

ИННОВАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА КУБАНИ

научно-практический журнал

Т. 10, № 2 / 2025

Наименование издания:

«Инновационная медицина Кубани»

Учредитель и издатель:

ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения 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 медицина Кубани» зарегистрирован 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 kbb1research@miackuban.ru

Цена свободная

Сайт

<https://www.innovmedkub.ru>

Редакция журнала сообщает, что в издании соблюдаются принципы международной организации «Комитет по издательской этике» (Committee on Publication Ethics – COPE). Ответственность за достоверность информации в рекламных материалах несут рекламодатели.

Журнал включен в национальную информационно-аналитическую систему – Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) и зарегистрирован в Научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU, лицензионный договор № 444-08/2016

Инновационная медицина Кубани

Научно-практический журнал

Том 10, № 2

2025

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 Салониках, Салоники, Греция

Дж. Бионди-Зоккаи, д. м. н., проф., Римский университет «Сапиенца», Латина, Италия

А.А. Авагимян, к. м. н., Ереванский государственный медицинский 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 исследований Саламанки, Саламанка, Испания

П. Филоссо, 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 медицинских наук, Исфахан, Иран

М. Шейбани, д. фарм. н., Иранский университет медицинских наук, Тегеран, Иран

Е.Д. Космачева, д. м. н., проф., заместитель главного врача, НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

Е.И. Зяблова, д.м.н., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

И.В. Басанкин, д. м. н., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

А.А. Афаунов, д. м. н., проф., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

А.А. Воронников, д. м. н., проф., Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

А.Н. Блаженко, д. м. н., проф., Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

Е.В. Болотова, д. м. н., проф., Кубанский государственный медицинский 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, Москва, Российская Федерация

М.И. Коган, д. м. н., проф., Ростовский государственный медицинский 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 Федерация

А.В. Поморцев, д. м. н., проф., Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

И.М. Быков, д. м. н., проф., Кубанский государственный медицинский 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, Российская Федерация

М.И. Быков, д. м. н., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

А.Г. Барышев, д. м. н., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская 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, Российская Федерация

Е.Ф. Филиппов, д. м. н., Кубанский государственный медицинский 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, Российская Федерация

В.П. Леонов, к. т. н., доцент, научный центр «Биостатистика», Анапа, Российская Федерация

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Л.А. Бокерия, д. м. н., проф., акад. РАН, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва, Российская Федерация

И.И. Затевахин, д. м. н., проф., акад. РАН, Российский национальный 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-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 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. Сеницын, д. м. н., проф., Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

П.К. Яблонский, д. м. н., проф., Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Российская Федерация

П.В. Царьков, д. м. н., проф., Первый Московский государственный 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 медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

П. Голдстроу, д. м. н., проф., Королевская больница Бромптона, Национальный институт лечения заболеваний сердца и легких, Лондон, Великобритания

Журнал включен ВАК РФ в Перечень ведущих научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные 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
kkl1research@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. 10 No. 2

2025

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
Elena I. Zyblova, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation
Igor V. Baskanin, Dr. Sci. (Med.), 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
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. Barbukhatty, 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

EDITORIAL COUNCIL

Leo A. Bockeria, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of Russian Academy of Sciences, Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, 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
Peter Goldstraw, Dr. Sci. (Med.), Professor, Royal Brompton Hospital, National Heart and Lung Institute, London, United Kingdom

The journal is included in the List of Leading Peer-Reviewed Scientific Journals and Publications in which the main scientific results, doctoral dissertations, and PhD theses should be published.

СОДЕРЖАНИЕ

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ДОСТИЖЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

К. Эскандар

НАНОТЕХНОЛОГИИ И СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН И УМЕНЬШЕНИЯ РУБЦОВ	7
--	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

О.Д. Эшонходжаев, Ш.У. Рахимий, В.А. Порханов

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ В ЛЕЧЕНИИ ОБЪЕМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ СРЕДОСТЕНИЯ	16
--	----

Д.Б. Гиллер, В.А. Басангова, О.Ш. Кесаев, С.С. Саенко, Ш.Э. Маюсупов, Б.И. Насритдинов, Э.Ф. Эрмаков, М.С. Шогенов, Е.В. Глухов, А.А. Филатов, И.А. Дадыев, А.Э. Эргешов

ВЛИЯНИЕ КОРРИГИРУЮЩЕЙ ВАТС-ТОРАКОПЛАСТИКИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ПНЕВМОНЭКТОМИЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ	24
---	----

К. Двараганатх, Р. Рохит, Ч. Арун Кумар, А. Субраманиан

ПЛАСТИНЫ С УГЛОВОЙ СТАБИЛЬНОСТЬЮ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЛОКТЕВОЙ КОСТИ: ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	33
--	----

И.А. Руцкая, С.И. Пиманов

ВАЛИДАЦИЯ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ КРИТЕРИЕВ ВЫЗВАННОГО <i>CLOSTRIDIoides DIFFICILE</i> ЭНТЕРОКОЛИТА У ПАЦИЕНТОВ С АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕЕЙ НА ФОНЕ COVID-19 И БЕЗ ТАКОВОГО	40
---	----

Н.А. Медведева, Н.С. Серова

БОЛЕЗНЬ ХИРАЯМА И ТРАВМАТИЧЕСКАЯ МИЕЛОПАТИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ И РОЛЬ МРТ В СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ	47
--	----

С.Е. Байбаков, Н.С. Бахарева, Е.К. Гордеева, К.О. Лифенко, Д.А. Васильченко, Е.В. Яковлева, Н.А. Федько, С.И. Соложенко

КРАНИОМЕТРИЧЕСКИЙ СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВОЗРАСТНОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ (ПО СТЕПЕНИ ОБЛИТЕРАЦИИ ЛАМБДОВИДНОГО ШВА)	54
---	----

А.В. Трембач, Ю.С. Александрович, В.В. Погорельчук, Н.М. Бгане, И.А. Трембач, Д.Я. Сеничева

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ДЕТЕЙ С СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ КАК ПРЕДИКТОР ИСХОДА	63
---	----

В.А. Липатов, С.В. Лазаренко, Д.А. Северинов, А.А. Денисов, Т.Н. Кудрявцева, А.В. Сычев, Т.К. Кулабухова

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НОВЫХ ОБРАЗЦОВ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ГУБЧАТЫХ КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩИХ СРЕДСТВ	72
--	----

И.С. Поляков, И.В. Гилевич, В.Р. Чернованова, А.Л. Коваленко, В.А. Порханов, В.Д. Паршин

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНЫХ СВИЩЕЙ	78
--	----

А.В. Ухарский, М.С. Лось, П.В. Нестеров, Ю.С. Шах-Пароньянц, М.В. Косенко

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СТРАТЕГИИ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	87
---	----

Ф.Н. Курбонова, Г.А. Ихтиярова, А.Ю. Григорьян, О. Авилова, Д.Ю. Ходжиев, Г.А. Худойназарова

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ О-КАРБОКСИМЕТИЛХИТОЗАНА, ПОЛУЧЕННОГО ИЗ ХИТОЗАНА ПЧЕЛИНОГО ПОДМОРА	96
---	----

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

И.С. Ляшенко, А.А. Шульга, К.С. Еремин, А.С. Гончарова, Д.В. Ходакова, И.В. Головинов, А.В. Галина, С.В. Гурова, Ю.С. Шатова

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ МАРКЕРОВ PDX-МОДЕЛИ ТРОЙНОГО НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	103
--	-----

СЛУЧАИ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Е.И. Зинченко, А.С. Петров, Д.Л. Фатеева, В.Г. Пищик

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ЦЕНТРАЛЬНЫМ
ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО IIIВ СТАДИИ ИЗ ВИДЕОТОРАКОСКОПИЧЕСКОГО ДОСТУПА
ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОИММУНОТЕРАПИИ 112

Н.Г. Терентьев, Е.А. Наумова, Д.Д. Зяблова, Е.И. Зяблова, Г.А. Ефимочкин, Е.И. Иофе

ВОЗМОЖНОСТИ КТ-АНГИОГРАФИИ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ АНОМАЛЬНОГО ОТХОЖДЕНИЯ
ПРАВОЙ ПОДКЛЮЧИЧНОЙ И ЛЕВОЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИЙ У РЕБЕНКА С ТЕТРАДОЙ ФАЛЛО 119

ЛЕКЦИИ

Е.И. Зяблова, Н.В. Агурина, В.А. Порханов

ЗНАЧЕНИЕ КТ В ДИАГНОСТИКЕ КОЛИТА КАК ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ 127

ОБЗОРЫ

Э.С. Газимиев, В.Л. Медведев, Г.Д. Дмитренко, Г.А. Палагута, А.А. Витяев, В.В. Сергеев

ОБСТРУКТИВНАЯ УРОПАТИЯ: ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ, ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ И АНАЛИЗ ОСЛОЖНЕНИЙ 135

Ю.В. Быков, А.Н. Обедин, А.А. Муравьёва, О.В. Зинченко, В.В. Фишер, И.В. Яцук, Е.В. Волков

ДИСХЛОРЕМИЯ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ У ДЕТЕЙ КАК ФАКТОР РИСКА
НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ 143

CONTENTS

TECHNOLOGICAL ADVANCES IN MEDICINE

Kirolos Eskandar

NANOTECHNOLOGY AND DRUG DELIVERY SYSTEMS IN WOUND HEALING AND SCAR REDUCTION 7

ORIGINAL ARTICLES

Otabek D. Eshonkhodjaev, Sharif U. Rakhimiy, Vladimir A. Porhanov

COMPARATIVE STUDY OF SURGICAL APPROACHES FOR MEDIASTINAL MASSES 16

Dmitry B. Giller, Valeriia A. Basangova, Oleg Sh. Kesaev, Sergey S. Saenko, Shokirjon E. Mayusupov, Bobir I. Nasritdinov, Eler F. Ermakov, Murat S. Shogenov, Evgeny V. Glukhov, Anton A. Filatov, Islam A. Dadyev, Atadzhan E. Ergeshov

IMPACT OF DELAYED VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPIC SURGERY ON PNEUMONECTOMY OUTCOMES IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS 24

Kandavel Dwaraganath, Rohit Ravikumar, Chandhuru Arun Kumar, Subramanian

LOCKING COMPRESSION PLATES IN PROXIMAL ULNA FRACTURES: A STUDY ON FUNCTIONAL OUTCOMES 33

Iryna A. Rutskaya, Sergey I. Pimanov

VALIDATION OF ULTRASONOGRAPHIC CRITERIA FOR DIAGNOSING *CLOSTRIDIoidES DIFFICILE* COLITIS IN COVID-19 AND NON-COVID-19 PATIENTS WITH ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA 40

Natalia A. Medvedeva, Natalia S. Serova

HIRAYAMA DISEASE AND TRAUMATIC MYELOPATHY: CAPABILITIES AND THE ROLE OF MRI IN FORENSIC MEDICINE 47

Sergey E. Baybakov, Nina S. Bakhareva, Elena K. Gordeeva, Kirill O. Lifenko, Diana A. Vasilchenko, Elizaveta V. Yakovleva, Natalya A. Fedko, Snezhana I. Solozhenko

CRANIOMETRIC METHOD FOR AGE ESTIMATION BY THE DEGREE OF LAMBDOID SUTURE OBLITERATION 54

Anton V. Trembach, Yurii S. Aleksandrovich, Viktor V. Pogorelchuk, Nalbiy M. Bgane, Ilya A. Trembach, Daria Ya. Senicheva

CARDIOVASCULAR DYSFUNCTION AS A PREDICTOR OF MORTALITY IN CHILDREN WITH SEPTIC SHOCK 63

Viacheslav A. Lipatov, Sergey V. Lazarenko, Dmitriy A. Severinov, Artyom A. Denisov, Tatyana N. Kudryavtseva, Alexander V. Sychev, Tatyana N. Kulabukhova

STRUCTURAL CHARACTERISTICS OF NOVEL COMPOSITE HEMOSTATIC SPONGES 72

Igor S. Polyakov, Irina V. Gilevich, Valentina R. Chernovanova, Alexey L. Kovalenko, Vladimir A. Porhanov, Vladimir D. Parshin

MODERN TREATMENTS OF BRONCHIAL FISTULAS 78

Andrey V. Ukgarskiy, Marina S. Los, Pavel V. Nesterov, Yulia S. Shakh-Paronyants, Maxim V. Kosenko

COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF REHABILITATION STRATEGIES FOR PATIENTS AFTER PROSTATE CANCER SURGERY 87

Feruza N. Kurbonova, Gulnora A. Ixtiyarova, Arsen Yu. Grigoryan, Olga Avilova, Dilmurod Ya. Khojiev, Gulbahor A. Xudoynazarova

PHYSICOCHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF O-CARBOXYMETHYL CHITOSAN OBTAINED FROM CHITOSAN OF DEAD BEES 96

EXPERIMENTAL RESEARCH

Inna S. Lyashenko, Anna A. Shulga, Konstantin S. Eremin, Anna S. Goncharova, Darya V. Khodakova, Igor V. Golovinov, Anastasiya V. Galina, Sophia V. Gurova, Iuliana S. Shatova

EVALUATION OF CLINICALLY RELEVANT MARKERS IN A PATIENT-DERIVED XENOGRFT MODEL OF TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER 103

CASE REPORTS

Evgenii I. Zinchenko, Andrey S. Petrov, Daria L. Fateeva, Vadim G. Pischik

SUCCESSFUL VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPIC SURGERY FOLLOWING NEOADJUVANT
CHEMOIMMUNOTHERAPY FOR STAGE IIIB CENTRAL SQUAMOUS CELL LUNG CANCER: A CASE REPORT 112

**Nikita G. Terentyev, Elizaveta A. Naumova, Darya D. Zyablova, Elena I. Zyablova,
Georgii A. Efimochkin, Elena I. Iofe**

CAPABILITIES OF COMPUTED TOMOGRAPHIC ANGIOGRAPHY: A CASE OF ANOMALOUS ORIGIN
OF THE RIGHT SUBCLAVIAN AND LEFT PULMONARY ARTERIES IN AN INFANT WITH TETRALOGY OF FALLOT 119

LECTURES

Elena I. Zyablova, Natalia V. Agurina, Vladimir A. Porhanov

ROLE OF COMPUTED TOMOGRAPHY IN DIAGNOSIS OF COLITIS AS A COMPLICATION OF CANCER THERAPY 127

REVIEWS

**Emilkhan S. Gazimiev, Vladimir L. Medvedev, George D. Dmitrenko, George A. Palaguta, Artem A. Vitaev,
Vladimir V. Sergeev**

OBSTRUCTIVE UROPATHY: CAUSES, TREATMENT, AND ANALYSIS OF COMPLICATIONS 135

**Yuri V. Bykov, Alexander N. Obedin, Alla A. Muravyova, Oleg V. Zinchenko, Vasily V. Fisher,
Ivan V. Yatsuk, Evgeny V. Volkov**

DYSCHLOREMIA IN CRITICALLY ILL CHILDREN AS A RISK FACTOR FOR AN UNFAVORABLE DISEASE OUTCOME 143



Nanotechnology and Drug Delivery Systems in Wound Healing and Scar Reduction

©Kirolos Eskandar

Helwan University, Helwan, Egypt

* Kirolos Eskandar, Helwan University, Helwan, Cairo Governorate 4037120, Egypt, kiroloss.eskandar@gmail.com

Received: January 31, 2025. Received in revised form: February 11, 2025. Accepted: March 11, 2025.

Abstract

Nanotechnology has emerged as a revolutionary approach in wound healing and scar reduction, offering precise, targeted, and efficient drug delivery systems. This review highlights recent advances in nanotechnology-based solutions, including nanoparticles, nanofibers, hydrogels, and nanoemulsions that address limitations of conventional therapies. These innovations enhance antimicrobial activity, promote angiogenesis, modulate inflammation, and deliver therapeutic agents with remarkable precision. The integration of nanotechnology with scar-reducing agents has transformative potential for collagen remodeling and fibrosis inhibition, improving both functional and esthetic outcomes. Furthermore, smart nanomaterials with biosensing capabilities enable real-time wound monitoring and dynamic treatment adjustments. While these advances are promising, challenges related to biocompatibility, cytotoxicity, and regulatory approval remain critical to address.

This review emphasizes the profound impact of nanotechnology in revolutionizing wound care and provides insights into future directions, including personalized therapies and artificial intelligence-integrated systems for optimized outcomes.

Keywords: nanotechnology, drug delivery systems, wound healing, scar reduction, regenerative medicine

Cite this article as: Eskandar K. Nanotechnology and drug delivery systems in wound healing and scar reduction. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(2):7–15. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-7-15>

Нанотехнологии и системы доставки лекарственных средств для заживления ран и уменьшения рубцов

©К. Эскандар

Хелуанский университет, Хелуан, Египет

* К. Эскандар, Хелуанский университет, Хелуан, мухафаза Каир 4037120, Египет, kiroloss.eskandar@gmail.com

Поступила в редакцию 31 января 2025 г. Исправлена 11 февраля 2025 г. Принята к печати 11 марта 2025 г.

Резюме

Нанотехнологии – инновационный подход в заживлении ран и уменьшении рубцов, предлагающий системы точной, адресной и эффективной доставки лекарств. В данном обзоре освещаются последние достижения в области нанотехнологий (наночастицы, нановолокна, гидрогели и наноэмульсии), имеющие превосходство над традиционными методами лечения. Данные инновационные разработки повышают антимикробную активность, способствуют ангиогенезу, модулируют воспаление и с прецизионной точностью доставляют терапевтические агенты. Интеграция нанотехнологий с препаратами для уменьшения рубцов открывает революционные возможности для ремоделирования коллагена и подавления фиброза, улучшая как функциональные, так и эстетические результаты лечения. Кроме того, «умные» наноматериалы с биосенсорами позволяют в режиме реального времени отслеживать состояние раны и корректировать лечение. Несмотря на многообещающие результаты, остаются нерешенными вопросы, связанные с биосовместимостью, цитотоксичностью и одобрением регулирующих органов.

В данном обзоре подчеркивается огромное влияние нанотехнологий на прогресс в лечении ран и дается представление о направлениях дальнейших исследований, а именно о персонализированной медицине и системах, интегрированных с искусственным интеллектом, для оптимизации результатов лечения.

Ключевые слова: нанотехнологии, системы доставки лекарств, заживление ран, уменьшение рубцов, регенеративная медицина

Цитировать: Эскандар К. Нанотехнологии и системы доставки лекарственных средств для заживления ран и уменьшения рубцов. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(2):7–15. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-7-15>



Introduction

Wound healing is a complex physiological process involving a series of coordinated events, including hemostasis, inflammation, proliferation, and remodeling. After tissue injury, the body initiates hemostasis to prevent blood loss, followed by an inflammatory response to combat potential infections.¹ The proliferative phase involves tissue formation and angiogenesis, leading to wound closure. Finally, during the remodeling phase, collagen fibers are reorganized to strengthen the newly formed tissue. However, this process can sometimes result in excessive scar formation, such as hypertrophic scars or keloids, which can impair function and esthetics.²

Traditional drug delivery systems in wound management, such as topical creams and systemic medications, often face limitations. These methods may provide inadequate drug concentrations at the wound site, leading to suboptimal therapeutic effects.³ Additionally, systemic administration can result in off-target effects and increased risk of adverse reactions. Skin's barrier properties further complicate effective drug penetration, making it challenging to achieve desired therapeutic outcomes.⁴

Nanotechnology has emerged as a transformative tool in addressing these challenges in wound healing and scar reduction. Nanoengineering enables to design drug delivery systems that penetrate the skin barrier easier, provide controlled and sustained drug release, and target specific cellular components involved in wound healing.⁵ For instance, nanoparticles (NPs) can be engineered to deliver antifibrotic agents directly to fibroblasts, thereby modulating collagen production and reducing scar formation. Recent studies demonstrated the potential of nanomaterials in improving transdermal drug delivery and preventing pathological scar formation.⁶ These advancements suggest that nanotechnology-based approaches could overcome the limitations of traditional therapies and offer more effective solutions for wound management.

Methods

This systematic review was conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines to ensure comprehensive and unbiased reporting.

Search Strategy

A structured search was performed in the databases PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar to identify relevant articles on nanotechnology and drug delivery systems in wound healing and scar reduction. The following keywords and Boolean operators were used: (“Nanotechnology” OR “Nanoparticles”) AND (“Drug delivery systems”) AND (“Wound healing” OR “Scar reduction”) AND (“Regenerative medicine”). Additional manual searches were conducted in the reference lists of key articles to identify any overlooked studies.

Eligibility Criteria

To be included in the review, studies must be

- published in peer-reviewed journals between 2000 and 2025
- written in English
- focused on the application of nanotechnology and drug delivery systems for wound healing and/or scar reduction
- based on experimental or clinical data on the efficacy, biocompatibility, or challenges of nanotechnology-based interventions.

Studies with insufficient data, conference abstracts, or papers unrelated to wound care were excluded.

Study Selection

A total of 132 studies were retrieved. After duplicate removal using EndNote (Clarivate Plc, UK), 111 studies remained. The titles and abstracts were screened, resulting in exclusion of 91 articles that did not meet the eligibility criteria. The full texts of the remaining 64 studies were assessed and finally included in the review.

Data Extraction

Data were extracted using a predefined template with the following variables: study objectives, intervention type, nanotechnology application, outcomes, and limitations and independently verified by 2 reviewers to ensure accuracy and consistency.

Quality Assessment

The Joanna Briggs Institute critical appraisal checklists for experimental and observational studies were used to assess the quality of the included studies. The studies scoring less than 50% were excluded to ensure the reliability of the findings.

Data Synthesis

The findings from the selected studies were synthesized thematically, focusing on the types of nanotechnology-based drug delivery systems, their mechanisms of action, therapeutic benefits, and limitations. The quantitative data were summarized in tables (if applicable) and analyzed to identify recurring themes and trends.

The PRISMA flow diagram (Figure) gives a transparent overview of the study selection process, detailing the number of records identified, screened, and included, along with the reasons for exclusion at each stage.

Discussion

NPs in Wound Healing

NPs have garnered significant attention in wound healing for their unique physicochemical properties, enabling their interaction with biological systems at the molecular level. Various NPs made from silver, gold, zinc oxide, and polymers have been explored for their therapeutic potential in enhancing wound repair processes.⁷

Silver NPs (AgNPs) are among the most extensively studied for wound care applications. Their broad-spectrum antimicrobial activity is well-documented, with

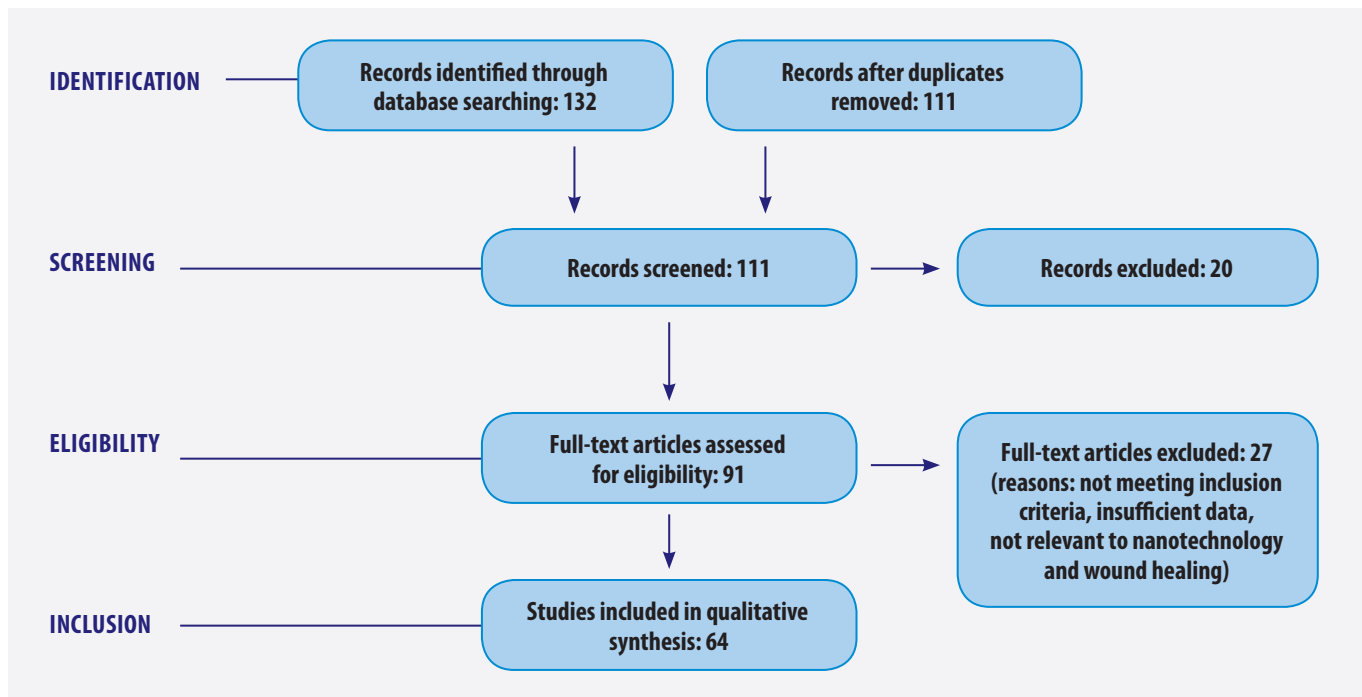


Figure. PRISMA flow diagram
Рисунок. Блок-схема PRISMA

mechanisms involving the bacterial cell membrane disruption, generation of reactive oxygen species, and interference with microbial DNA replication.⁸ AgNPs have been shown to promote keratinocyte proliferation, thereby facilitating reepithelialization and reducing scar formation. Clinical applications include their incorporation into wound dressings, which demonstrated efficacy in inhibiting bacterial colonization and accelerating healing of burn wounds and diabetic foot ulcers.⁹ However, concerns over their potential cytotoxicity and development of bacterial resistance to AgNPs require careful consideration of their clinical use.

Gold NPs (AuNPs) have also been investigated for their role in wound healing. At low concentrations, AuNPs promote keratinocyte growth and exhibit antimicrobial properties, which are beneficial in preventing wound infections.¹⁰ Additionally, AuNPs have been found to possess anti-inflammatory and antioxidant properties, contributing to an improved wound healing environment. Their ability to modulate cellular responses and promote tissue regeneration makes them promising candidates for therapeutic interventions.¹¹

Zinc oxide NPs (ZnO NPs) are recognized for their potent antimicrobial activity and their role in promoting angiogenesis and reepithelialization. ZnO NPs generate reactive oxygen species, which exhibit bactericidal effects, and have been incorporated into hydrogel-based dressings to enhance wound healing outcomes.¹² These NPs not only prevent infection but also support angiogenesis and tissue regeneration, which are critical for effective wound repair.

Polymeric NPs, such as those made from poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA), have been utilized as carriers for various therapeutic agents in wound healing. Growth factors, antimicrobial peptides, and other bioactive molecules can be encapsulated in PLGA NPs, providing controlled and sustained drug release at the wound site.¹³ This targeted delivery system enhances the local therapeutic effect while minimizing systemic side effects. Studies have shown that PLGA NPs can promote granulation tissue formation, angiogenesis, and collagen deposition, leading to improved wound healing outcomes.¹⁴

Nanotechnology-Enhanced Drug Delivery Systems

Nanotechnology has significantly advanced drug delivery systems in wound healing, offering innovative platforms, such as nanoemulsions, nanofibers, hydrogels, and nanocapsules. These systems enhance the controlled and targeted drug release, addressing limitations of traditional treatments.¹⁵

Nanoemulsions are fine oil-in-water or water-in-oil dispersions stabilized by surfactants, with droplet sizes typically ranging from 20 to 200 nm. Their small size allows for enhanced skin penetration, making them effective carriers for hydrophobic drugs.¹⁶ In wound care, nanoemulsions have been utilized to deliver antimicrobial agents directly to the wound site, reducing bacterial load and promoting healing. For instance, a study demonstrated that a nanoemulsion-based delivery system effectively transported the antimicrobial peptide LL-37 into biofilms, resulting in significant bacterial reduction.¹⁷

Electrospun nanofibers create a fibrous mat that mimics the extracellular matrix, providing a conducive environment

for cell attachment and proliferation. These structures can be loaded with various therapeutic agents, including growth factors and antibiotics, allowing for sustained and localized drug release.¹⁸ Electrospun nanofibers loaded with basic fibroblast growth factors (bFGF) have been shown to significantly enhance skin regeneration in diabetic rats, indicating their potential in chronic wound management.¹⁹

Hydrogels are 3-dimensional, hydrophilic polymer networks capable of absorbing substantial amounts of water. Their biocompatibility and tunability make them suitable for wound healing applications. Incorporation of NPs into hydrogels can create composite systems that offer both structural support and controlled drug delivery.²⁰ For example, an AgNP-embedded hydrogel scaffold exhibited enhanced antimicrobial activity and promoted wound healing in a rat model.²¹

Nanocapsules are vesicular systems with drugs confined within their cavities and surrounded by polymeric membranes. This structure protects encapsulated agents and provides controlled release.²² In wound healing, nanocapsules have been explored for delivering anti-inflammatory agents to favorably modulate the wound environment. Curcumin-loaded nanocapsules were reported to effectively reduce inflammation and accelerate healing in a mouse model of cutaneous wounds.²³

The benefits of these nanotechnology-enhanced drug delivery systems are multifaceted. Controlled and targeted drug release ensures that therapeutic agents are delivered at optimal concentrations directly to the wound site, minimizing systemic exposure and potential side effects.²⁴ This targeted approach enhances the therapeutic efficacy, particularly in managing infections and modulating inflammation. Furthermore, the sustained release profiles of these systems reduce the frequency of dressing changes, thereby decreasing discomfort and the risk of secondary infections.²⁵

Various therapeutic agents have been effectively delivered using nanotechnology-based systems in wound care. Growth factors, such as bFGF and vascular endothelial growth factor, have been incorporated into nanofibers and hydrogels to promote angiogenesis and tissue regeneration.²⁶ Antibiotics, such as ciprofloxacin and gentamicin, have been loaded into nanoemulsions and nanocapsules to combat wound infections effectively. Anti-inflammatory agents, including curcumin and dexamethasone, have been delivered via nanocarriers to modulate the inflammatory response, which is crucial for optimal healing.²⁷

Applications in Scar Reduction

Nanotechnology is a promising option for scar reduction as it facilitates collagen remodeling and inhibits fibrosis. The application of nanomaterials can modulate wound healing, leading to improved esthetic and functional outcomes.²⁸

One significant application of nanotechnology in scar management involves the delivery of therapeutic agents

that modulate collagen synthesis and deposition. For instance, retinoids, known for their ability to regulate epithelial cell growth and collagen production, have been effectively delivered using lipid-based nanocarriers.²⁹ Semisolid formulations enriched with retinol-loaded lipid NPs were shown to enhance skin penetration and reduce adverse effects commonly associated with retinoid therapy, thereby improving scar appearance.³⁰

Silicone-based treatments are widely recognized for their efficacy in scar management, primarily due to their occlusive properties, leading to stratum corneum hydration and fibroblast activity modulation. The integration of silicone into nanostructured systems has been explored to enhance its therapeutic effects.³¹ For example, silicone-based nanofibers have been developed to provide a breathable barrier that maintains optimal hydration levels, which helps regulate collagen production and flatten scars.³²

Enzymatic therapies targeting excessive collagen deposition have also benefited from nanotechnology. Collagenase, an enzyme that breaks down collagen, has been encapsulated within polymeric nanocapsules for controlled and sustained release.³³ Such approach ensures a localized effect, reducing the risk of systemic side effects and enhancing the aberrant collagen degradation in fibrotic scars. Collagenase-loaded nanocapsules were found to effectively decrease collagen accumulation in fibrotic tissues, showing their potential to reduce scars.³⁴

Beyond drug delivery, nanotechnology contributes to improved esthetic and functional outcomes in healed wounds. Nanomaterials can be engineered to create scaffolds that mimic the extracellular matrix, providing structural support and promoting organized tissue regeneration.³⁵ These scaffolds facilitate uniform collagen deposition and reduce the formation of disorganized fibrotic tissue, leading to less noticeable and more flexible scars. Additionally, the controlled release of anti-inflammatory agents from nanocarriers can modulate the wound environment, preventing excessive inflammation that often leads to hypertrophic scarring.³⁶

Nanotechnology and Biocompatibility

Nanotechnology integration into wound care presents significant opportunities for enhancing healing processes and outcomes. However, developing biocompatible nanomaterials suitable for clinical applications poses several challenges, particularly concerning cytotoxicity and overall safety.³⁷

Potential cytotoxic effects are a primary concern. Certain NPs, such as AgNPs, are renowned for their antimicrobial properties but can exhibit cytotoxicity toward human cells.³⁸ One of the strategies to mitigate these adverse effects is to coat AgNPs with biomolecules and incorporate them into hydrogel-based wound dressings. These approaches aim to enhance antibacterial efficacy while minimizing cytotoxicity, thereby improving biosafety and treatment outcomes.³⁹

Another challenge is the potential of nanomaterials to induce oxidative stress, leading to cellular damage. For instance, although effective as antibacterial agents, copper-based NPs have faced challenges due to their toxicity to cells and tissues.⁴⁰ To address this, researchers have explored biocompatible and biodegradable nanomaterials, such as cerium oxide NPs (CeO₂ NPs), with antioxidant properties. Encapsulating CeO₂ NPs in biocompatible polymers has been shown to reduce cytotoxicity and improve cell survival, offering a promising strategy for enhancing wound healing.⁴¹

The size, shape, and surface charge of NPs also significantly affect their biocompatibility. Optimizing these parameters is crucial to minimize adverse interactions with biological systems: eg, modifying the surface properties of NPs can reduce protein adsorption and prevent unintended immune responses.⁴² Also, utilizing natural polymers, such as chitosan and silk fibroin, in nanomaterial fabrication can enhance biocompatibility. Such materials not only support cell proliferation and tissue regeneration but also exhibit inherent antimicrobial properties, making them suitable for wound healing applications.⁴³

Incorporating nanomaterials into existing wound dressing materials, such as cotton bandages, has also been explored to enhance their functionality. For instance, decorating commercial cotton bandages with nanomaterials that have drug-releasing and antibacterial properties can minimize local pain and postdressing infections at a wound site. This approach offers a practical solution to improve wound care by enhancing the properties of widely used dressing materials.^{9,44}

Smart Nanomaterials for Wound Monitoring

The integration of smart nanomaterials into wound care has significantly advanced wound healing monitoring and management. These innovative materials enable real-time detection of critical parameters, such as infection, pH levels, and moisture content, facilitating dynamic treatment adjustments and improving patient outcomes.⁴⁵

One of the primary applications of nanotechnology in wound monitoring is the development of intelligent dressings capable of early infection detection. Traditional methods often fail to provide timely information, delaying treatment and potentially exacerbating wound conditions. To address this, researchers designed soft intelligent dressings with pH and temperature sensors.⁴⁶ For instance, Zhang et al (2022)⁴⁷ developed a flexible wound infection monitoring system using a polyaniline-based pH sensor and a commercial temperature sensor integrated onto a styrene-ethylene-butylene-styrene elastomer film. This system demonstrated a pH measurement range of 4-10 with a response time of less than 6 seconds and accurately monitored temperature changes between 30 and 40 °C. In vitro tests and a rat model of *Staphylococcus aureus* infection confirmed the system's ability to detect

early-stage infection by monitoring pH and temperature variations.

Furthermore, smart nanomaterials have been utilized to monitor wound pH levels, indicative of the healing process. Normal skin maintains an acidic pH between 4 and 6; however, upon wounding, the pH becomes neutral or slightly alkaline. Increased pH can signal bacterial colonization and infection.⁴⁸ To exploit this, Qiao et al (2020)⁴⁹ developed a smart hydrogel-based wound dressing capable of monitoring bacterial infection via a pH-responsive fluorescence resonance energy transfer (FRET) system. The hydrogel, composed of polyvinyl alcohol and an ultraviolet-cleavable polyprodrug, was loaded with silica NPs modified with fluorescent dyes. Changes in the pH induced a FRET transition visually indicating the presence of bacterial infection. Furthermore, the hydrogel facilitated near-infrared light-triggered antibiotic release, offering on-demand treatment.

Moisture management is another critical aspect of wound care, as maintaining an optimal moisture level promotes healing and prevents desiccation or maceration. Smart nanotechnology-based dressings have been designed to monitor and regulate moisture levels in real time.⁵⁰ Such dressings often employ hydrogel matrices embedded with nanosensors that can detect changes in moisture content and respond accordingly. For example, certain hydrogels can swell or contract in response to moisture variations, providing both a protective barrier and a means to signal the need for dressing changes or an additional intervention.⁵¹

The real-time data collection enabled by these smart nanomaterials allows for dynamic treatment adjustments. Continuous monitoring of wound parameters ensures that any deviations from the normal healing trajectory are promptly identified, and appropriate therapeutic measures can be promptly implemented. This proactive approach minimizes complications, reduces healing times, and improves overall patient care.²⁹

Despite these advances, widespread clinical adoption of smart nanomaterial-based wound monitoring systems remains a challenge: biocompatibility, production scalability, and eco-friendliness are critical factors to be addressed. Moreover, integrating these systems into existing medical infrastructure and ensuring data security and privacy are essential considerations for future development.⁵²

Regulatory and Ethical Considerations

The integration of nanotechnology into wound care introduces complex regulatory and ethical considerations that must be meticulously addressed to ensure patient safety and public trust. The US Food and Drug Administration (FDA) regulates nanotechnology products under existing statutory frameworks, evaluating them based on their intended use and specific attributes.⁵³ The FDA emphasizes that nanotechnology products can exhibit

unique properties, necessitating thorough safety and efficacy assessments. Consequently, selection of a regulatory pathway for a nanotechnology-based wound care product depends on its classification as a drug, device, biological product, or combination product and must adhere to the pertinent regulatory requirements.⁵⁴

The approval of medical devices, including those incorporating nanotechnology, typically involves several stages: product design and development, preclinical testing, clinical evaluation, and regulatory submission. This process takes an average of 18 to 24 months, with approximately 12 to 18 months for product design and development followed by additional 3 to 6 months for regulatory approval.⁵⁵

Ethical considerations are paramount in nanotechnology deployment in wound care. Key ethical principles include nonmaleficence (doing no harm), autonomy (respecting patient self-determination), justice (fair distribution of risks and benefits), and privacy (protection of personal health information).⁵⁶ Ensuring informed consent, particularly concerning novel aspects of nanotechnology, is crucial. Patients must be adequately informed about potential risks and benefits associated with nanotechnology-based treatments to make autonomous decisions regarding their care.⁵⁷

Nanomaterial-specific safety concerns arise from unique physicochemical properties, which may lead to unforeseen interactions within biological systems. Potential risks include cytotoxicity, unforeseen immune responses, and long-term environmental impacts. Comprehensive preclinical studies are essential to assess these risks, and continuous postmarket surveillance is necessary to monitor adverse events and ensure ongoing safety.⁵⁸

Environmental considerations also play a significant role in the ethical discourse surrounding nanotechnology. The life cycle of nanomaterials from production to disposal must be managed to prevent environmental contamination and associated health risks. Implementing sustainable manufacturing practices and establishing guidelines for safe disposal of nanomaterials are critical steps in mitigating environmental impacts.⁵³

Future Perspectives

Nanotechnology is at the forefront of transformative advances in regenerative medicine, offering innovative solutions for tissue repair and wound healing. Recent developments have showcased various applications of nanomaterials, including diagnostics, disease treatment, and gene therapy. In wound care, nanotechnology has been utilized to develop targeted drug delivery systems and antimicrobial dressings, enhancing treatment efficacy and reducing healing times.⁵⁹

A significant breakthrough in regenerative medicine involves the use of iron nanowires that respond to magnetic fields. Researchers at the King Abdullah University

of Science and Technology (Thuwal, Saudi Arabia) developed a nanotechnology platform for culturing bone-forming stem cells on a mesh of these nanowires. The application of a low-frequency magnetic field causes the nanowires to bend, providing mechanical stimulation to the cells and accelerating osteogenic differentiation. Thus, efficient bone formation is achieved in a matter of days compared with weeks in conventional settings.⁶⁰ This innovation holds promise for treating degenerative bone diseases and enhancing tissue regeneration.

The emergence of personalized medicine has further propelled the application of nanotechnology in wound care. By tailoring treatments to individual patient needs, personalized approaches aim to optimize therapeutic outcomes.⁶¹ Nanotechnology facilitates this by enabling the development of customized wound care solutions, such as patient-specific drug delivery systems and scaffolds that promote tissue regeneration. These innovations allow for more precise interventions, improving the healing process and reducing the risk of complications.⁶²

The integration of artificial intelligence (AI) and machine learning with nanotechnology is an emerging trend that holds significant promise for optimizing wound care. AI and machine learning algorithms can analyze complex medical data to identify patterns and predict wound healing trajectories, thereby informing treatment decisions.⁶³ For instance, AI has been applied to wound assessment, enabling the prediction of healing outcomes and the customization of treatment plans. Additionally, AI can assist in the design of nanomaterials by predicting their interactions with biological systems, resulting in safer and more effective therapeutic agents.⁶⁴

Conclusions

Nanotechnology has emerged as a transformative force in wound healing and scar reduction, offering innovative solutions through NPs, enhanced drug delivery systems, and smart nanomaterials. This review highlights significant advances, including the development of biocompatible nanomaterials, targeted therapies, and real-time wound monitoring technologies. These innovations have improved therapeutic outcomes by addressing limitations of traditional approaches and enabling personalized care. However, challenges, such as regulatory complexities, potential cytotoxicity, and ethical considerations, remain significant hurdles. Future opportunities lie in integrating nanotechnology with AI, machine learning, and personalized medicine, which promise to revolutionize wound care and unlock new frontiers in regenerative medicine. Continued interdisciplinary research and collaboration are crucial to overcome existing challenges and realize the full potential of nanotechnology in improving patient outcomes.

Литература/References

- Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound healing: a cellular perspective. *Physiol Rev*. 2019;99(1):665–706. PMID: 30475656. PMCID: PMC6442927. <https://doi.org/10.1152/physrev.00067.2017>
- Chester D, Marrow EA, Daniele MA, Brown AC. Wound healing and the host response in regenerative engineering. In: Narayan R, ed. *Encyclopedia of Biomedical Engineering*. Vol 1. Elsevier; 2019:1–12. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801238-3.99896-9>
- Eriksson E, Griffith GL, Nuutila K. Topical drug delivery in the treatment of skin wounds and ocular trauma using the Platform Wound Device. *Pharmaceutics*. 2023;15(4):1060. PMID: 37111546. PMCID: PMC10145636. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041060>
- Zhao Z, Ukidve A, Kim J, Mitragotri S. Targeting strategies for tissue-specific drug delivery. *Cell*. 2020;181(1):151–167. PMID: 32243788. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.001>
- Ding JY, Sun L, Zhu ZH, Wu XC, Xu XL, Xiang YW. Nano drug delivery systems: a promising approach to scar prevention and treatment. *J Nanobiotechnology*. 2023;21(1):268. PMID: 37568194. PMCID: PMC10416511. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-02037-4>
- Jiang K, Chen Y, Zhao D, et al. A facile and efficient approach for hypertrophic scar therapy via DNA-based transdermal drug delivery. *Nanoscale*. 2020;12(36):18682–18691. PMID: 32970085. <https://doi.org/10.1039/d0nr04751a>
- Pormohammad A, Monych NK, Ghosh S, Turner DL, Turner RJ. Nanomaterials in wound healing and infection control. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(5):473. PMID: 33919072. PMCID: PMC8143158. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050473>
- More PR, Pandit S, Filippis A, Franci G, Mijakovic I, Galdiero M. Silver nanoparticles: bactericidal and mechanistic approach against drug resistant pathogens. *Microorganisms*. 2023;11(2):369. PMID: 36838334. PMCID: PMC9961011. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020369>
- Pang Q, Jiang Z, Wu K, Hou R, Zhu Y. Nanomaterials-based wound dressing for advanced management of infected wound. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(2):351. PMID: 36830262. PMCID: PMC9952012. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020351>
- Mendes C, Thirupathi A, Corrêa MEAB, Gu Y, Silveira PCL. The use of metallic nanoparticles in wound healing: new perspectives. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):15376. PMID: 36499707. PMCID: PMC9740811. <https://doi.org/10.3390/ijms232315376>
- Anuradha CT, Krishna Sharma R. Nanobiotechnology driven wound care solutions: a critical review of bio-synthesized nanoparticles' applications. *Results in Surfaces and Interfaces*. 2025;18:100369. <https://doi.org/10.1016/j.rsufi.2024.100369>
- Ma X, Huang X, Wang A, et al. In situ injectable photocrosslinking hydrogel with heterojunction nanoparticles for dual-channel synergistic disinfection and cutaneous regeneration in diabetic chronic wound healing. *Nano Today*. 2024;56:102235. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2024.102235>
- Guo X, Zuo X, Zhou Z, et al. PLGA-based micro/nanoparticles: an overview of their applications in respiratory diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4333. PMID: 36901762. PMCID: PMC10002081. <https://doi.org/10.3390/ijms24054333>
- Veith AP, Henderson K, Spencer A, Sligar AD, Baker AB. Therapeutic strategies for enhancing angiogenesis in wound healing. *Adv Drug Deliv Rev*. 2019;146:97–125. PMID: 30267742. PMCID: PMC6435442. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.09.010>
- Aminu N, Bello I, Umar NM, Tanko N, Aminu A, Audu MM. The influence of nanoparticulate drug delivery systems in drug therapy. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020;60:101961. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101961>
- Wilson RJ, Li Y, Yang G, Zhao CX. Nanoemulsions for drug delivery. *Particuology*. 2022;64:85–97. <https://doi.org/10.1016/j.partic.2021.05.009>
- Gomes A, Teixeira C, Ferraz R, Prudêncio C, Gomes P. Wound-healing peptides for treatment of chronic diabetic foot ulcers and other infected skin injuries. *Molecules*. 2017;22(10):1743. PMID: 29057807. PMCID: PMC6151519. <https://doi.org/10.3390/molecules22101743>
- Dharmaraj D, Chavan N, Likhitha U, Nayak UY. Electrospun nanofibers for dermatological delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2024;99:105981. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.105981>
- Chen S, Liu B, Carlson MA, Gombart AF, Reilly DA, Xie J. Recent advances in electrospun nanofibers for wound healing. *Nanomedicine (Lond)*. 2017;12(11):1335–1352. PMID: 28520509. PMCID: PMC6661929. <https://doi.org/10.2217/nmm-2017-0017>
- Zöller K, To D, Bernkop-Schnürch A. Biomedical applications of functional hydrogels: innovative developments, relevant clinical trials and advanced products. *Biomaterials*. 2025;312:122718. PMID: 39084097. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2024.122718>
- Amara H, Alam F, El Turk S, Butt H. 3D-printed and in-situ prepared hydrogel anti-bacterial wound patch with silver nanoparticle embedded matrix. *Heliyon*. 2025;11(4):e42186. PMID: 40028552. PMCID: PMC11867285. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e42186>
- De R, Mahata MK, Kim KT. Structure-based varieties of polymeric nanocarriers and influences of their physicochemical properties on drug delivery profiles. *Adv Sci (Weinh)*. 2022;9(10):e2105373. PMID: 35112798. PMCID: PMC8981462. <https://doi.org/10.1002/advs.202105373>
- Kumari A, Raina N, Wahi A, et al. Wound-healing effects of curcumin and its nanoformulations: a comprehensive review. *Pharmaceutics*. 2022;14(11):2288. PMID: 36365107. PMCID: PMC9698633. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112288>
- Cheng X, Xie Q, Sun Y. Advances in nanomaterial-based targeted drug delivery systems. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023;11:1177151. PMID: 37122851. PMCID: PMC10133513. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1177151>
- Moradifar F, Sepahdoost N, Tavakoli P, Mirzapoor A. Multi-functional dressings for recovery and screenable treatment of wounds: a review. *Heliyon*. 2024;11(1):e41465. PMID: 39831167. PMCID: PMC11742314. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e41465>
- Blanco-Fernandez B, Castaño O, Mateos-Timoneda MÁ, Engel E, Pérez-Amodio S. Nanotechnology approaches in chronic wound healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2021;10(5):234–256. PMID: 32320364. PMCID: PMC8035922. <https://doi.org/10.1089/wound.2019.1094>
- Taheri M, Arabestani MR, Kalhori F, Soleimani Asl S, Asgari M, Hosseini SM. Antibiotics-encapsulated nanoparticles as an antimicrobial agent in the treatment of wound infection. *Front Immunol*. 2024;15:1435151. PMID: 39534603. PMCID: PMC11554516. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1435151>
- Kang Y, Liu X, Chen X, Duan Y, Wang J, Gao C. Advances of nanobiomaterials for treating skin pathological fibrosis. *Advanced NanoBiomed Research*. 2024;4(8):2400008. <https://doi.org/10.1002/anbr.202400008>
- Nasra S, Pramanik S, Oza V, Kansara K, Kumar A. Advancements in wound management: integrating nanotechnology and smart materials for enhanced therapeutic interventions. *Discov Nano*. 2024;19(1):159. PMID: 39354172. PMCID: PMC11445205. <https://doi.org/10.1186/s11671-024-04116-3>

30. Pawłowska M, Marzec M, Jankowiak W, Nowak I. Retinol and oligopeptide-loaded lipid nanocarriers as effective raw material in anti-acne and anti-aging therapies. *Life (Basel)*. 2024;14(10):1212. PMID: 39459512. PMCID: PMC11508827. <https://doi.org/10.3390/life14101212>
31. De Decker I, Hoeksema H, Vanlerberghe E, et al. Occlusion and hydration of scars: moisturizers versus silicone gels. *Burns*. 2023;49(2):365–379. PMID: 35550830. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2022.04.025>
32. Kong B, Liu R, Guo J, Lu L, Zhou Q, Zhao Y. Tailoring micro/nano-fibers for biomedical applications. *Bioact Mater*. 2022;19:328–347. PMID: 35892003. PMCID: PMC9301605. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.04.016>
33. El-Safy S, Tammam SN, Abdel-Halim M, et al. Collagenase loaded chitosan nanoparticles for digestion of the collagenous scar in liver fibrosis: the effect of chitosan intrinsic collagen binding on the success of targeting. *Eur J Pharm Biopharm*. 2020;148:54–66. PMID: 31945489. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.01.003>
34. Villegas MR, Baeza A, Usategui A, Ortiz-Romero PL, Pablos JL, Vallet-Regí M. Collagenase nanocapsules: an approach to fibrosis treatment. *Acta Biomater*. 2018;74:430–438. PMID: 29734007. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.05.007>
35. Kolimi P, Narala S, Nyavanandi D, Youssef AAA, Dudhipala N. Innovative treatment strategies to accelerate wound healing: trajectory and recent advancements. *Cells*. 2022;11(15):2439. PMID: 35954282. PMCID: PMC9367945. <https://doi.org/10.3390/cells11152439>
36. Chen Z, Gao J, Li L. New challenges in scar therapy: the novel scar therapy strategies based on nanotechnology. *Nanomedicine (Lond)*. 2024;19(28):2413–2432. PMID: 39325688. PMCID: PMC11492664. <https://doi.org/10.1080/17435889.2024.2401768>
37. T A, Prabhu A, Baliga V, et al. Transforming wound management: nanomaterials and their clinical impact. *Pharmaceutics*. 2023;15(5):1560. PMID: 37242802. PMCID: PMC10221108. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051560>
38. Nandhini J, Karthikeyan E, Elizabeth Rani E, et al. Advancing engineered approaches for sustainable wound regeneration and repair: harnessing the potential of green synthesized silver nanoparticles. *Engineered Regeneration*. 2024;5(3):306–325. <https://doi.org/10.1016/j.engreg.2024.06.004>
39. Ren Y, Zhang Y, Li X. Application of AgNPs in biomedicine: an overview and current trends. *Nanotechnology Reviews*. 2024;13(1):20240030. <https://doi.org/10.1515/ntrev-2024-0030>
40. Xuan L, Ju Z, Skonieczna M, Zhou PK, Huang R. Nanoparticles-induced potential toxicity on human health: applications, toxicity mechanisms, and evaluation models. *MedComm (2020)*. 2023;4(4):e327. PMID: 37457660. PMCID: PMC10349198. <https://doi.org/10.1002/mco2.327>
41. Chen S, Wang Y, Bao S, et al. Cerium oxide nanoparticles in wound care: a review of mechanisms and therapeutic applications. *Front Bioeng Biotechnol*. 2024;12:1404651. PMID: 38832127. PMCID: PMC11145637. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1404651>
42. Kyriakides TR, Raj A, Tseng TH, et al. Biocompatibility of nanomaterials and their immunological properties. *Biomed Mater*. 2021;16(4):10.1088/1748-605X/abe5fa. PMID: 33578402. PMCID: PMC8357854. <https://doi.org/10.1088/1748-605X/abe5fa>
43. Ngo PT, Nguyen DN, Nguyen HP, et al. Silk fibroin/chitosan/montmorillonite sponge dressing: enhancing hemostasis, antimicrobial activity, and angiogenesis for advanced wound healing applications. *Int J Biol Macromol*. 2024;279(Pt 3):135329. PMID: 39236943. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.135329>
44. Rybka M, Mazurek Ł, Konop M. Beneficial effect of wound dressings containing silver and silver nanoparticles in wound healing—from experimental studies to clinical practice. *Life (Basel)*. 2022;13(1):69. PMID: 36676019. PMCID: PMC9864212. <https://doi.org/10.3390/life13010069>
45. Sarrami-Foroushani E, Yavari M, Zarepour A, Khosravi A, Irvani S, Zarrabi A. Nature-inspired healing: biomimetic nanomaterials for advanced wound management. *Materials Today Sustainability*. 2024;28:100975. <https://doi.org/10.1016/j.mtsust.2024.100975>
46. Pang Q, Yang F, Jiang Z, Wu K, Hou R, Zhu Y. Smart wound dressing for advanced wound management: real-time monitoring and on-demand treatment. *Materials & Design*. 2023;229:111917. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2023.111917>
47. Zhang Z, Su R, Han F, et al. A soft intelligent dressing with pH and temperature sensors for early detection of wound infection. *RSC Adv*. 2022;12(6):3243–3252. PMID: 35425400. PMCID: PMC8979260. <https://doi.org/10.1039/d1ra08375a>
48. Youssef K, Ullah A, Rezai P, Hasan A, Amirfazli A. Recent advances in biosensors for real time monitoring of pH, temperature, and oxygen in chronic wounds. *Mater Today Bio*. 2023;22:100764. PMID: 37674780. PMCID: PMC10477692. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2023.100764>
49. Qiao B, Pang Q, Yuan P, Luo Y, Ma L. Smart wound dressing for infection monitoring and NIR-triggered antibacterial treatment. *Biomater Sci*. 2020;8(6):1649–1657. PMID: 31971164. <https://doi.org/10.1039/c9bm02060h>
50. Rani Raju N, Silina E, Stupin V, Manturova N, Chidambaram SB, Achar RR. Multifunctional and smart wound dressings—a review on recent research advancements in skin regenerative medicine. *Pharmaceutics*. 2022;14(8):1574. PMID: 36015200. PMCID: PMC9414988. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081574>
51. Wang Y, Zhang M, Yan Z, Ji S, Xiao S, Gao J. Metal nanoparticle hybrid hydrogels: the state-of-the-art of combining hard and soft materials to promote wound healing. *Theranostics*. 2024;14(4):1534–1560. PMID: 38389845. PMCID: PMC10879867. <https://doi.org/10.7150/thno.91829>
52. Karnwal A, Jassim AY, Mohammed AA, Sharma V, Al-Tawaha ARMS, Sivanesan I. Nanotechnology for healthcare: plant-derived nanoparticles in disease treatment and regenerative medicine. *Pharmaceutics (Basel)*. 2024;17(12):1711. PMID: 39770553. PMCID: PMC11678348. <https://doi.org/10.3390/ph17121711>
53. Ma X, Tian Y, Yang R, et al. Nanotechnology in healthcare, and its safety and environmental risks. *J Nanobiotechnol*. 2024;22(1):715. PMID: 39548502. PMCID: PMC11566612. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02901-x>
54. Paradise J. Regulating nanomedicine at the Food and Drug Administration. *AMA J Ethics*. 2019;21(4):E347–E355. PMID: 31012422. <https://doi.org/10.1001/amajethics.2019.347>
55. Marešová P, Klímová B, Honegr J, Kuča K, Ibrahim WNH, Selamat A. Medical device development process, and associated risks and legislative aspects—systematic review. *Front Public Health*. 2020;8:308. PMID: 32903646. PMCID: PMC7438805. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00308>
56. Kuiken T. Nanomedicine and ethics: is there anything new or unique?. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2011;3(2):111–118. PMID: 20544800. <https://doi.org/10.1002/wnan.90>
57. Souto EB, Blanco-Llamero C, Krambeck K, et al. Regulatory insights into nanomedicine and gene vaccine innovation: safety assessment, challenges, and regulatory perspectives. *Acta Biomater*. 2024;180:1–17. PMID: 38604468. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2024.04.010>
58. Havelikar U, Ghorpade KB, Kumar A, et al. Comprehensive insights into mechanism of nanotoxicity, assessment methods and regulatory challenges of nanomedicines. *Discov Nano*.

2024;19(1):165. PMID: 39365367. PMCID: PMC11452581. <https://doi.org/10.1186/s11671-024-04118-1>

59. Thamarai P, Karishma S, Kamalesh R, et al. Current advancements in nanotechnology for stem cells. *Int J Surg*. 2024;110(12):7456–7476. PMID: 39236089. PMCID: PMC11634102. <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000002082>

60. Perez JE, Bajaber B, Alsharif N, et al. Modulated nanowire scaffold for highly efficient differentiation of mesenchymal stem cells. *J Nanobiotechnology*. 2022;20(1):282. PMID: 35710420. PMCID: PMC9202102. <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01488-5>

61. Malik S, Muhammad K, Waheed Y. Emerging applications of nanotechnology in healthcare and medicine. *Molecules*. 2023;28(18):6624. PMID: 37764400. PMCID: PMC10536529. <https://doi.org/10.3390/molecules28186624>

62. Rajendran A, Rajan RA, Balasubramaniyam S, Elumalai K. Nano delivery systems in stem cell therapy: transforming regenerative medicine and overcoming clinical challenges. *Nano TransMed*. 2025;4:100069. <https://doi.org/10.1016/j.ntm.2024.100069>

63. Prakashan D, Kaushik A, Gandhi S. Smart sensors and wound dressings: artificial intelligence-supported chronic skin moni-

toring – a review. *Chemical Engineering Journal*. 2024;497:154371. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2024.154371>

64. Anisuzzaman DM, Wang C, Rostami B, Gopalakrishnan S, Niezgoda J, Yu Z. Image-based artificial intelligence in wound assessment: a systematic review. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2022;11(12):687–709. PMID: 34544270. <https://doi.org/10.1089/wound.2021.0091>

Author credentials

Kirolos Eskandar, MBBCh, MA, Medical Professional, Faculty of Medicine and Surgery, Helwan University (Helwan, Egypt). <https://orcid.org/0000-0003-0085-3284>

Conflict of interest: none declared.

Сведения об авторе

Эскандар Киросос, МВВШ, МА, медицинский работник, факультет медицины и хирургии, Хелуанский университет (Хелуан, Египет). <https://orcid.org/0000-0003-0085-3284>

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.



Сравнительное исследование хирургических подходов в лечении объемных образований средостения

©О.Д. Эшонходжаев^{1*}, Ш.У. Рахимий¹, В.А. Порханов³

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В. Вахидова, Ташкент, Республика Узбекистан

² Клиника «SURGEMED», Ургенч, Республика Узбекистан

³ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

* О.Д. Эшонходжаев, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В. Вахидова, Узбекистан, 100115, Ташкент, ул. Кичик Халка Йули 10, dr.otabek@mail.ru

Поступила в редакцию 6 декабря 2024 г. Исправлена 23 февраля 2025 г. Принята к печати 5 марта 2025 г.

Резюме

Актуальность: Лечение объемных образований средостения представляет собой важную задачу в современной торакальной хирургии. Видеоторакоскопия (ВАТС) становится все более востребованной благодаря миниинвазивности по сравнению с традиционными подходами, такими как торакотомия и стернотомия.

Цель: Изучить различия в интраоперационном и периоперационном периодах у пациентов, перенесших ВАТС, торакотомию и стернотомию.

Материалы и методы: В исследование было включено 616 пациентов с объемными образованиями средостения, которым в ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В. Вахидова» г. Ташкента были выполнены хирургические вмешательства: торакотомия (n=420), стернотомия (n=84) и ВАТС (n=112). Для проведения сравнения применялся метод сопоставления по баллам склонности (propensity score matching, PSM), что обеспечивало равномерное распределение по ключевым предоперационным характеристикам.

Результаты: В группе ВАТС продолжительность операции была значительно короче ($83,2 \pm 17,5$ мин), чем при торакотомии ($125,7 \pm 61,9$ мин, $p < 0,001$) и стернотомии ($128,8 \pm 46,1$ мин, $p < 0,001$), отмечался меньший объем интраоперационной кровопотери ($125,8 \pm 7,4$ мл), чем при торакотомии ($350,4 \pm 11,4$ мл, $p < 0,001$) и стернотомии ($400,6 \pm 13,5$ мл, $p < 0,001$). Средняя продолжительность искусственной вентиляции легких при ВАТС составила $2,49 \pm 0,5$ ч, что также существенно меньше по сравнению с торакотомией ($8,3 \pm 2,1$ ч, $p < 0,001$) и стернотомией ($10,1 \pm 3,3$ ч, $p < 0,001$). Послеоперационное пребывание в стационаре было короче в группе ВАТС ($7,4 \pm 2,7$ против $11,5 \pm 4,1$ дней при торакотомии и $11,7 \pm 4,3$ дней при стернотомии ($p < 0,001$)). Частота ранних послеоперационных осложнений была значительно меньше в группе ВАТС – 2 случая (2,6%) по сравнению с группами торакотомии и стернотомии, где наблюдалось 12 (15,6%) и 14 (18,2%) случаев соответственно ($p = 0,006$ и $p = 0,002$).

Заключение: Методика ВАТС демонстрирует преимущества перед традиционными методами, такими как торакотомия и стернотомия, обеспечивает меньшую кровопотерю, более короткое время операции, пребывания в стационаре и низкую частоту осложнений.

Ключевые слова: объемные образования средостения, хирургическое лечение, видеоторакоскопия, торакотомия, стернотомия, послеоперационные осложнения

Цитировать: Эшонходжаев О.Д., Рахимий Ш.У., Порханов В.А. Сравнительное исследование хирургических подходов к лечению объемных образований средостения. *Инновационная медицина Кубани.* 2025;10(2):16–23. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-16-23>

Comparative Study of Surgical Approaches for Mediastinal Masses

©Otabek D. Eshonkhodjaev^{1*}, Sharif U. Rakhimiy², Vladimir A. Porhanov³

¹ Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Surgery named after Academician V. Vakhidov, Tashkent, Uzbekistan

² SURGEMED Clinic, Urgench, Uzbekistan

³ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

* Otabek D. Eshonkhodjaev, 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.otabek@mail.ru

Received: December 6, 2024. Received in revised form: February 23, 2025. Accepted: March 5, 2025.



Abstract

Background: Treatment of mediastinal masses poses a significant challenge in modern thoracic surgery. Video-assisted thoracic surgery (VATS) is gaining popularity due to its minimally invasive approach compared with traditional methods, such as thoracotomy and sternotomy.

Objective: To study differences in intraoperative and perioperative periods among patients who underwent VATS, thoracotomy, or sternotomy.

Material and methods: The study included a total of 616 patients with mediastinal masses who underwent surgery at the Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Surgery named after Academician V. Vakhidov (Tashkent, Uzbekistan): thoracotomy (n=420), sternotomy (n=84), and VATS (n=112). Propensity score matching was used for comparison to ensure balanced distribution across key preoperative characteristics.

Results. In the VATS group, surgery duration was significantly shorter (83.2 ± 17.5 minutes) compared with thoracotomy (125.7 ± 61.9 minutes, $P < .001$) and sternotomy (128.8 ± 46.1 minutes, $P < .001$). Intraoperative blood loss was also lower in the VATS group (125.8 ± 7.4 mL) compared with thoracotomy (350.4 ± 11.4 mL, $P < .001$) and sternotomy (400.6 ± 13.5 mL, $P < .001$). The mean duration of mechanical ventilation was 2.49 ± 0.5 hours in the VATS group, which was significantly shorter than in the thoracotomy group (8.3 ± 2.1 hours, $P < .001$) and the sternotomy group (10.1 ± 3.3 hours, $P < .001$). Postoperative hospital stay was shorter in the VATS group (7.4 ± 2.7 days) compared with thoracotomy (11.5 ± 4.1 days) and sternotomy (11.7 ± 4.3 days, $P < .001$). The rate of early postoperative complications was also significantly lower in the VATS group with 2 cases (2.6%) compared with 12 cases (15.6%) in the thoracotomy group and 14 cases (18.2%) in the sternotomy group ($P = .006$ and $P = .002$, respectively).

Conclusions: VATS demonstrated advantages over traditional methods, such as thoracotomy and sternotomy. It offers shorter surgery duration and hospital stay, decreased blood loss, and fewer complications.

Keywords: mediastinal masses, surgical treatment, video-assisted thoracic surgery, thoracotomy, sternotomy, postoperative complications

Cite this article as: Eshonkhodjaev OD, Rakhimiy ShU, Porhanov VA. Comparative study of surgical approaches for mediastinal masses. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(2):16–23. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-16-23>

Введение

Объемные образования средостения представляют собой сложную и разнородную группу патологий, включающих доброкачественные и злокачественные опухоли, кисты и другие патологические процессы. По данным исследований, они составляют около 15% всех внутригрудных образований, с примерной распространенностью 1–2 случая на 100 тыс. населения в год [1, 2]. Клинические проявления данных патологий варьируют от бессимптомного течения до тяжелых симптомов, вызванных компрессией жизненно важных органов, таких как сердце, легкие и крупные сосуды. В частности, крупные или центрально расположенные образования могут приводить к угрожающим жизни осложнениям, включая синдром верхней полой вены, дыхательную недостаточность и сердечно-сосудистые нарушения [3, 4].

Лечение объемных образований средостения остается актуальной задачей современной торакальной хирургии. По данным мировых центров, традиционные подходы, такие как торакотомия и стернотомия, являются наиболее распространенными методами хирургического лечения, однако на фоне развития технологий все большее распространение получает видео-ассистированная торакоскопия (ВАТС) [5, 6]. Согласно последним исследованиям, доля операций, выполненных методом ВАТС, увеличилась до 60% за последнее десятилетие благодаря ее миниинвазивности, более быстрому восстановлению пациентов и снижению количества послеоперационных осложнений [6–8].

Несмотря на все преимущества, в научной литературе подчеркивается недостаток крупных рандомизированных исследований, позволяющих объективно оценить эффективность и безопасность ВАТС по сравнению с традиционными методами, такими как торако-

томия и стернотомия. Это затрудняет выработку четких клинических рекомендаций и протоколов для выбора оптимального хирургического подхода [3, 5, 7].

Таким образом, выбор метода лечения объемных образований средостения остается предметом дискуссий. Оптимальный подход определяется рядом факторов, включая размер, локализацию, морфологические особенности образования, а также состояние пациента. Современные исследования направлены на дальнейшее изучение возможностей минимально инвазивных технологий в лечении подобных патологий с целью повышения эффективности и снижения рисков осложнений.

Цель

Изучить различия в интраоперационном и периоперационном периодах у пациентов, перенесших ВАТС, торакотомию и стернотомию.

Материалы и методы

Исследование проведено в ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В. Вахидова» (Ташкент, Узбекистан). В исследование включены результаты хирургического лечения 616 взрослых пациентов с объемными образованиями средостения, которые были разделены на 3 основные группы, в зависимости от типа хирургического вмешательства: торакотомия (n=420), стернотомия (n=84) и ВАТС (n=112). Для объективного анализа и минимизации влияния искажающих переменных использован метод сопоставления по баллам склонности (propensity score matching, PSM), что обеспечивало равномерное распределение (1:1:1) по ключевым предоперационным характеристикам (рис. 1).

Исходные характеристики пациентов включали возраст, пол, индекс массы тела и наличие сопутствующих заболеваний, таких как гипертония, ишемическая болезнь сердца, диабет, ожирение и хроническая обструктивная болезнь легких. Средний возраст пациентов составил $37,05 \pm 11,14$ лет в группе VATS, $38,75 \pm 11,11$ лет – в группе торакотомии и $34,05 \pm 10,35$ лет – в группе стернотомии.

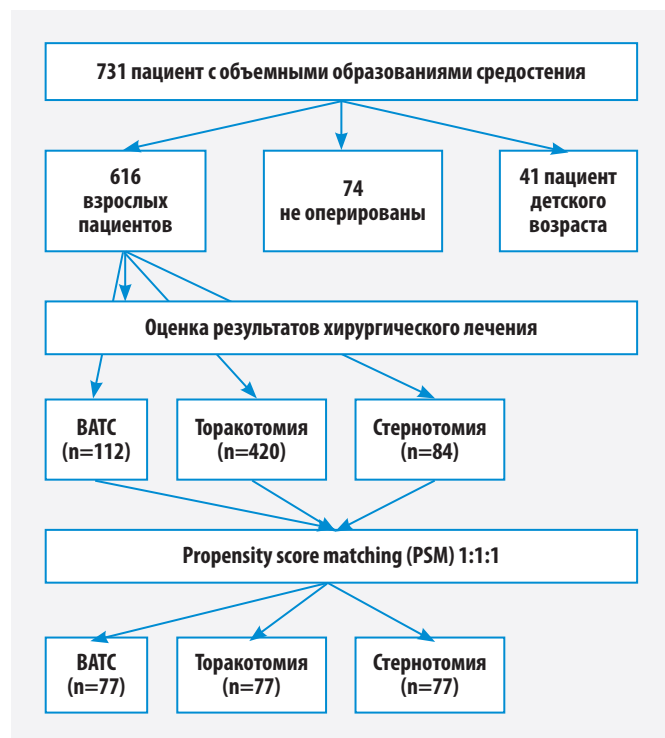


Рисунок 1. Схема дизайна исследования и сопоставления пациентов

Прим.: VATS – видео-ассистированная торакоскопия

Figure 1. Study design and patient comparison

Note: VATS, video-assisted thoracic surgery

Пациенты были распределены по полу и другим клиническим характеристикам.

Данные о коморбидности, включая гипертонию, ишемическую болезнь сердца, диабет, ожирение, хроническую обструктивную болезнь легких, патологии почек, печени и желудочно-кишечного тракта, также были распределены равномерно среди групп. Все пациенты имели статус ASA (Американское общество анестезиологов) класса II.

Анатомическое расположение опухолей в переднем средостении доминировало во всех группах. Размер и объем опухолей были значимо больше в группах торакотомии и стернотомии по сравнению с VATS. Средний диаметр образований составил $5,8 \pm 2,8$ см в группе VATS, $8,1 \pm 3,1$ см – в группе торакотомии и $9,4 \pm 3,7$ см – в группе стернотомии. Образования объемом более 1 дм^3 регистрировались чаще в группах торакотомии и стернотомии.

Стоит отметить, что большая часть образований в группе VATS была ≤ 10 см (71,4%), тогда как в группе стернотомии таких опухолей было значительно меньше (40,3%). Средний объем образований также различался: в группе VATS средний объем составлял $0,15 \pm 0,24 \text{ дм}^3$, в группе торакотомии – $1,38 \pm 1,89 \text{ дм}^3$, а в группе стернотомии – $0,65 \pm 1,01 \text{ дм}^3$. Большинство образований в 3-х группах имели объем $\leq 1 \text{ дм}^3$.

Оценка эффективности хирургических методов проводилась по следующим показателям: длительность операции, интраоперационная кровопотеря, продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), частота ранних послеоперационных осложнений и длительность пребывания в стационаре.

Таблица 1

Предоперационная клиническая и демографическая характеристика пациентов

Table 1

Preoperative clinical and demographic characteristics of patients

	ВАТС (n=77)		Торакотомия (n=77)		Стернотомия (n=77)		p-value*	p-value**
Возраст	37,05±11,14, (63–21)		38,75±11,11, (59–20)		34,05±10,4, (60–19)		0,92	0.681
Мужчины	37	48,1%	38	49,4%	39	50,6%	0,87	0,75
Женщины	40	51,9%	39	50,6%	38	49,4%		
ИМТ, кг/м²	25,4±2,1		25,8±2,4		25,7±2,5		0,791	0,812
Коморбидность								
Гипертония	15	19,5%	16	20,8%	17	22,1%	0,912	0,884
ИБС	14	18,2%	18	23,4%	16	20,8%	0,214	0,457
Диабет	1	1,3%	1	1,3%	2	2,6%	1,00	0,112
Ожирение	5	6,5%	4	5,2%	7	9,1%	0,73	0,55
ХОБЛ, БЭБ	5	6,5%	6	7,8%	4	5,2%	0,76	0,73
Патология почек	7	9,1%	7	9,1%	8	10,4%	1,00	0,79

Прим.: БЭБ – бронхоэктатическая болезнь, VATS – видео-ассистированная торакоскопия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, * p-value между VATS и торакотомией; ** p-value между VATS и стернотомией

Note: БЭБ, bronchiectasis; VATS, video-assisted thoracic surgery; ИБС, coronary heart disease; ИМТ, body mass index; ХОБЛ, chronic obstructive pulmonary disease; *, P value between VATS and thoracotomy; **, P value between VATS and sternotomy

Таблица 2
Анатомическая характеристика образований средостения в группах исследования
Table 2

Anatomical characteristics of mediastinal masses in the study groups

	ВАТС (n=77)		Торакотомия (n=77)		Стернотомия (n=77)		<i>p</i> -value*	<i>p</i> -value**
Переднее	74	96,1%	75	97,4%	75	97,4%	0,65	0,65
Заднее	2	2,6%	1	1,3%	0	0,0%	0,56	0,15
Среднее	1	1,3%	1	1,3%	2	2,6%	1,00	0,56
Верхнее	72	93,5%	70	90,9%	74	96,1%	0,55	0,47
Нижнее	5	6,5%	7	9,1%	3	3,9%	0,55	0,47
Справа	39	50,6%	38	49,4%	38	49,4%	0,87	0,87
Слева	38	49,4%	39	50,6%	39	50,6%	0,87	0,87
Диаметр опухоли, см	5,8±2,8		8,1±3,1		9,4±3,7		0,583	0,439
≤10 см	55	71,4%	53	68,8%	31	40,3%	0,72	<0,001
>10 см	22	28,6%	24	31,2%	46	59,7%	0,72	<0,001
Объем опухоли, дм³								
≤1 дм ³	71	92,2%	70	90,9%	69	89,6%	0,77	0,58
>1 дм ³	6	7,8%	7	9,1%	8	10,4%	0,77	0,58

Прим.: * *p*-value между ВАТС и торакотомией; ** *p*-value между ВАТС и стернотомией

Note: *, *P* value between VATS and thoracotomy; **, *P* value between VATS and sternotomy

Результаты

Метод ВАТС показал наименьшую продолжительность операции и минимальную интраоперационную кровопотерю по сравнению с методами торакотомии и стернотомии, что подтверждает его преимущество в снижении времени операции и уменьшении кровопотери (рис. 2). Так, средняя длительность операции при ВАТС составила 83,2±17,5 мин, в то время как при торакотомии она составила 125,7±61,9 мин, а при стернотомии – 128,8±46,1 мин ($p<0,001$). Интраоперационная кровопотеря при ВАТС составила в среднем 125,8±7,4 мл, тогда как при торакотомии – 350,4±11,4 мл, а при стернотомии – 400,6±13,5 мл ($p<0,001$).

В группе ВАТС наблюдалась значительно меньшая продолжительность ИВЛ и более короткое время пребывания в ОРИТ по сравнению с методами торакотомии и стернотомии, что подтверждает ее преимущество в снижении времени ИВЛ и периода пребывания в ОРИТ (рис. 3).

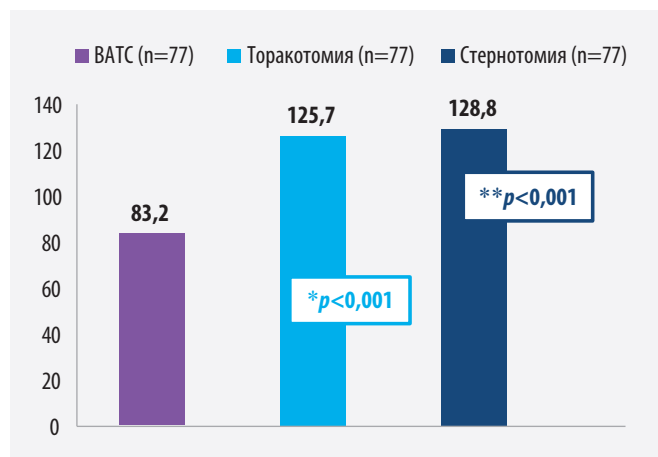


Рисунок 2. Сравнение продолжительности хирургии

Прим.: * *p*-value между ВАТС и торакотомией; ** *p*-value между ВАТС и стернотомией

Figure 2. Comparison of surgery duration

Note: *, *P* value between VATS and thoracotomy; **, *P* value between VATS and sternotomy

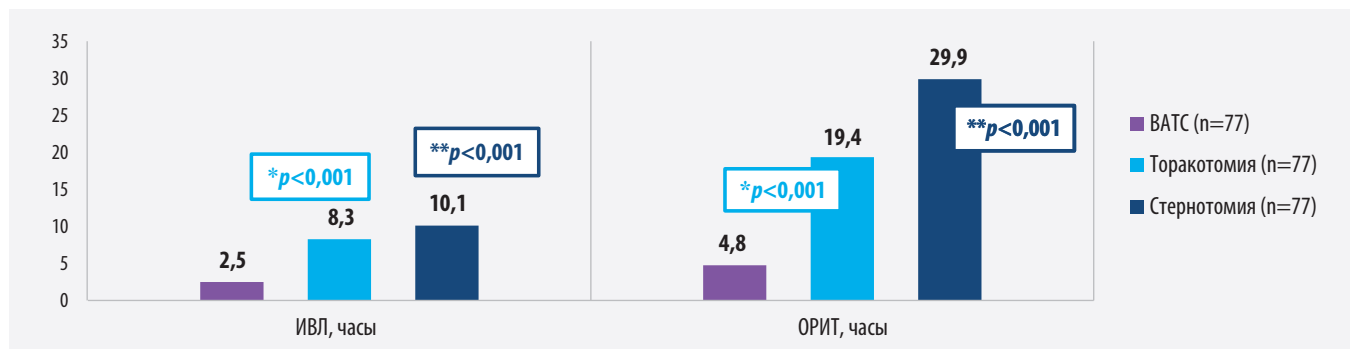


Рисунок 3. Сравнение показателей длительности ИВЛ и лечения в ОРИТ

Прим.: * *p*-value между ВАТС и торакотомией; ** *p*-value между ВАТС и стернотомией

Figure 3. Comparison of mechanical ventilation duration and intensive care unit length of stay

Note: *, *P* value between VATS and thoracotomy; **, *P* value between VATS and sternotomy

Средняя продолжительность ИВЛ при VATS составила $2,5 \pm 0,5$ ч, тогда как при торакотомии – $8,3 \pm 2,1$ ч, а при стернотомии – $10,1 \pm 3,3$ ч ($p < 0,001$). Среднее время пребывания в ОРИТ при VATS составило $4,75 \pm 1,1$ ч, в то время как при торакотомии – $19,4 \pm 3,9$ ч, а при стернотомии – $29,9 \pm 5,3$ ч ($p < 0,001$).

Также при VATS отмечен значительно меньший объем отделяемого по дренажам ($283,1 \pm 17,8$ против $524,2 \pm 25,6$ мл при торакотомии и $361,7 \pm 25,3$ мл при стернотомии ($p < 0,001$)), более короткое время удаления дренажей ($2,6 \pm 0,5$ против $4,7 \pm 1,3$ сут. при торакотомии и $6,8 \pm 1,3$ сут. при стернотомии ($p < 0,001$)) и сокращенное время послеоперационного пребывания в стационаре ($7,4 \pm 2,7$ против $11,5 \pm 4,1$ дней при торакотомии и $11,7 \pm 4,3$ дней при стернотомии ($p < 0,001$)), что также подтверждает преимущества VATS в снижении инвазивности и ускорении восстановления пациентов (рис. 4).

Общее количество ранних послеоперационных осложнений было значительно меньше в группе VATS –

2 случая (2,6%) по сравнению с группами торакотомии и стернотомии, где наблюдалось 12 (15,6%) и 14 (18,2%) случаев соответственно ($p = 0,006$ и $p = 0,002$).

Общее число пациентов с послеоперационными осложнениями также было наименьшим в группе VATS – 2 пациента (2,6%), тогда как в группах торакотомии и стернотомии было зарегистрировано 9 (11,7%) и 11 (14,3%) пациентов соответственно ($p = 0,029$ и $p = 0,010$).

Раневые инфекции и серомы наблюдались только в группах торакотомии и стернотомии, по 2 случая (2,6%) в каждой группе, в то время как в группе VATS такие осложнения отсутствовали ($p = 0,16$ для обоих случаев). Пневмоторакс также возникал исключительно в группах торакотомии и стернотомии по одному случаю (1,3%) в каждой, но не был зафиксирован у пациентов, перенесших VATS ($p = 0,32$). Плеврит был зарегистрирован по одному случаю (1,3%) во всех 3-х группах ($p = 1,00$).

Пневмония или дыхательная недостаточность зарегистрированы у одного пациента (1,3%) в группе

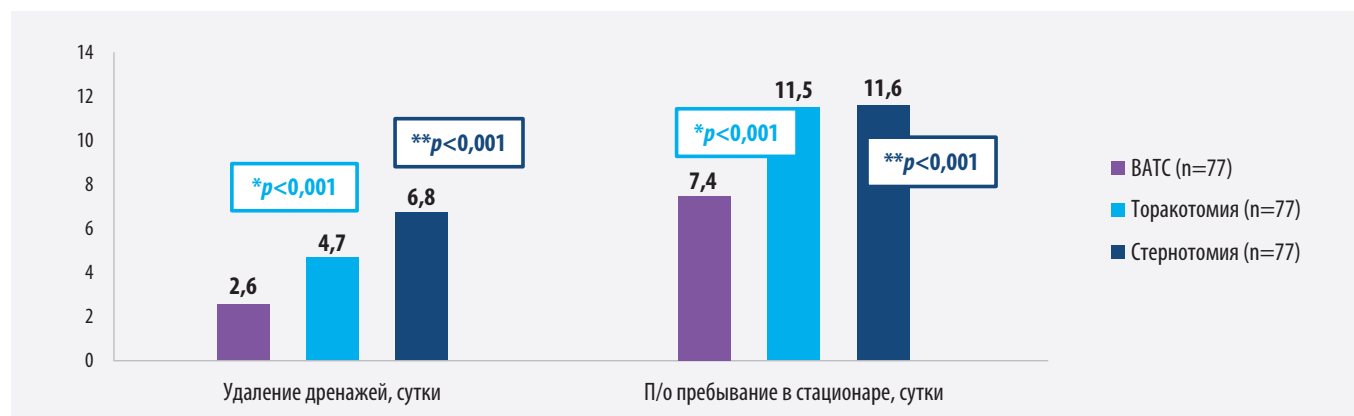


Рисунок 4. Сравнение длительности дренирования и пребывания в стационаре

Прим.: * p-value между VATS и торакотомией; ** p-value между VATS и стернотомией

Figure 4. Comparison of drainage duration and length of hospital stay

Note: *, P value between VATS and thoracotomy; **, P value between VATS and sternotomy

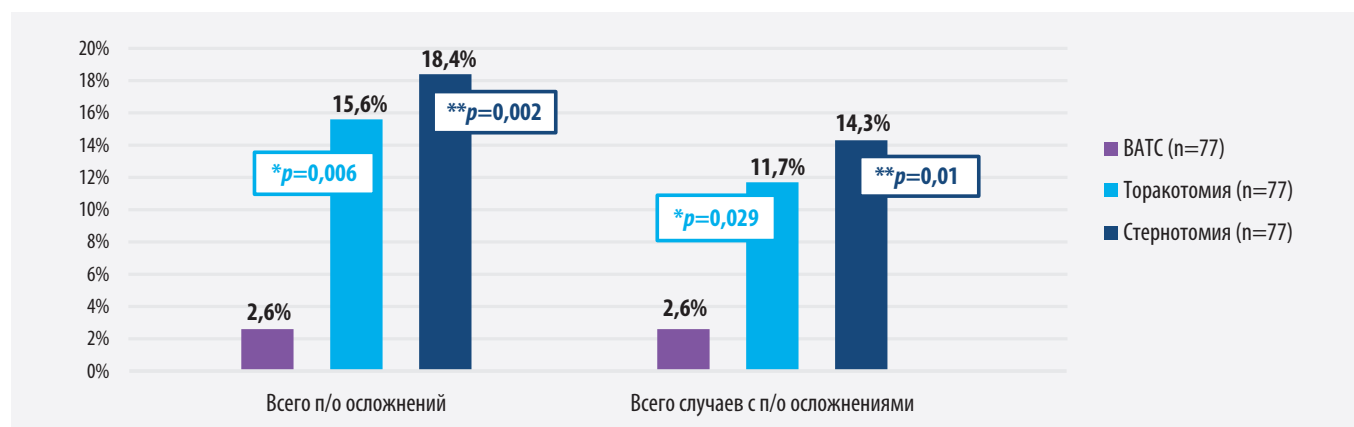


Рисунок 5. Сравнение общей частоты ранних послеоперационных осложнений

Прим.: * p-value между VATS и торакотомией; ** p-value между VATS и стернотомией

Figure 5. Comparison of overall rates of early postoperative complications

Note: *, P value between VATS and thoracotomy; **, P value between VATS and sternotomy

торакалотомии и у 2-х пациентов (2,6%) в группе стернотомии, тогда как в группе VATC таких осложнений не было ($p=0,32$). Кровотечения возникли у одного пациента (1,3%) в группах VATC и торакалотомии и у 2-х пациентов (2,6%) в группе стернотомии ($p=1,00$). Эмпиема плевры, парез голосовых связок, бронхоплевральный свищ, острая почечная недостаточность, трахеобронхит и реинтубация были зарегистрированы по одному случаю (1,3%) в группах торакалотомии и стернотомии, но не были зарегистрированы в группе VATC ($p=0,32$ для всех случаев).

Обсуждение

В нашем исследовании мы оценивали сравнительную эффективность VATC и открытых хирургических методов в лечении образований средостения. Согласно результатам, в группе VATC была значительно короче продолжительность операции ($83,2 \pm 17,5$ мин), чем при торакалотомии ($125,7 \pm 61,9$ мин, $p < 0,001$) и стернотомии ($128,8 \pm 46,1$ мин, $p < 0,001$), отмечалась меньшая интраоперационная кровопотеря ($125,8 \pm 7,4$ мл), чем при торакалотомии ($350,4 \pm 11,4$ мл, $p < 0,001$) и стернотомии ($400,6 \pm 13,5$ мл, $p < 0,001$). Средняя продолжительность ИВЛ при VATC составила $2,49 \pm 0,5$ ч, что также существенно меньше по сравнению с торакалотомией ($8,3 \pm 2,1$ ч, $p < 0,001$) и стернотомией ($10,1 \pm 3,3$ ч, $p < 0,001$). Послеоперационное пребывание в стационаре было короче в группе VATC ($7,4 \pm 2,7$ против $11,5 \pm 4,1$ дней при торакалотомии и $11,7 \pm 4,3$ дней при стернотомии ($p < 0,001$)). Частота ранних послеоперационных осложнений была значительно меньше в группе VATC – 2 случая (2,6%) по сравнению с группами торакалотомии и стернотомии, где наблюдалось 12 (15,6%) и 14 (18,2%) случаев соответственно ($p=0,006$ и $p=0,002$).

Обзор литературы показал, что наши результаты согласуются с данными нескольких исследований. Так, Y. Aksoy и A. Şehitoğulları (2023) отмечали, что среди пациентов с первичными медиастинальными массами применение VATC продемонстрировало миниинвазивность, улучшенные послеоперационные исходы и меньшую частоту осложнений по сравнению с открытыми методами [9].

В работе Y. Fang и Z. Qin (2021) показано, что VATC является надежным и безопасным методом даже для крупных и инвазивных опухолей медиастинаума. В их исследовании VATC использовалась для удаления как небольших, так и больших опухолей, что позволило сократить длительность госпитализации и улучшить качество жизни пациентов после операции [10].

В исследовании L.R. Kaiser (2019) акцентируется внимание на выборе хирургического подхода при лечении медиастинальных опухолей, где традиционные методы, такие как стернотомия, могут уступать минимально инвазивным техникам в плане послеоперационного восстановления [11].

Наши результаты согласуются с выводами данного исследования, подчеркивая преимущества VATC в снижении послеоперационных осложнений и ускорении восстановления пациентов.

Важное значение имеет метаанализ, проведенный J. Dang и соавт. (2024), в котором сравнивались результаты VATC и роботизированной хирургии. Авторы отмечают, что обе техники эффективны, однако VATC остается более доступной и широко применяемой методикой, особенно в условиях ограниченных ресурсов [12].

В нашем центре VATC была выбрана как основной метод, что позволило добиться хороших результатов при относительно низкой стоимости вмешательства.

В работе G. Gülmez и соавт. (2024) сравнивались результаты открытых операций и однопортовой VATC, показано, что минимально инвазивные техники значительно снижают риск осложнений, таких как инфекционные процессы и длительное восстановление [13]. Наши данные подтверждают эти выводы, демонстрируя уменьшение периода пребывания пациентов в стационаре и более быструю реабилитацию после VATC.

Также стоит отметить исследование M. Tang и соавт. (2024), в котором анализировалось влияние размера медиастинальных опухолей на выбор хирургического доступа. Было показано, что субкифодный доступ в VATC является безопасным и эффективным даже при больших опухолях, что также нашло подтверждение в наших клинических наблюдениях [14].

В исследовании X. Yin и соавт. (2024) подчеркнуто преимущество субкостальной торакалоскопии перед медианной стернотомией при лечении тимом. Наши результаты также показывают, что минимально инвазивные методы позволяют снизить частоту осложнений и улучшить исходы при лечении тимом у пациентов при минимальной травматичности [15].

Кроме того, Y. Tanaka и соавт. (2023) рассмотрели эффективность VATC при нисходящем некротизирующем медиастиините, доказав, что минимально инвазивный подход позволяет избежать серьезных послеоперационных осложнений [16]. В нашем исследовании VATC также показала хорошие результаты у пациентов с осложнениями, требующими оперативного вмешательства на медиастинальных структурах.

Z. Zhang и соавт. (2022) в своей работе отметили успешное применение VATC при удалении зрелых тератом медиастинаума, что подтверждается нашими данными, где VATC использовалась как основной метод для удаления подобных опухолей [17].

Наконец, в исследовании P. Cherntanomwong и соавт. (2022) продемонстрирована эффективность VATC по сравнению со стернотомией при тимэктомии у пациентов с миастенией [18].

Таким образом, наши данные согласуются с результатами зарубежных исследований, демонстрирующими не только безопасность, но и улучшенные исходы.

Ограничения нашего исследования включают ретроспективный характер, небольшие размеры групп пациентов, одноцентровой дизайн, ограниченное время наблюдения и отсутствие анализа морфологических характеристик опухолей. Также опыт врачей-хирургов и неучтенные сопутствующие заболевания могли повлиять на результаты. Эти факторы требуют осторожности при интерпретации выводов и подчеркивают необходимость дальнейших исследований.

Заключение

Методика ВАТС демонстрирует преимущества перед традиционными методами, такими как торакотомия и стернотомия, обеспечивает меньшую кровопотерю, более короткое время операции, пребывания в стационаре и низкую частоту осложнений.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования:

О.Д. Эшонходжаев, Ш.У. Рахимий

Выполнение практической части работы: все авторы

Сбор, анализ и интерпретация данных: Ш.У. Рахимий

Подготовка и редактирование текста: Ш.У. Рахимий

Проведение статистического анализа: Ш.У. Рахимий

Утверждение готовой версии: В.А. Порханов,

О.Д. Эшонходжаев

Author contributions

Concept and design: Eshonkhodjaev, Rakhimiy

Practical work: All authors

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Rakhimiy

Manuscript drafting and revising: Rakhimiy

Statistical analysis: Rakhimiy

Final approval of the version to be published: Porhanov,

Eshonkhodjaev

Литература/References

1. Azizad S, Sannanjanja B, Restrepo CS. Solid tumors of the mediastinum in adults. *Semin Ultrasound CTMR*. 2016;37(3):196–211. PMID: 27261345. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2016.03.002>
2. Almeida PT, Heller D. Anterior mediastinal mass. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2024.
3. Александров О.А., Пикин О.В., Рябов А.Б., Степанов С.О., Волченко Н.Н. Особенности клинической картины и морфологической верификации опухолей средостения. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2020;9(5):60–70. <https://doi.org/10.17116/onkolog2020905160>
4. Aleksandrov OA, Pikin OV, Ryabov AB, Stepanov SO, Volchenko NN. Clinical presentations and morphological verification of mediastinal tumors. *Onkologiya. Zhurnal imeni PA Gertsena*. 2020;9(5):60–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog2020905160>
5. Aroor AR, Prakasha SR, Seshadri S, S T, Raghuraj U. A study of clinical characteristics of mediastinal mass. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(2):77–80. PMID: 24701488. PMID: PMC3972605. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/7622.4013>
6. Li WW, van Boven WJ, Annema JT, Eberl S, Klomp HM, de Mol BA. Management of large mediastinal masses: surgical and anesthesiological considerations. *J Thorac Dis*. 2016;8(3):E175–E184. PMID: 27076967. PMID: PMC4805811. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.02.55>

7. Rodriguez M, Milla L, Wee JO. The role of minimally invasive surgery in the management of giant mediastinal tumors: a narrative review. *Mediastinum*. 2022;6:37. PMID: 36582972. PMID: PMC9792823. <https://doi.org/10.21037/med-21-38>
8. Тополюницкий Е.Б., Бородин Ю.А. Видеоторакоскопические вмешательства при опухолях и кистах средостения. *Эндоскопическая хирургия*. 2020;26(6):17–21. <https://doi.org/10.17116/endoskop20202606117>
9. Topolnitsky EB, Borodina YuA. Videothoracoscopic interventions for tumors and cysts of the mediastinum. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2020;26(6):17–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/endoskop20202606117>
10. Amore D, Cicalese M, Scaramuzzi R, Di Natale D, Casazza D, Curcio C. Hybrid robotic thoracic surgery for excision of large mediastinal masses. *J Vis Surg*. 2018;4:105. PMID: 29963394. PMID: PMC5994465. <https://doi.org/10.21037/jovs.2018.05.17>
11. Aksoy Y, Şehitoğulları A. Analysis of patients resected for primary mediastinal mass: which surgical approach is superior. *Istanbul Medical Journal*. 2023;24(3):236–240. <https://doi.org/10.4274/imj.galenos.2023.45804>
12. Fang Y, Qin Z. Video-assisted thoracoscopic surgery is safe and reliable for large and invasive primary mediastinal tumors. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2021;16(1):163–168. PMID: 33786130. PMID: PMC7991948. <https://doi.org/10.5114/wiitm.2020.94528>
13. Kaiser LR. Surgical approaches to the mediastinum. In: Kalhor N, Moran C. *Mediastinal Pathology*. Springer, Cham; 2019:29–39. https://doi.org/10.1007/978-3-319-98980-8_3
14. Dang J, Sun S, Wu Z, Shan Y, Zhang H. Meta-analysis of clinical efficacy of thoracoscopy and robotic surgery in the treatment of mediastinal tumors. *World J Surg Oncol*. 2024;22(1):70. PMID: 38413953. PMID: PMC10900664. <https://doi.org/10.1186/s12957-024-03325-5>
15. Gülmez G, Hasdiraz L, Önal Ö. Approach to mediastinal masses: a comparison of open surgery and uniportal video-assisted thoracoscopic surgery techniques. *Ankara Medical Journal*. 2024;3(1):13–18. <https://doi.org/10.51271/ankmj-0003>
16. Tang M, Liu J, Shuai Y, et al. Clinical evaluation of the impact of mediastinal tumour size on the subxiphoid approach video-assisted thoracoscopic surgery. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg*. 2024;38(2):ivae015. PMID: 38268477. PMID: PMC10859180. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivae015>
17. Yin X, Xue S, Guo Y, et al. Comparative study of the clinical efficacy of subcostal thoracoscopy and median sternotomy in treating thymoma: a propensity score-matching analysis. *J Int Med Res*. 2024;52(1):3000605231214470. <https://doi.org/10.1177/03000605231214470>
18. Tanaka Y, Maniwa Y, Sugio K, et al. The efficacy of thoracoscopic surgery for descending necrotizing mediastinitis. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg*. 2023;36(4):ivad053. PMID: 37018143. PMID: PMC10133401. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivad053>
19. Zhang Z, Wang X, Zhou Z, Jiang G, Li Y. Surgical management of primary mediastinal mature teratoma: a single-center 20 years' experience. *Front Surg*. 2022;9:902985. PMID: 36132208. PMID: PMC9483009. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.902985>
20. Cherntanomwong P, Peerapatanapong K, Dejthavaporn C, et al. A comparative study of video-assisted thoracoscopic surgery versus median sternotomy thymectomy in myasthenia gravis. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2022;105(4):352–358. <https://doi.org/10.35755/jmedassoethai.2022.04.13299>

Сведения об авторах

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>

Рахимий Шариф Уктамович, к. м. н., торакальный хирург, клиника «SURGEMED» (Ургенч, Узбекистан). <https://orcid.org/0009-0001-7893-9304>

Порханов Владимир Алексеевич, д. м. н., профессор, академик РАН, главный врач, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

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>

Sharif U. Rakhimiy, Cand. Sci. (Med.), Thoracic Surgeon, SURGEMED Clinic (Urgench, Uzbekistan). <https://orcid.org/0009-0001-7893-9304>

Vladimir A. Porhanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Physician, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Conflict of interest: none declared.



Влияние корригирующей VATC-торакопластики на результаты пневмонэктомий у больных туберкулезом

©Д.Б. Гиллер^{1*}, В.А. Басангова¹, О.Ш. Кесаев¹, С.С. Саенко², Ш.Э. Маясупов³, Б.И. Насритдинов³, Э.Ф. Эрмаков³, М.С. Шогенов⁴, Е.В. Глухов⁴, А.А. Филатов⁴, И.А. Дадыев⁴, А.Э. Эргешов⁴

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

²Областной клинический центр фтизиопульмонологии, Ростов-на-Дону, Россия

³Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан

⁴Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия

* Д.Б. Гиллер, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119435, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, giller-thorax@mail.ru

Поступила в редакцию 29 марта 2025 г. Исправлена 15 апреля 2025 г. Принята к печати 28 апреля 2025 г.

Резюме

Цель исследования: Изучить влияние отсроченной VATC-торакопластики на частоту развития послеоперационных осложнений и реактивации туберкулеза после пневмонэктомии.

Материалы и методы: Открытое когортное ретроспективное нерандомизированное многоцентровое исследование, выполненное в период с 1984 по 2022 г. В работу включены 815 пациентов, которым были проведены пневмонэктомии с отсроченной VATC-торакопластикой (1-я группа – 214 пациентов) или пневмонэктомии без отсроченной VATC-торакопластики (2-я группа – 601 пациент) по поводу деструктивного туберкулеза легких. Обе группы пациентов были разделены на 3 подгруппы, в зависимости от степени поражения туберкулезом остающегося легкого по данным МСКТ: А) без патологических изменений в оставшемся легком; Б) с очаговым поражением или туберкулемами без распада в оставшемся легком; В) с деструкциями в оставшемся легком (CV+).

Результаты: В 1-й группе послеоперационные осложнения отмечены у 7 (3,27%) больных, госпитальная летальность отсутствовала, а непосредственная эффективность хирургического лечения составила 95,79% (205 пациентов). Во 2-й группе эти показатели составили 28,95%, 7,49% и 85,36% соответственно. В 1-й группе эффективность через 1, 3 и 5 лет после выписки составила 98,54%, 95,51% и 93,20% соответственно, рецидив/прогрессирование туберкулеза отмечено у 32 (15,53%) больных, умерли от туберкулеза 8 (3,88%) пациентов, поздние бронхоплевральные осложнения отмечены у 11 (5,24%), 5-ти летняя выживаемость составила 93,96%. Отдаленные результаты во 2-й группе по всем вышеперечисленным критериям были хуже. Эффективность через 1, 3 и 5 лет после выписки составила 91,33%, 89,81% и 87,28% соответственно, рецидив/прогрессирование туберкулеза отмечен у 74 (18,88%), умерли от туберкулеза 34 (8,67%) пациента, поздние бронхоплевральные осложнения отмечены у 42 (10,71%), 5-ти летняя выживаемость составила 85,52%.

Заключение: Применение отсроченной VATC-торакопластики значительно улучшает как непосредственные, так и отдаленные результаты пневмонэктомии у больных туберкулезом, особенно при наличии деструктивного процесса в единственном легком.

Ключевые слова: туберкулез, хирургия, МЛУ-ТБ, ШЛУ-ТБ, пневмонэктомия, VATC-торакопластика

Цитировать: Гиллер Д.Б., Басангова В.А., Кесаев О.Ш. и др. Влияние корригирующей VATC-торакопластики на результаты пневмонэктомий у больных туберкулезом. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(2):24–32. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-24-32>

Impact of Delayed Video-Assisted Thoracoscopic Surgery on Pneumonectomy Outcomes in Patients with Tuberculosis

©Dmitry B. Giller^{1*}, Valeriia A. Basangova¹, Oleg Sh. Kesaev¹, Sergey S. Saenko², Shokirjon E. Mayusupov³, Bobir I. Nasritdinov³, Eler F. Ermakov³, Murat S. Shogenov⁴, Evgeny V. Glukhov⁴, Anton A. Filatov⁴, Islam A. Dadyev⁴, Atadzhan E. Ergeshov⁴

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

²Regional Clinical Center of Phthiopulmonology, Rostov-on-Don, Russian Federation

³Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Phthiology and Pulmonology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

⁴Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation

* Dmitry B. Giller, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, ulitsa Trubetskaya 8/2, Moscow, 119435, Russian Federation, giller-thorax@mail.ru

Received: March 29, 2025. Received in revised form: April 15, 2025. Accepted: April 28, 2025.



Abstract

Objective: To investigate the impact of delayed video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) on the rate of postoperative complications and tuberculosis recurrence following pneumonectomy.

Materials and methods: A retrospective, open, cohort, nonrandomized, multicenter study conducted between 1984 and 2022 included 815 patients with destructive pulmonary tuberculosis who underwent pneumonectomy with delayed VATS thoracoplasty (group 1, 214 patients) or without it (group 2, 601 patients). Both groups were further divided into 3 subgroups based on multislice computed tomography findings of the remaining lung condition: A, no pathology; B, foci or tuberculoma without cavitation; B, cavitation (CV+).

Results: In group 1, postoperative complications occurred in 7 patients (3.27%); there was no hospital mortality, and the short-term effectiveness of the surgery was 95.79% (205 patients). In group 2, these parameters were 28.95%, 7.49%, and 85.36%, respectively. In group 1, the effectiveness at 1, 3, and 5 years after discharge was 98.54%, 95.51%, and 93.20%, respectively; 32 (15.53%) patients had recurrence or progression of tuberculosis. Eight patients (3.88%) died from tuberculosis, and 11 (5.24%) experienced late bronchopleural complications. The 5-year survival rate for group 1 was 93.96%. The long-term outcomes in group 2 were worse. The effectiveness at 1, 3, and 5 years was 91.33%, 89.81%, and 87.28%, respectively. Recurrence or progression of tuberculosis was observed in 74 patients (18.88%); 34 patients died from tuberculosis (8.67%), and 42 patients had late bronchopleural complications (10.71%). The 5-year survival rate was 85.52%.

Conclusions: Delayed VATS thoracoplasty significantly improves both short-term and long-term outcomes of pneumonectomy in patients with tuberculosis, especially in case of a destructive process affecting the remaining lung.

Keywords: tuberculosis, surgery, MDR-TB, XDR-TB, pneumonectomy, VATS thoracoplasty

Cite this article as: Giller DB, Basangova VA, Kesaev OSh, et al. Impact of delayed video-assisted thoracoscopic surgery on pneumonectomy outcomes in patients with tuberculosis. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(2):24–32. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-24-32>

Введение

Послеоперационные осложнения после пневмонэктомии (ПЭ) всегда были актуальной проблемой в хирургии туберкулеза легких, поскольку являются одной из основных причин реактивации туберкулеза и смертности после хирургического лечения. Наиболее частыми и тяжелыми осложнениями являются бронхоплевральные, обусловившие большинство случаев смерти во всех статистических данных [1].

Цель исследования

Изучить влияние отсроченной ВАТС-торакопластики на частоту развития послеоперационных осложнений и реактивации туберкулеза после пневмонэктомии.

Материалы и методы

Открытое когортное ретроспективное нерандомизированное многоцентровое исследование, проведенное на нескольких клинических базах в период с 1984 по 2022 г. (в Челябинском ОТД в период с 1984 по 2003 г. – 168 пациентов, в ЦНИИТ РАМН в период с 2004 по 2010 г. – 395 больных, в УКБ Фтизиопульмонологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова в период с 2011 по 2017 г. – 204 пациента, в Московском областном ПТД и Республиканском специализированном НПМЦ фтизиатрии и пульмонологии МЗРУЗ в период с 2018 по 2022 г. – 48 пациентов).

Из 910 больных, которым были выполнены пневмонэктомии (ПЭ) по поводу деструктивного туберкулеза, в работу включены 815 пациентов, у которых произведены пневмонэктомии с отсроченной ВАТС-торакопластикой (1-я группа – 214 пациентов) или пневмонэктомии без отсроченной ВАТС-торакопластики (2-я группа – 601 пациент). Критериями исключения 95 пациентов были предшествующие пневмонэктомии или одномоментные с ней

торакопластики, а также сочетание туберкулеза и рака легкого, возраст младше 18 лет.

Обе группы были разделены на 3 подгруппы, в зависимости от степени поражения туберкулезом оставшегося легкого по данным МСКТ. В 1а (25 пациентов) и 2а (137 пациентов) группы вошли пациенты без патологических изменений в оставшемся легком, в 1б (101 пациент) и 2б (336 пациентов) группы – пациенты с очаговым поражением или туберкуломами без распада в остающемся легком, в 1в (88 пациентов) и 2в (128 пациентов) – пациенты с наличием деструктивных туберкулезных изменений в оставшемся легком.

По основным характеристикам заболевания и антропометрическим данным 1-я и 2-я группа пациентов были сопоставимы (табл. 1). Большинство оперированных были мужчины, средний возраст в 1-й группе – 33,00 лет [27,00; 41,00], во 2-й группе – 35,00 лет [27,00; 44,00], $p=0,26$. Основная форма туберкулеза у оперированных – фиброзно-кавернозный туберкулез (87,85% в 1-й и 84,69% во 2-й группе, $p=0,36$) (табл. 1).

Однако по некоторым показателям операции у пациентов 1-й группы имели больший риск реактивации туберкулеза. В основной группе чаще встречались двусторонние деструкции в легких (41,12% в 1-й и 21,30% во 2-й группе, $p<0,001$), чаще отмечались различные виды лекарственной устойчивости МБТ (92,52% и 66,72% соответственно, $p<0,001$), в том числе ШЛУ (45,79% и 19,13% соответственно, $p<0,001$), осложнение легочного процесса эмпиемой (44,39% и 34,28% соответственно, $p=0,008$), нарушение питания с ИМТ ниже 18,5 (32,24% и 22,79% соответственно, $p=0,02$), низкие показатели ЖЕЛ и ОФВ₁ до операции – менее 50% (44,86% и 39,10% соответственно, $p=0,14$), выполнение пневмонэктомии по поводу послеоперационного рецидива (42,99% и 35,27% соответственно, $p<0,001$).

Таблица 1
Сравнение общих характеристик 1-й и 2-й групп
Table 1
Comparison of main characteristics of groups 1 and 2

Сравниваемые параметры	1-я группа (n=214)	2-я группа (n=601)	p*
Средний возраст	33,00 [27,00; 41,00]	35,00 [27,00; 44,00]	0,26
Соотношение мужчин/женщин	114/100 53,27%/46,73%	379/222 63,06%/36,94%	0,01
Средняя длительность заболевания до хирургического лечения (мес.)	67,00 [21,00; 96,00]	73,00 [24,00; 98,00]	0,43
Формы туберкулеза: ФКТ Кавернозный Казеозная пневмония Цирротический	188 (87,85%) 4 (1,87%) 18 (8,41%) 4 (1,87%)	509 (84,69%) 24 (3,99%) 45 (7,49%) 23 (3,83%)	0,36
Распространенность: Односторонний деструктивный Двусторонний деструктивный Двусторонний с каверной с одной стороны	25 (11,69%) 88 (41,12%) 101 (47,19%)	137 (22,80%) 128 (21,30%) 336 (55,90%)	<0,001
Бактериовыделение на момент операции	211 (98,59%)	576 (95,84%)	0,02
Наличие пре-ШЛУ и ШЛУ МБТ	98 (45,79%)	115 (19,13%)	<0,001
Наличие МЛУ	75 (35,05%)	208 (34,61%)	0,02
Суммарная частота всех видов ЛУ	198 (92,52%)	401 (66,72%)	<0,001
Осложнение легочного процесса эмпиемой плевры	95 (44,39%)	206 (34,28%)	0,008
Осложнение легочного процесса кровохарканьем	31 (14,49%)	144 (23,96%)	0,004
Осложнение легочного процесса – дефицит питания (ИМТ <18,5)	69 (32,24%)	137 (22,79%)	0,02
Осложнение легочного процесса выраженной ДН (ЖЕЛ и или ОФВ1 <50% к должной)	96 (44,86%)	235 (39,10%)	0,14
Туберкулез главного бронха	53 (24,77%)	112 (18,63%)	0,19
Стеноз главного бронха	14 (6,54%)	37 (6,15%)	
Острое прогрессирование туберкулеза перед операцией	58 (27,10%)	149 (24,79%)	0,51
Частота сопутствующей патологии	211 (98,59%)	558 (92,84%)	0,002
Частота ХОБЛ и хронического бронхита	188 (87,85%)	406 (67,55%)	0,003
Частота сердечной патологии	127 (59,35%)	353 (58,73%)	
Частота сахарного диабета	14 (6,54%)	50 (8,31%)	
Частота гепатитов и цирроза печени	52 (24,29%)	119 (19,80%)	<0,001
Наркомания и/или алкоголизм	31 (14,49%)	52 (8,65%)	0,21
Уклонение от лечения в анамнезе	108 (50,47%)	327 (54,40%)	0,31
Послеоперационный рецидив	92 (42,99%)	212 (35,27%)	<0,001

Прим.: * – уровень достоверности по критерию χ^2 ; ФКТ – фиброзно-кавернозный туберкулез; ЛУ – лекарственная устойчивость; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; пре-ШЛУ – пре-широкая лекарственная устойчивость; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость; ИМТ – индекс массы тела; ДН – дыхательная недостаточность; ЖЕЛ – жизненная емкость легкого; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду выдоха; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Note: *, level of confidence according to the χ^2 test; ФКТ, fibrous-cavernous tuberculosis; ЛУ, drug resistance; МЛУ, multidrug resistance; пре-ШЛУ, pre-extensive drug resistance; ШЛУ, extensive drug resistance; ИМТ, body mass index; ДН, respiratory failure; ЖЕЛ, vital capacity; ОФВ1, forced expiratory volume in the first second of expiration; ХОБЛ, chronic obstructive pulmonary disease

ВАТС отсроченная корригирующая торакопластика у больных 1-й группы выполнялась по методике Д.Б. Гиллера [2] через 3 недели после пневмонэктомии из мини-доступа с помощью видеоторакоскопа. В положении больного на животе выполняют разрез 6–8 см паравертебрально параллельно медиальному краю лопатки от уровня остистого отростка III грудного позвонка. В отличие от традиционного доступа для торакопластики, при котором широко рассекаются все мышцы медиальной лопатки, предложенный доступ подразумевает рассечение только небольшой части трапецивидной, широчайшей мышцы спины и большой ромбовидной мышцы. Частично рассеченные мышцы и лопатку отслаивают от наружной поверхности ребер в проекции предстоящей декостации и отводят в стороны и наружу широкими крючками, таким образом создается полость или пространство для хирургических манипуляций между большими скелетными мышцами и реберным каркасом. В эту полость через отдельный прокол на 2 см выше верхнего угла раны устанавливают торакопорт, вводят видеоторакоскоп

и дальнейшие манипуляции выполняют под видеоторакоскопическим контролем.

Результаты

Непосредственные результаты изучены у всех больных на момент выписки из стационара. В 1а подгруппе из 25 пациентов, не имевших патологии в оставшемся легком, послеоперационных осложнений и летальности зарегистрировано не было, все выписаны с полным клиническим эффектом. В 2а подгруппе из 137 пациентов послеоперационные осложнения развились в 35 (25,55%) случаях, госпитальная летальность – в 4 (2,92%) случаях и полный эффект достигнут у 124 (90,51%) пациентов ($p < 0,001$).

В 1б подгруппе из 101 пациента, имевших очаговое обсеменение оставшегося легкого без распад в легочной ткани, непосредственные результаты еще более значимо отличались от 2б подгруппы в лучшую сторону (табл. 2).

Но наиболее значимые различия отмечались в подгруппах 1в и 2в при наличии каверн в оставшемся легком. Послеоперационные осложнения развились

Таблица 2
Непосредственные результаты пневмонэктомии по поводу туберкулеза, в зависимости от применения ВАТС-торакопластики

Table 2

Short-term outcomes of pneumonectomy in tuberculosis patients, based on the use of delayed VATS thoracoplasty

Группа		Кол-во пациентов	Послеоперационные осложнения	Бронхиальный свищ	Эмпиема без бронхиального свища	Интраплевральное кровоотечение	Раневые осложнения	ОРДС/ДН	ХСН	Пневмония	Реактивация туберкулеза	30-дневная летальность	90-дневная летальность	Госпитальная летальность	Эффективность на момент выписки*
1 группа	N**	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25/25 (100%)
	Очаги***	101	2 (1,9%)	0	2 (1,9%)	0	1 (1,0%)	0	0	0	0	0	0	0	101/101 (100%)
	CV (+)****	88	5 (5,7%)	0	4 (4,5%)	0	1 (1,1%)	0	0	0	0	0	0	0	79/88 (89,8%)
	Всего	214	7 (3,3%)	0	6 (2,8%)	0	2 (0,9%)	0	0	0	0	0	0	0	205/214 (95,8%)
2 группа	N**	137	35 (25,6%)	14 (10,2%)	13 (9,5%)	9 (6,6%)	10 (7,3%)	1 (0,7%)	0	1 (0,7%)	6 (4,4%)	2 (1,5%)	4 (2,9%)	4 (2,9%)	124/137 (90,5%)
	Очаги***	336	84 (25,0%)	33 (9,8%)	26 (7,7%)	25 (7,4%)	13 (3,9%)	3 (0,9%)	2 (0,6%)	4 (1,2%)	17 (5,1%)	9 (2,7%)	16 (4,8%)	24 (7,2%)	305/336 (90,8%)
	CV (+)****	128	55 (43,0%)	23 (18,0%)	19 (14,8%)	7 (5,5%)	14 (10,9%)	4 (3,1%)	0	3 (2,3%)	15 (11,7%)	9 (7,0%)	12 (9,4%)	17 (13,3%)	84/128 (65,6%)
	Всего	601	174 (29,0%)	70 (11,7%)	58 (9,7%)	41 (6,8%)	37 (6,2%)	8 (1,3%)	2 (0,3%)	8 (1,3%)	38 (6,3%)	20 (3,3%)	32 (5,3%)	45 (7,5%)	513/601 (85,4%)

Прим.: * – эффективность на момент выписки согласно критериям Министерства здравоохранения Российской Федерации; N** – без патологии в единственном легком; Очаги*** – очаги в единственном легком; CV (+) **** – каверна в единственном легком; ОРДС/ДН – острый респираторный дистресс-синдром/дыхательная недостаточность; ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Note: *, effectiveness at discharge according to the criteria of the Ministry of Health of the Russian Federation; N**, no pathology in the remaining lung; Очаги***, foci in the remaining lung; CV (+) ****, cavities in the remaining lung; ОРДС/ДН, acute respiratory distress syndrome/respiratory failure; ХСН, chronic heart failure

у 5 (5,68%) пациентов в 1в и у 55 (42,97%) в 2в подгруппах, госпитальная летальность отсутствовала в 1в подгруппе и составила 13,28% во 2в подгруппе, полный эффект достигнут в 89,77% и 65,63% случаев соответственно ($p<0,05$).

При этом, если в основной группе оперированных такие наиболее грозные осложнения как бронхиальные свищи и прогрессирование туберкулеза на стационарном этапе полностью отсутствовали, то в контрольной группе были частыми (11,68% и 6,32% соответственно, $p<0,05$).

В целом в 1-й группе осложнения после операции отмечены у 7 (3,27%) больных, летальность отсутствовала, а непосредственная эффективность хирургического лечения составила 95,79% (205 пациентов). Во 2-й группе эти показатели составили 28,95%, 7,49% и 85,36% соответственно ($p<0,05$).

Отдаленные результаты хирургического лечения в сроки от 1 до 20 лет изучены у 206 (96,26%) пациентов основной группы и 392 из 556 выписанных (70,50%) контрольной группы.

В 1-й группе эффективность через 1, 3 и 5 лет после выписки составила 98,54%, 95,51% и 93,20% соответственно, рецидив или прогрессирование туберкулеза отмечен у 32 (15,53%) пациентов, умерли от туберкулеза за период наблюдения 8 (3,88%) пациентов, поздние бронхоплевральные осложнения после выписки отмечены у 11 (5,24%), 5-ти летняя выживаемость составила 93,96%, восстановление трудоспособности отмечено 113 из 177 пациентов (63,84%) трудоспособного возраста, находившихся под наблюдением более 3-х лет, из 69 женщин в возрасте до 35 лет после операции рожали 13 (18,84%) человек ($p<0,05$) (табл. 3).

Отдаленные результаты во 2-й группе по всем вышеперечисленным критериям были ниже. Эффективность через 1, 3 и 5 лет после выписки составила 91,33%, 89,81% и 87,28% соответственно, рецидив или прогрессирование туберкулеза отмечены у 74 (18,88%) пациентов, умерли от туберкулеза за период наблюдения 34 (8,67%) пациента, поздние бронхоплевральные осложнения после выписки выявлены у 42 (10,71%), 5-ти летняя выживаемость составила

Таблица 3
Отдаленные результаты пневмонэктомии по поводу туберкулеза, в зависимости от применения VATS-торакопластики

Table 3

Long-term outcomes of pneumonectomy for tuberculosis, based on the use of delayed VATS thoracoplasty

Группа		Количество пациентов	Количество выписанных пациентов	Количество прослеженных пациентов более года (%)	Эффективность через 1 год (%)	Эффективность через 3 года (%)	Эффективность через 5 лет (%)	Реактивация/рецидив туберкулеза (%)	Хирургически излечен рецидив	Консервативно излечен рецидив	Смерть от туберкулеза после выписки из стационара (%)	Поздние бронхоплевральные осложнения (%)	5-летняя выживаемость (%)	Восстановление трудоспособности (%)	Женщины до 35 лет, родившие после выписки (%)
1 группа	N*	25	25	24 (96)	24 (100)	23 (100)	19 (100)	2 (8,3)	2	–	0	2 (8,3)	19 (100)	19/ 22 (86,4)	3/11 (27,3)
	Очаги**	101	101	94 (93,1)	93/94 (98,9)	78/81 (96,3)	63/67 (94,0)	12 (12,8)	4	3	3 (3,2)	5 (5,3)	64/67 (95,5)	53/ 79 (67,1)	4/27 (14,8)
	CV (+)***	88	88	88 (100)	86/88 (97,7)	69/74 (93,3)	55/61 (90,2)	18 (20,5)	5	6	5 (5,7)	4 (4,5)	57/63 (90,5)	41/ 76 (53,9)	6/31 (19,4)
	Всего	214	214	206 (96,3)	203/ 206 (98,5)	170/ 178 (95,5)	137/ 147 (93,2)	32 (15,5)	11	9	8 (3,88)	11 (5,3)	140/ 149 (93,9)	113/ 177 (63,8)	13/ 69 (18,8)
2 группа	N*	137	133	100 (75,2)	94/ 100 (94,0)	73/81 (90,1)	62/70 (88,6)	11/ 100 (11,0)	1	1	7/ 100 (7,0)	12/ 100 (12,0)	64/70 (91,4)	42/ 83 (50,6)	5/22 (22,7)
	Очаги**	336	312	211 (67,6)	197/ 211 (93,4)	164/ 175 (93,7)	141/ 155 (90,9)	35/ 211 (16,6)	12	5	14/ 211 (6,6)	20/ 211 (9,5)	143/ 168 (85,1)	104/186 (55,9)	6/51 (11,8)
	CV (+)***	128	111	81 (73,0)	67/81 (82,7)	54/68 (79,4)	44/58 (75,9)	28/ 81 (34,6)	4	6	13/ 81 (16,1)	10/ 81 (12,4)	47/59 (79,7)	26/ 66 (39,4)	4/25 (16)
	Всего	601	556	392 (70,5)	358/ 392 (91,3)	291/324 (89,8)	247/283 (87,3)	74/392 (18,9)	17	12	34/392 (8,7)	42/392 (10,7)	254/297 (85,5)	172/335 (51,3)	15/ 98 (15,3)

Прим.: N* – без патологии в единственном легком; Очаги** – очаги в единственном легком; CV (+) *** – каверна в единственном легком

Note: N*, no pathology in the remaining lung; Очаги**, foci in the remaining lung; CV (+) ***, cavities in the remaining lung

85,52%, восстановление трудоспособности отмечено 172 из 335 пациентов (51,34%) трудоспособного возраста прослеженных более 3 лет, из 98 женщин в возрасте до 35 лет после операции рожали 15 (15,31%) ($p < 0,05$).

Наиболее значимыми были отличия отдаленных результатов 1в и 2в подгрупп больных, имевших деформации легочной ткани в оставшемся после пневмонэктомии легком.

Обсуждение

Доля пневмонэктомий при туберкулезе не превышает 3% и сопровождается наибольшим количеством грозных послеоперационных осложнений и достаточно высоким уровнем летальности [3]. Нами найдено 22 публикации с 2000 по 2018 г., где описаны результаты 1494 пневмонэктомий у больных туберкулезом (табл. 4). Поскольку большинство работ было посвящено хирургическому лечению

Таблица 4
Результаты пневмонэктомии по поводу туберкулеза

Table 4
Outcomes of pneumonectomy for tuberculosis

Референт	Год	Количество операций	Послеоперационные осложнения	Число случаев несостоятельности культи бронха	Послеоперационная летальность	Непосредственная эффективность (%)	Рецидивы (%)	Отдаленная эффективность (%)	5-летняя выживаемость (%)
Т.М. Кариев и соавт. [4]	2000	60	25 (41,7%)	13 (21,7%)	4 (6,6%)	45 (75%)	н/д	н/д	н/д
Y. Shiraishi и соавт. [5]	2000	94***	15 (16,0%)	5 (5,3%)	8 (8,5%)	91%	3 (3,2)	89%	83%
Ю.М. Репин и соавт. [6]	2001	71	17 (23,9%)	9 (12,7%)	8 (11,3%)	55 (77,5%)	н/д	н/д	н/д
Т.М. Кариев и соавт. [7]	2002	51*	21 (41,2%)	13 (25,5%)	7 (13,7%)	39 (76,5%)	5 (11,4)	37 (84,1)	н/д
Г.А. Фролов и соавт. [8]	2002	12	10 (83,3%)	6 (50%)	2 (16,7%)	н/д	н/д	н/д	н/д
Н.Г. Грищенко и соавт. [9]	2003	22	8 (36,4%)	н/д	5 (22,7%)	н/д	н/д	н/д	н/д
К.Д. Еримбетов [10]	2003	14	3 (21,4%)	3 (21,4%)	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
Y.T. Kim и соавт. [11]	2003	94	20 (21,3%)	7 (7,5%)	1 (1,1%)	н/д	н/д	н/д	94%
А.В. Елькин и соавт. [12]	2004	68*	26 (37,9%)	15 (21,7%)	11 (16,2%)	50 (74%)	н/д	44%	60%
А.В. Елькин и соавт. [13]	2005	312	59 (19%)	н/д	2 (6%)	85–92%	15%	н/д	н/д
Y.T. Sherwood и соавт. [14]	2005	26*	12 (46%)	7 (27%)	6 (23%)	14 (53,9%)	н/д	н/д	н/д
З.Р. Гарифуллин и соавт. [1]	2009	43	12 (27,9%)	7 (16,3%)	3 (7%)	н/д	н/д	н/д	н/д
О.Н. Отс и соавт. [16]	2009	129	43 (33,3%)	19 (14,7%)	5 (3,9%)	н/д	н/д	н/д	н/д
Ш.Ю. Сабиров и соавт. [17]	2009	98	39 (39,8%)	23 (23,5%)	19 (19,4%)	69 (70,4%)	н/д	н/д	н/д
Y. Shiraishi и соавт. [18]	2009	22	н/д	1 (4,8%)	–	21 (95,5%)	н/д	21 (95,5)	н/д
M. Kang и соавт. [19]	2010	23	н/д	–	1 (4,3%)	н/д	н/д	н/д	н/д
М.И. Перельман и соавт. [1]	2011	168	52 (30,9%)	21 (12,5%)	7 (4,2%)	н/д	н/д	н/д	н/д
M. Papiashvili и соавт. [20]	2012	8	2 (25%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	6 (75%)	н/д	6 (75%)	н/д
X. Hu и соавт. [21]	2013	46	16 (34,8%)	7 (15,2%)	3,68%**	н/д	н/д	н/д	н/д
С.Н. Скорняков и соавт. [22]	2015	35	13 (37,1%)	8 (22,8%)	3 (8,6%)	18 (51,4%)	8 из 27 (29,6)	17 из 27 (62,9)	н/д
О.Р. Разаков и соавт. [23]	2017	70	17 (26,9%)	4 (5,7%)	3 (4,2%)	65 (92,8%)	н/д	н/д	н/д
G.Y. Marfina и соавт. [24]	2018	28	н/д	4 (14,3%)	–	н/д	н/д	н/д	н/д

Прим.: * – заключительные пневмонэктомии; ** – 136 пневмонэктомий, доброкачественных заболеваний, включая туберкулез; *** – из 94 плевропневмонэктомий 88 выполнены по поводу туберкулеза; н/д – нет данных

Note: *, final pneumonectomies; **, among 136 pneumonectomies with benign diseases, including tuberculosis; ***, among 94 pleuropneumonectomies, 88 patients had tuberculosis; н/д, no data available

туберкулеза с применением различных видов операций и эффективность хирургического лечения приводилась на все операции, без выделения пневмонэктомий, в таблице 4 некоторые графы остались незаполненными.

Средняя частота хирургических осложнений после 1421 пневмонэктомии составила 28,9% (410 случаев).

Частота развития несостоятельности культи бронха варьировала от 0 до 50% и составила в среднем 14,9% (173 из 1160), и по данным большинства авторов была существенно выше, чем после пневмонэктомий при раке легкого. Послеоперационная летальность колебалась от 0 до 23%, в среднем – 6,6% (98 из 1480).

Полученные нами результаты у больных 2-й группы мало отличались от средних показателей осложнений и летальности данных литературы, но были значительно меньшими в 1-й группе, оперированных с применением отсроченной торакопластики.

Полученные данные об эффективности операции в отдаленный период у пациентов 1-й группы также демонстрировали преимущества по сравнению с результатами лечения больных 2-й группы и литературными данными.

Выводы

Применение отсроченной ВАТС-торакопластики значительно улучшает как непосредственные, так и отдаленные результаты пневмонэктомии у больных туберкулезом, особенно при наличии деструктивного процесса в единственном легком.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Д.Б. Гиллер
Сбор, анализ и интерпретация данных: В.А. Басангова, Ш.Э. Маюсупов, С.С. Саенко, Б.И. Насритдинов, Э.Ф. Эрмаков, М.С. Шогенов, Е.В. Глухов, А.А. Филатов, И.А. Дадыев, А.Э. Эргешов
Проведение статистического анализа: В.А. Басангова
Написание текста: Д.Б. Гиллер, О.Ш. Кесаев, В.А. Басангова
Редактирование текста: О.Ш. Кесаев, В.А. Басангова

Author contributions

Concept and design: Giller
Acquisition, analysis, or interpretation of data: Basangova, Mayusupov, Saenko, Nasritdinov, Ermakov, Shogenov, Glukhov, Filatov, Dadyev, Ergeshov
Statistical analysis: Basangova
Manuscript drafting: Giller, Kesaev, Basangova
Manuscript revising: Kesaev, Basangova

Литература/References

- Перельман М.И., Огс О.Н., Агкатев Т.В. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам. *Consilium Medicum*. 2011;13(3):5–10.
- Perelman MI, Ots ON, Agkatsev TV. Surgical treatment for pulmonary tuberculosis with Mycobacterium resistance to drugs. *Consilium Medicum*. 2011;13(3):5–10. (In Russ.).
- Гиллер Д.Б., Гиллер Г.В., Токаев К.В. и др., авторы; ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, ЦНИИТ РАМН, патентообладатели.

Способ профилактики постпневмонэктомического синдрома. Патент РФ № RU2428942C1. 20.09.2011.

Giller DB, Giller GV, Tokaev KV, et al, inventors; GOU DPO RMAPO Roszdrava, TsNIIT RAMN, assignees. Method of preventing post-pneumonectomy syndrome. Russian Patent RU2428942C1. September 20, 2011.

3. Bribiesco A, Patterson GA. Management of postpneumonectomy bronchopleural fistula: from thoracoplasty to transsternal closure. *Thorac Surg Clin*. 2018;28(3):323–335. PMID: 30054070. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2018.05.008>

4. Кариев Т.М., Бабаджанова Н.А. Пульмонэктомия при распространенном фиброзно-кавернозном туберкулезе. *Проблемы туберкулеза*. 2000;(4):27–28. PMID: 10981428.

Kariev TM, Babadzhanova NA. Pneumonectomy in disseminated fibrous-cavernous tuberculosis. *Probl Tuberk*. 2000;(4):27–28. (In Russ.). PMID: 10981428.

5. Shiraiishi Y, Nakajima Y, Koyama A, Takasuna K, Katsuragi N, Yoshida S. Morbidity and mortality after 94 extrapleural pneumonectomies for empyema. *Ann Thorac Surg*. 2000;70(4):1202–1207. PMID: 11081871. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(00\)01612-x](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(00)01612-x)

6. Репин Ю.М. Тактика хирургического лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2001;(1):46–51.

Repin YuM. Surgical treatment strategy for patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2001;(1):46–51. (In Russ.).

7. Кариев Т.М., Сабилов Ш.Ю. Удаление оставшихся отделов легкого по типу пульмонэктомии при реактивации туберкулеза после частичных резекций. *Проблемы туберкулеза*. 2002;(6):37–39. PMID: 12227048.

Kariev TM, Sabirov ShYu. Removing of the remaining parts of the lung by the pulmonectomy type in tuberculosis reactivation after partial resect ions. *Probl Tuberk*. 2002;(6):37–39. (In Russ.). PMID: 12227048.

8. Фролов Г.А., Попкова Н.Л., Калашников А.В. Результаты хирургического лечения больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью. *Проблемы туберкулеза*. 2002;(7):15–18. PMID: 12561634.

Frolov GA, Popkova NL, Kalashnikov AV. Results of surgical treatment in patients with drug-resistant tuberculosis. *Probl Tuberk*. 2002;(7):15–18. (In Russ.). PMID: 12561634.

9. Грищенко Н.Г., Краснов В.А., Андренко А.А. и др. Роль хирургических методов в лечении больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2003;(2):36–38. PMID: 12790032.

Grishchenko NG, Krasnov VA, Andrenko AA, et al. Role of surgical treatments in patients with fibrocavernous pulmonary tuberculosis. *Probl Tuberk*. 2003;(2):36–38. (In Russ.). PMID: 12790032.

10. Еримбетов К.Д. Повышение эффективности лечения больных мультирезистентным туберкулезом легких при сочетании хирургических методов с адекватной химиотерапией. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2003;(4):39–41. PMID: 12774419.

Erimbetov KD. Enhancing the efficiency of treatment in patients with multidrug resistant pulmonary tuberculosis by a combination of surgery and adequate chemotherapy. *Probl Tuberk Bolezn Legk*. 2003;(4):39–41. (In Russ.). PMID: 12774419.

11. Kim YT, Kim HK, Sung SW, Kim JH. Long-term outcomes and risk factor analysis after pneumonectomy for active and sequela forms of pulmonary tuberculosis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;23(5):833–839. PMID: 12754042. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(03\)00031-9](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(03)00031-9)

12. Елькин А.В., Репин Ю.М., Левашев Ю.Н. Хирургическое лечение послеоперационных рецидивов туберкулеза

легких. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2004;(2):28–32. PMID: 15137125.

El'kin AV, Repin IuM, Levashev IuN. Surgical treatment for postoperative recurrent pulmonary tuberculosis. *Probl Tuberk Bolezn Legk*. 2004;(2):28–32. (In Russ.). PMID: 15137125.

13. Елькин А.В., Репин Ю.М., Левашев Ю.Н. Результаты хирургического лечения больных прогрессирующим туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2005;(11):22–25. PMID: 16405088.

El'kin AV, Repin IuM, Levashev IuN. Outcomes of surgical treatment of patients with progressive pulmonary tuberculosis and concomitant diseases. *Probl Tuberk Bolezn Legk*. 2005;(11):22–25. (In Russ.). PMID: 16405088.

14. Sherwood JT, Mitchell JD, Pomerantz M. Completion pneumonectomy for chronic mycobacterial disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(6):1258–1265. PMID: 15942565. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.12.053>

15. Гарифуллин З.Р., Аминев Х.К. Эффективность хирургического лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания в зависимости от характера течения заболевания. *Туберкулез и болезни легких*. 2009;(7):41–46. PMID: 19697856.

Garifulin ZR, Aminev KhK. Efficiency of surgical treatment in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis in relation to the course of a disease. *Tuberk Bolezni Legkih*. 2009;(7):41–46. (In Russ.). PMID: 19697856.

16. Отс О.Н., Агакеев Т.В., Перельман М.И. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2009;(2):42–49. PMID: 19382642.

Ots ON, Agkatsev TV, Perel'man MI. Surgical treatment for pulmonary tuberculosis with Mycobacterium resistance to drugs. *Probl Tuberk Bolezn Legk*. 2009;(2):42–49. (In Russ.). PMID: 19382642.

17. Сабиров Ш.Ю. Хирургическое лечение деструктивного туберкулеза лёгких, осложнённого спонтанным пневмотораксом и эмпиемой плевры. *Туберкулез и болезни легких*. 2009;(8):31–33. PMID: 19803348.

Sabirov ShYu. Surgical treatment for destructive pulmonary tuberculosis complicated by spontaneous pneumothorax and pleural empyema. *Tuberk Bolezni Legkih*. 2009;(8):31–33. (In Russ.). PMID: 19803348.

18. Shiraishi Y, Katsuragi N, Kita H, Tominaga Y, Kariatsumari K, Onda T. Aggressive surgical treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(5):1180–1184. PMID: 19837220. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.07.018>

19. Kang MW, Kim HK, Choi YS, et al. Surgical treatment for multidrug-resistant and extensive drug-resistant tuberculosis. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(5):1597–1602. PMID: 20417785. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.02.020>

20. Papiashvili M, Barnd I, Sasson L, et al. Pulmonary resection for multidrug-resistant tuberculosis: the Israeli experience (1998–2011). *Isr Med Assoc J*. 2012;14(12):733–736. PMID: 23393710.

21. Hu XF, Duan L, Jiang GN, Wang H, Liu HC, Chen C. Risk factors for early postoperative complications after pneumonectomy for benign lung disease. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(6):1899–1904. PMID: 23642434. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.03.051>

22. Скорняков С.Н., Мотус И.Я., Кильдюшева Е.И., Медвинский И.Д., Баженов А.В., Савельев А.В. Хирургия деструктивного лекарственно-устойчивого туберкулеза легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(3):15–21.

Skornyakov SN, Motus IYa, Kildyusheva EI, Medvinsky ID, Bazhenov AV, Savelyev AV. Surgery for drug-resistant

destructive pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(3):15–21. (In Russ.).

23. Разаков О.Р., Батиров Р.Р. Оценка результатов 70 пульмонэктомий, произведенных по поводу осложненного деструктивного туберкулеза легких. *Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана*. 2017;(8):83–85.

Razakov OR, Batirov RR. Evaluation of the results of 70 pneumonectomies produced due to complicated destructive pulmonary tuberculosis. *Nauka, novye tekhnologii i innovatsii Kyrgyzstana*. 2017;(8):83–85. (In Russ.).

24. Marfina GY, Vladimirov KB, Avetisian AO, et al. Bilateral cavitory multidrug- or extensively drug-resistant tuberculosis: role of surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(3):618–624. PMID: 29040413. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx350>

Сведения об авторах

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 (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-1946-5193>

Басангова Валерия Алексеевна, ассистент 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/0009-0006-9174-6896>

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 (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2169-1114>

Саенко Сергей Сергеевич, к. м. н., врач-торакальный хирург, заведующий отделением хирургии легких, Областной клинический центр фтизиопульмонологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3828-4091>

Маюсунов Шокиржон Эргашевич, врач-торакальный хирург, заведующий отделением хирургии легких, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии (Ташкент, Республика Узбекистан). <https://orcid.org/0009-0009-5418-6975>

Насритдинов Бобир Илхомжонович, врач-торакальный хирург, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии (Ташкент, Республика Узбекистан). <https://orcid.org/0009-0009-5656-7720>

Эрмаков Элер Фахриддинович, врач-торакальный хирург, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии (Ташкент, Республика Узбекистан). <https://orcid.org/0009-0009-7556-1762>

Шогенов Мурат Сергеевич, к. м. н., врач-онколог, торакоабдоминальный хирург, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9154-5406>

Глухов Евгений Вячеславович, к. м. н., врач-онколог, абдоминальный хирург, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4108-9956>

Филатов Антон Александрович, к. м. н., врач-онколог, торакоабдоминальный хирург, Центральный научно-

исследовательский институт туберкулеза (Москва, Россия). <https://orcid.org/0009-0003-0911-6405>

Дадыев Ислам Артурович, к. м. н., врач-онколог, абдоминальный хирург, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза (Москва, Россия). <https://orcid.org/0009-0007-2579-4563>

Эргешов Атаджан Эргешович, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, директор, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2494-9275>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Dmitry B. Giller, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the M.I. Perelman Department of Phthiopulmonology and Thoracic Surgery, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1946-5193>

Valeriia A. Basangova, Assistant Professor at the M.I. Perelman Department of Phthiopulmonology and Thoracic Surgery, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0006-9174-6896>

Oleg Sh. Kesaev, Dr. Sci. (Med.), Professor at the M.I. Perelman Department of Phthiopulmonology 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>

Sergey S. Saenko, Cand. Sci. (Med.), Thoracic Surgeon, Head of the Lung Surgery Unit, Regional Clinical Center of Phthio-

pulmonology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3828-4091>

Shokirjon E. Mayusupov, Thoracic Surgeon, Head of the Lung Surgery Unit, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Phthiology and Pulmonology (Tashkent, Republic of Uzbekistan). <https://orcid.org/0009-0009-5418-6975>

Bobir I. Nasritdinov, Thoracic Surgeon, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Phthiology and Pulmonology (Tashkent, Republic of Uzbekistan). <https://orcid.org/0009-0009-5656-7720>

Eler F. Ermakov, Thoracic Surgeon, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Phthiology and Pulmonology (Tashkent, Republic of Uzbekistan). <https://orcid.org/0009-0009-7556-1762>

Murat S. Shogenov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Thoracoabdominal Surgeon, Central Tuberculosis Research Institute (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9154-5406>

Evgeny V. Glukhov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Abdominal Surgeon, Central Tuberculosis Research Institute (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4108-9956>

Anton A. Filatov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Thoracoabdominal Surgeon, Central Tuberculosis Research Institute (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0003-0911-6405>

Islam A. Dadyev, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Abdominal Surgeon, Central Tuberculosis Research Institute (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0007-2579-4563>

Atadzhan E. Ergeshov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Central Tuberculosis Research Institute (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2494-9275>

Conflict of interest: none declared.



Locking Compression Plates in Proximal Ulna Fractures: A Study on Functional Outcomes

©Kandavel Dwaraganath, Rohit Ravikumar, Chandhuru Arun Kumar*, Arumugam Subramanian

Saveetha Institute of Medical and Technical Sciences (SIMAT), Chennai, India

* Chandhuru Arun Kumar, Saveetha Institute of Medical and Technical Sciences (SIMAT), Thandalam, Chennai, Tamilnadu-602105, India, drarunc16@gmail.com

Received: October 30, 2024. Received in revised form: April 1, 2025. Accepted: April 4, 2025.

Abstract

Background: Proximal ulna fractures, such as olecranon and Monteggia fractures, can be challenging to treat.

Objective: To assess the effectiveness of locking compression plates (LCP) in stabilizing and promoting early mobilization in these fractures.

Materials and methods: This is a prospective study conducted at Saveetha Medical College and Hospital from January 2022 to December 2023. Patients with compound fractures, pediatric fractures, proximal bilateral forearm fractures, and those considered medically incompetent for surgery were excluded from the study.

Results: Of 20 patients with olecranon and Monteggia fractures, the majority had comminuted olecranon fractures. Most cases did not have associated injuries, while a few had radial head or coronoid injuries. Fracture union times varied, with some cases taking 12, 16, or 18 weeks to heal. Most patients achieved good elbow range of motion, exceeding 100° in 75% of cases. One patient experienced an exposed implant, one developed an infection, and 3 cases had restricted terminal pronation and supination. Functional outcomes assessed using the Mayo Elbow Performance score were excellent in 16 patients and good in 4 patients.

Conclusions: That comminuted olecranon and proximal ulna fractures can be effectively treated with LCP, resulting in good union and excellent clinical outcomes.

Keywords: proximal ulna, Monteggia fracture, locking compression plate, fracture, Mayo score

Cite this article as: Dwaraganath K, Rohit R, Arun Kumar C, Subramanian A. Locking compression plates in proximal ulna fractures: a study on functional outcomes. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(2):33–39. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-33-39>

Пластины с угловой стабильностью при переломах проксимального отдела локтевой кости: исследование функциональных результатов

©К. Двараганатх, Р. Рохит, Ч. Арун Кумар*, А. Субраманиан

Институт медицинских и технических наук Савита, Ченнаи, Индия

* Ч. Арун Кумар, Институт медицинских и технических наук Савита, нагар Савита, Тандалам, Ченнаи, 602105, шт. Тамилнад, Индия, drarunc16@gmail.com

Поступила в редакцию 30 октября 2024 г. Исправлена 1 апреля 2025 г. Принята к печати 4 апреля 2025 г.

Резюме

Актуальность: Лечение переломов проксимального отдела локтевой кости (перелома локтевого отростка и перелома Монтеджи) может вызывать сложности.

Цель исследования: Оценить эффективность применения пластин с угловой стабильностью (locking compression plates, LCP) для стабилизации данных переломов и ранней мобилизации.

Материалы и методы: Проспективное исследование проходило на базе Медицинского колледжа и больницы Савита в период с января 2022 г. по декабрь 2023 г. Критерии исключения: открытые переломы, переломы у детей, двусторонние переломы проксимальных отделов предплечья и отсутствие медицинских противопоказаний для операции.

Результаты: В исследовании приняли участие 20 пациентов с переломами локтевого отростка и переломами Монтеджи, у большинства участников были оскольчатые переломы локтевого отростка. В большинстве случаев не было сочетанных повреждений, но у нескольких пациентов наблюдались повреждения головки лучевой кости или венечного отростка локтевой кости. Сроки консолидации переломов варьировали: в некоторых случаях потребовалось 12, 16 или 18 недель. У большинства пациентов удалось достичь хорошей амплитуды движения в локтевом суставе: у 75% пациентов она превышала 100°.



У некоторых пациентов наблюдались осложнения: инфицирование или обнажение имплантов и ограниченная пронация. Функциональные результаты оценивали по шкале Mayo Elbow Performance Score: у 16 пациентов были отличные результаты, а у 4 – хорошие.

Заключение: Оскольчатые переломы локтевого отростка и переломы проксимального отдела локтевой кости возможно эффективно лечить с помощью ЛСР и достигать хорошей консолидации переломов и отличных клинических результатов.

Ключевые слова: проксимальный отдел локтевой кости, перелом Монтеджи, пластина с угловой стабильностью, перелом, шкала Мэйо

Цитировать: Двараганатх К., Рохит Р., Арун Кумар Ч., Субраманиан А. Пластины с угловой стабильностью при переломах проксимального отдела локтевой кости: исследование функциональных результатов. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(2):33–39. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-33-39>

Introduction

Olecranon fractures are common orthopedic injuries typically caused by motor vehicle crashes, assaults, or sideswipe injuries. They account for 10% of all elbow fractures.¹ Treatment protocols for olecranon fractures vary depending on the severity, ranging from simple transverse fractures to comminuted and unstable fractures.² Comminuted fractures result from direct trauma, while indirect fractures are caused by falls on an outstretched hand. These fractures are less common in children compared with supracondylar humerus fractures due to the strength of the olecranon in children.

Monteggia fractures arise from a fall on an outstretched hand with extreme pronation, resulting in a fracture of the proximal third of the ulna along with dislocation or fracture-dislocation of the radial head. In children, conservative treatment may be sufficient, but adults often require surgical fixation.² The mechanism of injury typically involves a fall with hyperpronation or hyperextension, leading to the biceps pulling the radial head out of the radiocapitellar joint and causing a fracture of the ulna. Rigid internal fixation of the ulna along with closed reduction of the radial head demonstrated superior outcomes in these fractures. Continued radiocapitellar instability is commonly due to malreduced or comminuted ulna fractures that fail to restore the ulnar length, necessitating examination of the radiocapitellar joint for soft tissue interposition or ligament repair.

This study aims to assess functional outcomes of treating proximal ulna fractures (olecranon and Monteggia fractures) with locking compression plates (LCP).

Methods

This prospective study was conducted in the Department of Orthopaedics at Saveetha Medical College and Hospital from January 2022 to December 2023 and included 20 male and female adult patients with comminuted olecranon fractures and Monteggia fractures.

Patients with compound fractures, pediatric fractures, proximal bilateral forearm fractures, and those considered medically incompetent for surgery were excluded from the study. All the participants provided written informed consent. A total of 20 patients underwent surgery, and their functional outcomes were recorded.

Surgical Procedure

A midline posterior incision is used for fixation of proximal ulna. Incision extends from 2.5 cm proximal to olecranon and curved laterally at olecranon and continued distally along the subcutaneous border of ulna. Distal end point depends upon the fracture. Monteggia fractures have longer incision than comminuted olecranon fractures. Subcutaneous tissue cut and retracted. Fascia opened along the line of incision and plane of dissection deepened between flexor carpi ulnaris and extensor carpi ulnaris and fracture site exposed. Fracture hematoma was evacuated. Fracture site was exposed and ends cleared. Accurate anatomical reduction was achieved using clamps or provisional k wires. Then the olecranon locking compression plate was applied on the posterior surface and fixed with minimum of 3 proximal and 3 distal screws. Thorough wash was given and wound closed in layers with suction drain.

Plate Specifics

The plate is side-specific, available with 5-11 holes (5, 7, 9, or 11). Notches can be contoured to adapt to the bone anatomy. Combination screw holes can accept both locking and nonlocking screws. Proximal locking screws enable locking in the proximal cancellous bone. There are 2.7-mm locking screws for the notches and 3.5-mm locking and nonlocking screws for the plate shaft (Figure 1).

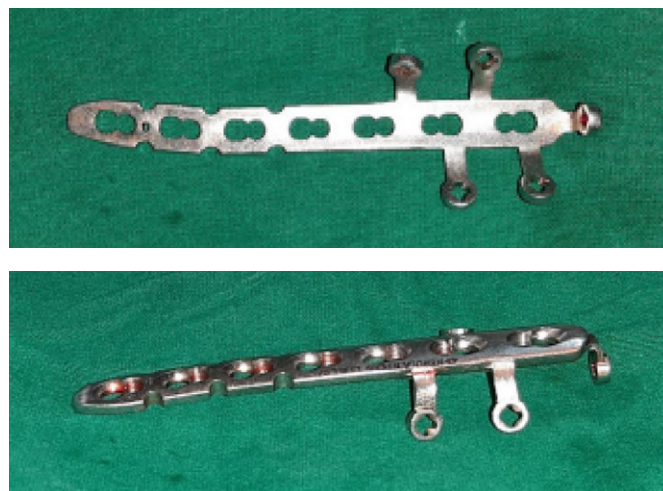


Figure 1. Contoured olecranon locking compression plate
Рисунок 1. Премоделированная пластина для локтевого отростка с угловой стабильностью

Follow-up

Rehabilitation and physiotherapy are crucial for achieving optimal range of motion, strength, and function of the elbow after surgery. During the first follow-up at 3 weeks after the surgery, the surgical scar was examined for swelling, discharge, or tenderness, and the range of motion of the joint was assessed. The prominence of the implant on the ulna, being a subcutaneous bone, was also checked during the follow-up visits. The patients were instructed to perform elbow mobilization exercises and active flexion-extension and pronation-supination without putting too much strain on the joint.

The second follow-up was scheduled at 6 weeks, and radiological evaluations and elbow performance scoring were conducted. The third follow-up took place at 12 weeks, and the patients were clinically and radiologically assessed. Subsequent follow-ups were scheduled at 6 and 9 months, and at the end of one year to monitor the progress and ensure optimal recovery. The patient's clinical outcome were evaluated by the Mayo Elbow Performance score, which considers the range of motion, pain during activities, elbow joint stability, and daily living activities.

Results

The study population comprised 16 men (80%) and 4 women (20%), yielding a male-to-female ratio of 4:1. The patients were classified into 3 age groups: 20-40 years (10 patients, 50%), 40-60 years (9 patients, 45%), and over 60 years (1 patient, 5%) (Figure 2).

Of 20 cases, 11 (55%) fractures occurred on the right side, while the remaining 9 (45%) cases occurred on the left side. Ten (50%) patients were injured in road traffic accidents, 7 (35%) patients were injured in falls, and 3 (15%) patients were injured in assaults (Table 1).

Fractures were categorized as comminuted olecranon (75%) and Monteggia (25%). In this series, 14 cases (70%) did not have any associated injury; 4 cases (20%)

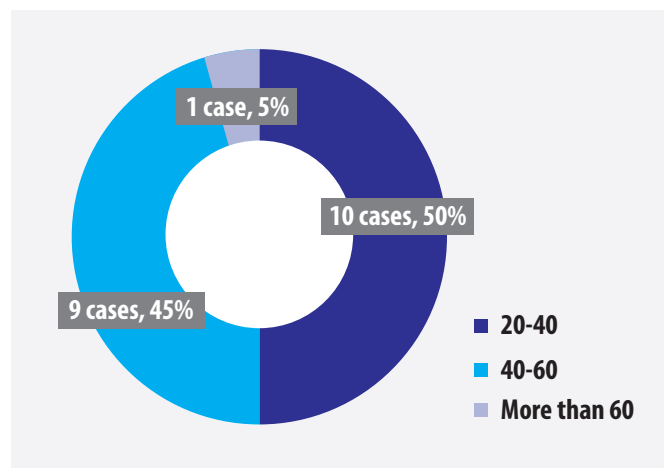


Figure 2. Age distribution

Рисунок 2. Распределение пациентов по возрасту

Table 1

Mode of injury

Таблица 1

Механизм травмы

Mode of injury	No. of cases	Percentage (%)
Road traffic accident	10	50
Fall	7	35
Assault	3	15

were with a radial head injury; 1 patient (5%) had a coronoid injury, and in 1 case (5%) there was polytrauma.

The majority (90%) of patients underwent surgery within the first 14 days since admission, while only 10% had surgery after this period due to complex polytrauma conditions. The mean time to surgery was 9 days, ranging from 3 to 28 days. There were 9 cases with a fracture union time of 12 weeks, 6 cases with a fracture union time of 16 weeks, and 5 cases with a union time of 18 weeks. We observed no cases of nonunion (Figure 3).

In this series, 15 patients (75%) had elbow range of motion exceeding 100°, while the remaining 5 cases (25%) had range of motion between 50° and 100°. The 5 cases

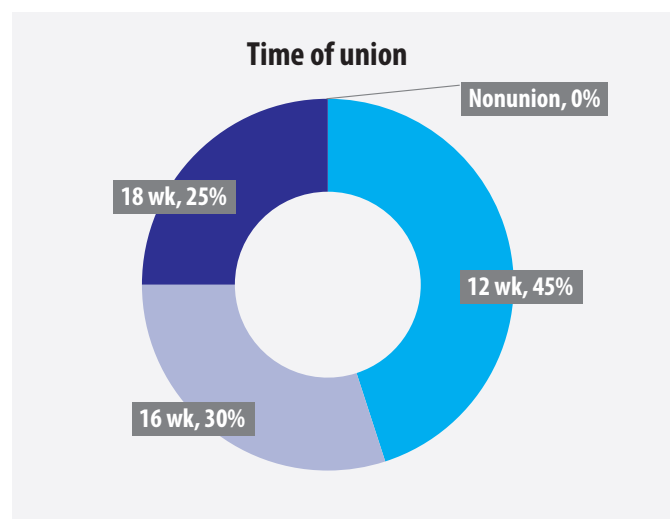


Figure 3. Fractures union time

Рисунок 3. Сроки консолидации переломов

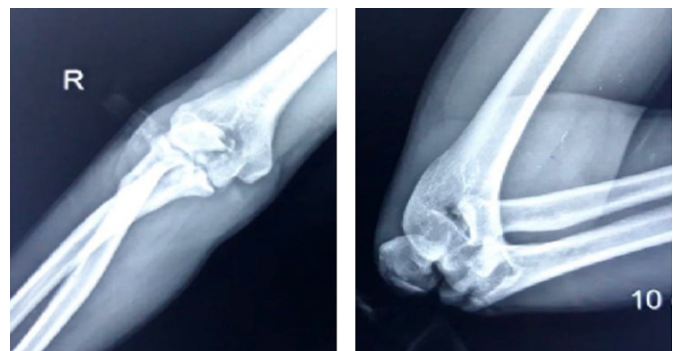


Figure 4. Preoperative X-ray: olecranon fracture

Рисунок 4. Предоперационная рентгенограмма: перелом локтевого отростка

with limited range of motion were only 6 months old during follow-up. Figure 6 shows an olecranon fracture fixed with LCP, and Figure 8 demonstrates a patient's functional outcome.

Complications were observed in the treatment of some patients, including infected implants, exposed implants, and pronation restrictions (Figure 9). Statistical data revealed that three-fourths of patients did not experience any

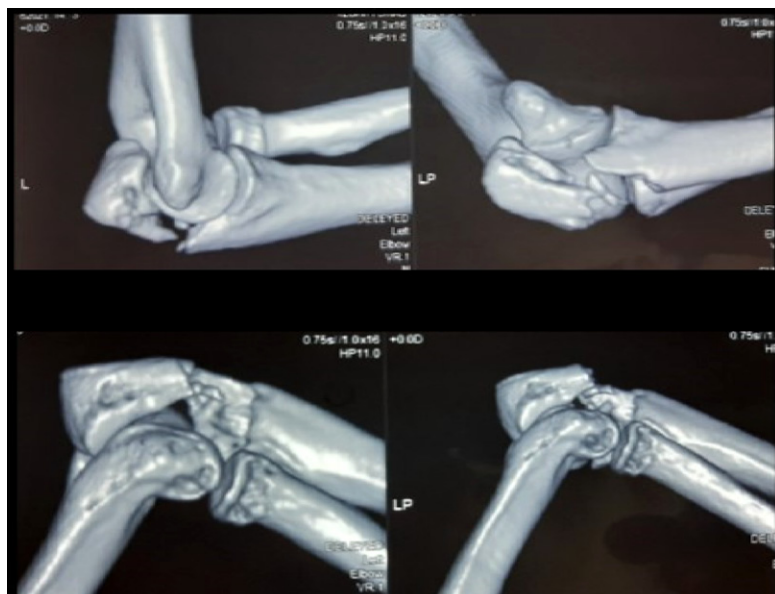


Figure 5. Preoperative 3-dimensional computed tomography of the injured elbow

Рисунок 5. Предоперационная 3D компьютерная томография травмированного локтя

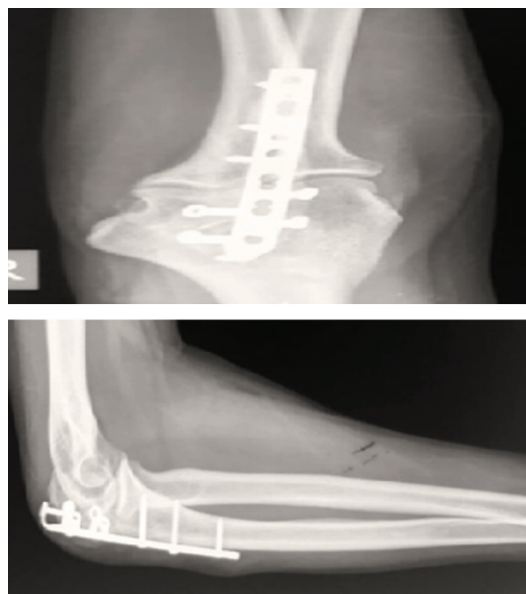


Figure 6. Immediate postoperative result

Рисунок 6. Непосредственный послеоперационный результат



Figure 7. Implant exit after 18 months

Рисунок 7. Смещение пластины спустя 18 месяцев



Figure 8. Assessment of postoperative range of motion

Рисунок 8. Оценка послеоперационной амплитуды движений





Figure 9. Postoperative complication: exposed implant
Рисунок 9. Послеоперационное осложнение: обнажение пластины

complications (Table 2). Among the few who did, three had pronation restriction, one had a superficial infection, and one had an exposed implant. Patients with infected implants received one week of intravenous antibiotics and regular dressing, leading to the resolution of the infection. The patient with an exposed implant had the implant removed after it was observed at the 12-month postoperative period. Three patients had pronation and supination restrictions and underwent physiotherapy, which resulted in positive outcomes.

Patient's clinical outcome was assessed by the Mayo Elbow Performance score (Table 3) based on their arc range of motion, pain during activities, stability of elbow joint, and activities of daily living.

Discussion

Treatment of proximal ulna fractures can be challenging due to the need for articular reconstruction and maintaining joint congruity. Conservative treatment may lead to post-traumatic arthritis and stiffness in the elbow. To avoid these issues, a stable joint with early mobilization is essential. Stable restoration of the joint line, longitudinal and rotational axes, and prevention of early-onset osteoarthritis are the main objectives of surgical treatment. This also creates the best possible environment for early functional rehabilitation.

Certain types of fractures, such as comminuted olecranon fractures, Monteggia fractures, and fractures proximal to the sigmoid notch, cannot be effectively treated with tension band wiring (TBW).

TBW is a commonly employed technique for the repair of displaced olecranon fractures, particularly those exhibiting transverse fracture patterns.^{3,4} TBW is constrained by inadequate reduction and compression, together with the activation of contractions in the sigmoid notch.^{5,6} These fractures impede the transformation of tensile stresses into compressive forces in the elbow and necessitate stabilization with anatomical plates.

Table 2
Complications
Таблица 2
Осложнения

Type of complications	No. of cases	Percentage
No complications	15	75%
Infected implant	1	5%
Exposed implant	1	5%
Limited pronation and supination	3	15%

Table 3
Results based on Mayo Scoring
Таблица 3
Результаты по шкале Мэйо

S.No	Mayo Performance	Elbow Score	No. of patients	Percentage
1	Excellent	90-100	16	80%
2	Good	75-89	4	20%
3	Fair	60-74	0	0%
4	Poor	<60	0	0%

Moreover, implant-related problems, including chronic pain or skin perforation caused by the K wires, were observed in 20% to 75% of patients,⁷⁻⁹ resulting in hardware removal rates exceeding 80%.^{8,10-12}

In these instances, plate osteosynthesis proved to be more advantageous, offering enhanced stability in fracture fixation.¹³⁻¹⁷ Despite the availability of various plate types, the one-third tubular plate, low-contact dynamic compression plate, reconstruction plate, and LCP are the most frequently employed. The AO has launched the Olecranon Limited Contact Dynamic Compression Plate (LC-DCP) to address the fixing difficulties related to these complex fractures. This plate offers a solution for attaining stable fixation and facilitating appropriate healing in challenging fractures.

Wegmann et al (2016)¹⁸ demonstrated that a locked-angle plate system provides superior biomechanical stability in the treatment of comminuted fractures of proximal ulna compared with a one-third tubular plate or a 3.5-mm reconstruction plate. Moreover, cadaveric study conducted by Buijze et al (2010)¹⁹ indicates that the LCP functions as a "internal fixator," optimizing decreased loss while improving stability at the fracture site. Egol et al (2004)²⁰ have previously addressed this issue.

The mean duration for union in our sample was 14.7 weeks, with a range of 12 to 18 weeks. In another study by Khann Gagan, radiographic union occurred within 9 to 26 weeks. 75% of patients had more than 100 degrees' arc of motion in flexion, and 90% did not experience pain during movements. Instability was rare, and 85% of patients were able to perform all their routine daily activities.

Our study encountered some complications. One patient had an exposed implant and required an exit procedure. Three patients experienced restricted pronation

and supination, which were managed with mobilization and physiotherapy. The majority of cases (75%) did not have any complications during their final follow-up. In a study by Papagelopoulos and Morrey, only two cases of non-union were reported out of 196 fractures treated at the Mayo Clinic over a 10-year period. In our investigation with restricted sample size, we did not find any occurrences of non-union in the fractures.

Conclusions

Our study found that comminuted olecranon and proximal ulna fractures can be effectively treated with LCP, resulting in good union and excellent clinical outcomes. Fracture reduction is achieved through a posterior midline incision while maintaining articular congruity and anatomical alignment. Triceps insertion is preserved, and bone grafting was not required in any of our cases. Early mobilization is possible as the extensor mechanism is not disturbed. Aggressive postoperative mobilization and physiotherapy are essential for achieving optimal outcomes and preventing joint stiffness. Plating eliminates the need for postoperative casting and reduces the risk of fracture displacement. Patients in our study achieved an average elbow flexion of 110°, allowing them to resume daily activities and return to normal life quickly. While our study included a small group of 20 patients, further research with a larger sample size and longer follow-up will provide more comprehensive insights into benefits and drawbacks of this treatment approach.

Author contributions

Concept and design: Dwaraganath, Arun Kumar

Manuscript drafting: Subramanian

Statistical analysis and administrative support: Rohit, Arun Kumar

Critical revision of the manuscript: Dwaraganath, Subramanian

Supervision: Arun Kumar

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна: К. Дварагантх,

Ч. Арун Кумар

Подготовка текста: А. Субраманиан

Проведение статистического анализа

и административная поддержка: Р. Рохит, Ч. Арун Кумар

Критический пересмотр текста: К. Дварагантх,

А. Субраманиан

Научное руководство: Ч. Арун Кумар

Литература/References

1. Ring D. Elbow fractures and dislocations. In: Rockwood CA, Bucholz RW, Court-Brown CM, Heckman JD, Tornetta P, eds. *Rockwood and Green's Fractures in Adults*. Vol 1. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2010:905-944.
2. Howard JL, Urist MR. Fracturedislocation of the radius and the ulna at the elbow joint; report of a case treated by excisional surgery and temporary transfixation of the joint with a Kirschner wire. *Clin Orthop*. 1958;12:276–284. PMID: 13619093.
3. Veillette CJ, Steinmann SP. Olecranon fractures. *Orthop Clin North Am*. 2008;39(2):229–vii. PMID: 18374813. <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2008.01.002>

4. Wolfgang G, Burke F, Bush D, et al. Surgical treatment of displaced olecranon fractures by tension band wiring technique. *Clin Orthop Relat Res*. 1987;(224):192–204. PMID: 3665240.
5. Bailey CS, MacDermid J, Patterson SD, King GJ. Outcome of plate fixation of olecranon fractures. *J Orthop Trauma*. 2001;15(8):542–548. PMID: 11733669. <https://doi.org/10.1097/00005131-200111000-00002>
6. Boyer MI, Galatz LM, Borrelli J Jr, Axelrod TS, Ricci WM. Intra-articular fractures of the upper extremity: new concepts in surgical treatment. *Instr Course Lect*. 2003;52:591–605. PMID: 12690885.
7. Anderson ML, Larson AN, Merten SM, Steinmann SP. Congruent elbow plate fixation of olecranon fractures. *J Orthop Trauma*. 2007;21(6):386–393. PMID: 17620997. <https://doi.org/10.1097/BOT.0b013e3180ce831e>
8. Macko D, Szabo RM. Complications of tension-band wiring of olecranon fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 1985;67(9):1396–1401. PMID: 3908460.
9. Romero JM, Miran A, Jensen CH. Complications and re-operation rate after tension-band wiring of olecranon fractures. *J Orthop Sci*. 2000;5(4):318–320. PMID: 10982677. <https://doi.org/10.1007/s007760070036>
10. Chalidis BE, Sachinis NC, Samoladas EP, Dimitriou CG, Pournaras JD. Is tension band wiring technique the “gold standard” for the treatment of olecranon fractures? A long term functional outcome study. *J Orthop Surg Res*. 2008;3:9. PMID: 18294381. PMID: PMC2265682. <https://doi.org/10.1186/1749-799X-3-9>
11. Helm RH, Hornby R, Miller SW. The complications of surgical treatment of displaced fractures of the olecranon. *Injury*. 1987;18(1):48–50. PMID: 3440616. [https://doi.org/10.1016/0020-1383\(87\)90386-x](https://doi.org/10.1016/0020-1383(87)90386-x)
12. van Olden GD. VA-LCP anterior clavicle plate: the anatomically precontoured fixation system with angular stability for clavicle shaft. *Musculoskelet Surg*. 2014;98(3):217–223. PMID: 24163305. <https://doi.org/10.1007/s12306-013-0302-z>
13. Duckworth AD, Clement ND, White TO, Court-Brown CM, McQueen MM. Plate Versus tension-band wire fixation for olecranon fractures: a prospective randomized trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(15):1261–1273. PMID: 28763412. <https://doi.org/10.2106/JBJS.16.00773>
14. Fyfe IS, Mossad MM, Holdsworth BJ. Methods of fixation of olecranon fractures. An experimental mechanical study. *J Bone Joint Surg Br*. 1985;67(3):367–372. PMID: 3997942. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.67B3.3997942>
15. Gordon MJ, Budoff JE, Yeh ML, Luo ZP, Noble PC. Comminuted olecranon fractures: a comparison of plating methods. *J Shoulder Elbow Surg*. 2006;15(1):94–99. PMID: 16414476. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2005.06.003>
16. Hume MC, Wiss DA. Olecranon fractures. A clinical and radiographic comparison of tension band wiring and plate fixation. *Clin Orthop Relat Res*. 1992;(285):229–235. PMID: 1446443.
17. Powell AJ, Farhan-Alanie OM, Bryceland JK, Nunn T. The treatment of olecranon fractures in adults. *Musculoskelet Surg*. 2017;101(1):1–9. PMID: 28050809. <https://doi.org/10.1007/s12306-016-0449-5>
18. Wegmann K, Engel K, Skouras E, et al. Reconstruction of Monteggia-like proximal ulna fractures using different fixation devices: a biomechanical study. *Injury*. 2016;47(8):1636–1641. PMID: 27242331. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2016.05.010>
19. Buijze GA, Blankevoort L, Tuijthof GJ, Sierevelt IN, Kloen P. Biomechanical evaluation of fixation of comminuted olecranon fractures: one-third tubular versus locking compression plating. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2010;130(4):459–464. <https://doi.org/10.1007/s00402-009-0980-z>.

20. Egol KA, Kubiak EN, Fulkerson E, Kummer FJ, Koval KJ. Biomechanics of locked plates and screws. *J Orthop Trauma*. 2004;18(8):488–493. PMID: 15475843. <https://doi.org/10.1097/00005131-200409000-00003>

Author credentials

Kandavel Dwaraganath, MS, DNB, Assistant Professor, Department of Orthopaedics, Saveetha Institute of Medical And Technical Sciences (Chennai, India). <https://orcid.org/0009-0002-1896-4265>

Ravikumar Rohit, MS, Assistant Professor, Department of Orthopaedics, Saveetha Institute of Medical and Technical Sciences (Chennai, India). <https://orcid.org/0000-0003-3599-3762>

Chandhuru Arun Kumar, MS, Associate Professor, Department of Orthopaedics, Saveetha Institute of Medical and Technical Sciences (Chennai, India). <https://orcid.org/0000-0002-5316-2906>

Arumugam Subramanian, DNB, Assistant Professor, Department of Orthopaedics, Saveetha Institute of Medical and

Technical Sciences (Chennai, India). <https://orcid.org/0009-0004-6995-7916>

Conflict of interest: none declared.

Сведения об авторах

Дварагантх Кандавел, MS, DNB, ассистент-профессор, кафедра ортопедии, Институт медицинских и технических наук Савита (Ченнаи, Индия). <https://orcid.org/0009-0002-1896-4265>

Рохит Равикумар, MS, ассистент-профессор, кафедра ортопедии, Институт медицинских и технических наук Савита (Ченнаи, Индия). <https://orcid.org/0000-0003-3599-3762>

Арун Кумар Чандхуру, MS, ассоциированный профессор, кафедра ортопедии, Институт медицинских и технических наук Савита (Ченнаи, Индия). <https://orcid.org/0000-0002-5316-2906>

Субраманиан Арумугам, DNB, ассистент-профессор, кафедра ортопедии, Институт медицинских и технических наук Савита (Ченнаи, Индия). <https://orcid.org/0009-0004-6995-7916>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Валидация ультразвуковых критериев вызванного *Clostridioides difficile* энтероколита у пациентов с антибиотик-ассоциированной диареей на фоне COVID-19 и без такового

©И.А. Руцкая¹, С.И. Пиманов^{2*}

¹ Витебская областная клиническая инфекционная больница, Витебск, Беларусь

² Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

* С.И. Пиманов, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, 210009, Беларусь, Витебск, пр-т Фрунзе, 27, pimanovs@tut.by

Поступила в редакцию 19 ноября 2024 г. Исправлена 14 февраля 2025 г. Принята к печати 17 марта 2025 г.

Резюме

Цель: Оценить валидность разработанных ультразвуковых критериев наличия энтероколита, вызванного *Clostridioides* (ранее *Clostridium*) *difficile* (*C. difficile*) на фоне COVID-19 и без такового.

Материалы и методы: Обследовано 253 человека (85 мужчин и 168 женщин) в возрасте от 18 до 100 лет с антибиотик-ассоциированной диареей. Диагноз энтероколита, вызванного *C. difficile*, был верифицирован у 86 из 136 пациентов с COVID-19, и у 75 из 117 пациентов без COVID-19. Использовались разработанные ранее критерии ультразвуковой диагностики наличия энтероколита, вызванного *C. difficile*, при антибиотик-ассоциированной диарее. Внутренняя валидация пороговых значений ультразвукового показателя толщины стенки толстой кишки проводилась методом бутстреп (bootstrap) с использованием основной группы в соответствии с рекомендациями TRIPOD и алгоритмом PROBAST.

Результаты: При проведении внутренней валидации установлено, что определенные пороговые значения толщины кишечной стенки устойчивы к изменению данных в целевой популяции. Эти результаты подтверждают хорошую обобщающую способность предложенных пороговых значений толщины стенки толстой кишки.

Заключение: Установленные ультразвуковые критерии наличия энтероколита, вызванного *C. difficile*, включающие утолщение стенки толстой кишки более 4,0 мм у пациентов с антибиотик-ассоциированной диареей на фоне COVID-19 и более 3,2 мм у пациентов с антибиотик-ассоциированной диареей без COVID-19, являются валидными и могут эффективно применяться в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, антибиотик-ассоциированная диарея, *Clostridioides difficile*, ободочная кишка, валидация

Цитировать: Руцкая И.А., Пиманов С.И. Валидация ультразвуковых критериев вызванного *Clostridioides difficile* энтероколита у пациентов с антибиотик-ассоциированной диареей на фоне COVID-19 и без такового. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(2):40–46. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-40-46>

Validation of Ultrasonographic Criteria for Diagnosing *Clostridioides difficile* Colitis in COVID-19 and Non-COVID-19 Patients With Antibiotic-Associated Diarrhea

©Iryna A. Rutskaya¹, Sergey I. Pimanov^{2*}

¹ Vitebsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Vitebsk, Belarus

² Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

* Sergey I. Pimanov, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, prospekt Frunze 27, Vitebsk, 210009, Belarus, pimanovs@tut.by

Received: November 19, 2024. Received in revised form: February 14, 2025. Accepted: March 17, 2025.

Abstract

Objective: To assess the validity of developed ultrasonographic criteria for diagnosing *Clostridioides* (formerly *Clostridium*) *difficile* (*C. difficile*) colitis in COVID-19 and non-COVID-19 patients.

Materials and methods: We examined 253 patients (85 men and 168 women) aged 18-100 years with antibiotic-associated diarrhea (AAD). The diagnosis of *C. difficile* colitis was verified in 86 of 136 COVID-19 patients and in 75 of 117 non-COVID-19 patients.



We used the developed ultrasonographic criteria for diagnosing *C. difficile* colitis in the patients with AAD. Internal validation of cut-off values of colon wall thickness was performed by means of a bootstrap method using the main group according to the Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis guidelines and the Prediction Model Risk of Bias Assessment Tool algorithm.

Results: The internal validation revealed that the determined cutoff values of colon wall thickness were resistant to data variation in the target population, confirming great generalizability of the proposed cutoff values.

Conclusions: The established ultrasonographic criteria for diagnosing *C. difficile* colitis (colon wall thickness greater than 4.0 mm in COVID-19 patients with AAD and greater than 3.2 mm in non-COVID-19 patients with AAD) are valid and can be effectively used in clinical practice.

Keywords: ultrasonography, antibiotic-associated diarrhea, *Clostridioides difficile*, colon, validation

Cite this article as: Ruts kaya IA, Pimanov SI. Validation of ultrasonographic criteria for diagnosing *Clostridioides difficile* colitis in COVID-19 and non-COVID-19 patients with antibiotic-associated diarrhea. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(2):40–46. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-40-46>

Введение

На современном этапе развития медицины отмечается активный симбиоз лечебно-диагностического процесса и методов математической статистики и моделирования в части количественного анализа данных медицинских исследований [1]. Все это обусловлено необходимостью объективизации методик, рекомендованных к применению в клинической практике. Таким образом, в рамках понятия «доказательной медицины» выделяется механизм предварительной проверки результатов медицинских исследований или валидации [2, 3]. Этот вопрос особенно актуален в отношении методов медицинской визуализации, в том числе ультразвукового исследования (УЗИ), где процесс получения и обработки данных является оператор-аппарат- и пациент-зависимым, и поэтому валидность предлагаемых новых методов диагностики в идеальном варианте является обязательным этапом исследования.

В настоящее время эхография имеет целый ряд профильных направлений, выполняющих определенные, четко поставленные, задачи в реализации лечебно-диагностического процесса. Одной из таких задач является раннее выявление паттернов, позволяющих проводить более точную и своевременную дифференциальную диагностику различных заболеваний. В частности, на сегодняшний день перспективным и быстро развивающимся направлением является интестинальная эхография, уже доказавшая свою эффективность в диагностике воспалительных заболеваний кишечника [4, 5]. Учитывая широкое распространение и значимый социально-экономический ущерб, актуальной проблемой современной медицины являются антибиотик-ассоциированные диареи (ААД) и наиболее тяжелый их вариант – энтероколит, вызванный *Clostridioides* (ранее *Clostridium*) *difficile* (*C. difficile*), или псевдомембранозный колит (ПМК). Заметный рост числа ААД, и, в частности, клостридиальной инфекции (КДИ), отмечался во время пандемии COVID-19, когда применение антибактериальных препаратов было повсеместным, затрагивало все этапы оказания медицинской помощи и зачастую являлось необо-

снованным [6]. Энтероколит, вызванный *C. difficile*, в особенности при тяжелом и осложненном течении, имеет потенциально неблагоприятный исход. Поэтому раннее выявление КДИ является важной практической задачей. Благодаря своевременно начатой адекватной терапии в большинстве случаев удается добиться клинического выздоровления, минимизировать риск развития тяжелых форм ПМК и его рецидива в дальнейшем [7–10]. Ультразвуковые критерии, позволяющие выделять КДИ среди ААД, в том числе на фоне COVID-19, разработаны, однако их валидация не проводилась [11].

Цель исследования

Цель данного исследования заключалась в проверке валидности установленных ультразвуковых критериев наличия энтероколита, вызванного *C. difficile*, на фоне COVID-19 и без такового.

Материалы и методы

Для выполнения поставленной цели были использованы выборки, представленные в качестве обучающих при определении ультразвуковых (УЗ) критериев наличия КДИ у пациентов с ААД на фоне COVID-19 и без такового [11]. Все обследованные подписали информированное согласие на участие в нем.

Включение пациентов в исследуемые выборки проводилось при наличии следующих критериев: возраст 18 лет и старше, острая диарея, прием антибактериальных препаратов в анамнезе, сохранная проходимость магистральных мезентериальных сосудов по данным УЗИ.

Наличие воспалительных или опухолевых заболеваний кишечника, верифицированной неклостридиальной кишечной инфекции, а также прочих состояний [4], которые могли бы существенно изменить ультразвуковые характеристики толстой кишки, явились критериями исключения.

Случайная выборка пациентов осуществлялась с ноября 2020 по июль 2024 г. на базе УЗ «Витебская областная клиническая инфекционная больница».

В исследование были включены 253 пациента с ААД, разделенные на 2 выборки, в зависимости от наличия

COVID-19: положительная выборка (с COVID-19) состояла из 136 пациентов, в то время как отрицательная выборка (без COVID-19) включала 117 пациентов. В структуре каждой из этих двух выборок были выделены группы пациентов с лабораторно верифицированной КДИ и без нее.

Положительная выборка была представлена группами 1-COVID и 2-COVID. Группа 1-COVID состояла из 50 пациентов с ААД на фоне COVID-19 при отрицательных лабораторных тестах на инфекцию *C. difficile* (17 мужчин и 33 женщины) в возрасте от 24 до 89 лет. Средний возраст пациентов составил $63,0 \pm 11,9$ лет. Группа 2-COVID включала 86 пациентов с ААД и верифицированным энтероколитом, вызванным *C. difficile*, на фоне COVID-19. В группу 2-COVID входили 31 мужчина и 55 женщин в возрасте от 19 до 100 лет, средний возраст пациентов составил $68,3 \pm 16,1$ лет. Из них с тяжелым течением ПМК был 31 пациент, с нетяжелым (легким или среднетяжелым) течением – 55 пациентов. Группы были сопоставимы по полу ($p=0,8120$) и возрасту ($p=0,0710$). Положительная выборка (136 человек) использовалась в качестве обучающей при определении порогового значения толщины стенки толстой кишки, указывающего на то, что ААД обусловлена инфекцией *C. difficile*, у пациентов с COVID-19.

Отрицательная по COVID-19 выборка была представлена группами 1 и 2. В 1-ю группу входили 42 пациента с ААД при отрицательных лабораторных тестах на инфекцию *C. difficile* (14 мужчин и 28 женщин) в возрасте от 18 до 89 лет. Средний возраст пациентов составил $62,1 \pm 17,6$ лет; во 2-ю группу – 75 пациентов с ААД и верифицированной КДИ (23 мужчины и 52 женщины) в возрасте от 20 до 92 лет. Средний возраст пациентов составил $64,3 \pm 18,1$ лет. Из них с тяжелым течением ПМК было 23 пациента, с нетяжелым (легким или среднетяжелым) течением – 52 пациента. Группы были сопоставимы по полу ($p=0,7695$), и возрасту ($p=0,4083$). Отрицательная по COVID-19 выборка (117 человек) использовалась в качестве обучающей при определении порогового значения толщины стенки толстой кишки, свидетельствующим о том, что ААД обусловлена инфекцией *C. difficile*.

Лабораторные методы

Верификация диагноза COVID-19 проводилась путем выделения РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции или антигена вируса со слизистой оболочки верхних дыхательных путей с использованием наборов производства «Альгимед Трейд» (Беларусь), ACON Biotech (Hangzhou) Co., Ltd. (КНР), Abbott Rapid Diagnostics (Германия).

Инфекцию *Clostridioides difficile* выявляли с помощью иммунохроматографического теста с определе-

нием в кале пациентов токсинов А и В *Clostridioides difficile* наборами производства ООО «МультиЛаб» (Беларусь), а также BioMaxima S.A. (Польша).

Определение наличия и оценка степени тяжести КДИ осуществлялись по клиническим и лабораторным показателям согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации [7].

Ультразвуковое исследование

УЗИ выполняли на аппаратах Logiq E9 (GE Healthcare, США) и Mindray M7 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd, КНР) с использованием конвексных 3,5–4,0 МГц и линейных 10,0 МГц датчиков, специальная подготовка пациентов к исследованию не проводилась.

Исследование ультразвуковых характеристик стенки толстой кишки осуществлялось в продольном сечении согласно рекомендациям Европейской федерации обществ ультразвука в медицине и биологии (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology) по общепринятым правилам [5, 12, 13]. Измерение толщины кишечной стенки проводилось 2–4 раза в каждом из отделов ободочной кишки (слепой, восходящей, поперечной, нисходящей, сигмовидной). Для статистических расчетов использовалось ее максимальное значение.

Статистический анализ

При определении характера распределения количественных переменных использовались критерии согласия Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова, с учетом объема выборок, нормально-вероятностный график и данные описательной статистики для изучаемых показателей. Если исследуемые признаки подчинялись нормальному закону распределения, анализ проводился с использованием параметрических методов статистики (t-критерий), для описания центральной тенденции и вариации анализируемого статистического распределения использовались среднее значение выборки и дисперсия. В случае распределения переменных отличным от нормального применялись методы непараметрической статистики, в частности U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок, данные представлялись в виде среднего значения, стандартного отклонения и медианы с 95%-м доверительным интервалом, а также с указанием минимального и максимального значений выборки.

Использовались ранее разработанные нами УЗ критерии, позволяющие предполагать наличие клостридиальной инфекции в структуре ААД. Такими показателями явились значения максимальной толщины стенки толстой кишки более 4,0 мм у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, и более 3,2 мм у пациентов без COVID-19 [8, 11]. Однако,

учитывая использованный для построения графика ROC-кривой относительно малый размер обучающих выборок (117 и 136 человек), потребовалось проведение валидации полученных данных [2, 3].

При оценке валидности разработанных УЗ критериев наличия КДИ применялся принцип внутренней проверки, что позволило определить репрезентативность полученных ранее результатов на новых данных той же популяции [14, 15]. Внутренняя валидация искомых пороговых значений ультразвукового показателя толщины стенки толстой кишки проводилась с помощью методики бутстреп (bootstrap) на 1 тыс. случайно сгенерированных, на основе изучаемых групп, выборок, согласно рекомендациям TRIPOD [2] и протоколу PROBAST [3]. Принцип выбранного метода заключался в том, что из исходной обучающей выборки случайным образом генерировались 1 тыс. совокупностей, что позволяло каждому объекту повторно участвовать в формировании новых выборок. В каждой из созданных совокупностей с помощью общепринятого receiver operating characteristic-анализа (ROC-анализа) проводились расчеты основных статистических характеристик для установленного порогового значения признака, в частности, чувствительности, специфичности и значения площади под ROC-кривой (ППК), как показателя качества построенной математической модели [16]. Результаты обработки полученных статистических метрик представлялись в виде средних значений и стандартных отклонений каждого из них, а также параметров индекса Юдена для диагностического теста с 95%-м доверительным интервалом (95%ДИ), что позволило оценить вариативность и надежность УЗ критерия наличия КДИ при ААД.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась на персональном компьютере с применением стандартного пакета программ Statistica 10,0 (StatSoft Inc., США), Microsoft Office Excel 2019 (Microsoft Corp., США), MedCalc 18.9.1 (MedCalc Software Ltd., Бельгия) и SPSS Statistics 26.0.0.1. (IBM Corp., США), а также языка программирования Python. При всех расчетах результаты считались значимыми при значении уровня $p < 0,05$.

Результаты

В ходе проведения бутстреп-валидации порогового значения толщины стенки толстой кишки, свидетельствующем о клостридиальной этиологии антибиотик-ассоциированной диареи на фоне COVID-19, было установлено, что оптимальным УЗ критерием являлась толщина стенки толстой кишки более 4,0 [95% ДИ $>3,8 - >4,7$] мм, индекс Юдена при этом составил 0,7488 [95%ДИ 0,6040–0,8327], ППК $0,927 \pm 0,022$, $p < 0,001$. При отсутствии COVID-19 оптимальным УЗ критерием наличия КДИ являлась толщина стенки

толстой кишки более 3,2 [95%ДИ $>2,2 - >3,9$] мм, индекс Юдена при этом составил 0,7286 [95%ДИ 0,5558–0,8029], ППК $0,919 \pm 0,023$, $p < 0,001$. Средние показатели чувствительности и специфичности для данных диагностических критериев, а также качественные характеристики моделей представлены в таблице 1, на рисунках 1 и 2. В качестве примеров для сравнения указаны близкие значения толщины кишечной стенки, в диапазоне $\pm 0,2$ мм от установленных пороговых значений.

Таблица
Показатели бутстреп-валидации пороговых значений
толщины стенки толстой кишки для пациентов с ААД,
вызванной *C. difficile*, на фоне COVID-19 и без нее
Table
Bootstrap-validated cutoff values of colon wall thickness
for COVID-19 and non-COVID-19 patients
with antibiotic-associated diarrhea caused
by *Clostridioides difficile*

Выборка	КДИ+COVID-19			КДИ		
Пороговое значение, мм	> 4,0	> 3,8	> 4,2	> 3,2	> 3,0	> 3,4
Чувствительность ($\mu \pm \sigma$), %	85$\pm$4	90 $\pm$ 3	79 $\pm$ 4	80$\pm$5	83 $\pm$ 4	77 $\pm$ 5
Специфичность ($\mu \pm \sigma$), %	90$\pm$4	80 $\pm$ 6	92 $\pm$ 4	93$\pm$4	86 $\pm$ 6	95 $\pm$ 3

Прим.: КДИ – энтероколит, вызванный *C. difficile*, μ – среднее арифметическое значение параметров, полученных при бутстреппинге; σ – стандартное отклонение

Note: КДИ, *C. difficile*-associated enterocolitis; μ , population mean; σ , standard deviation

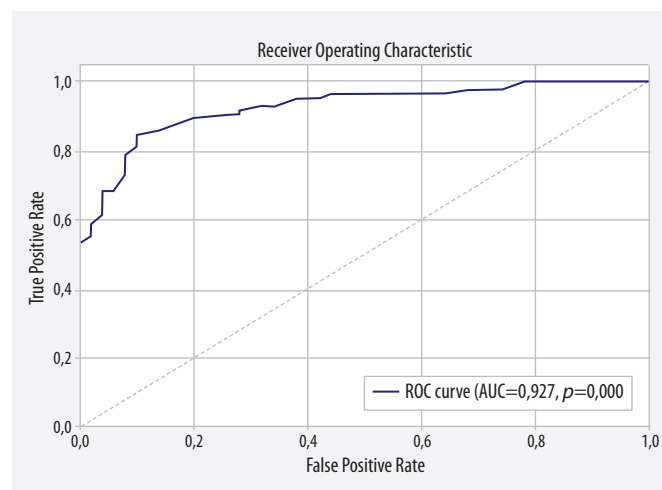


Рисунок 1. График ROC-кривой при бутстреп-валидации порогового значения толщины стенки толстой кишки $>4,0$ мм для пациентов с ААД, вызванной *C. difficile*, на фоне COVID-19

Figure 1. Receiver operating characteristic (ROC) curve during bootstrap validation of the cutoff value of colon wall thickness greater than 4.0 mm, COVID-19 patients with antibiotic-associated diarrhea caused by *C. difficile*

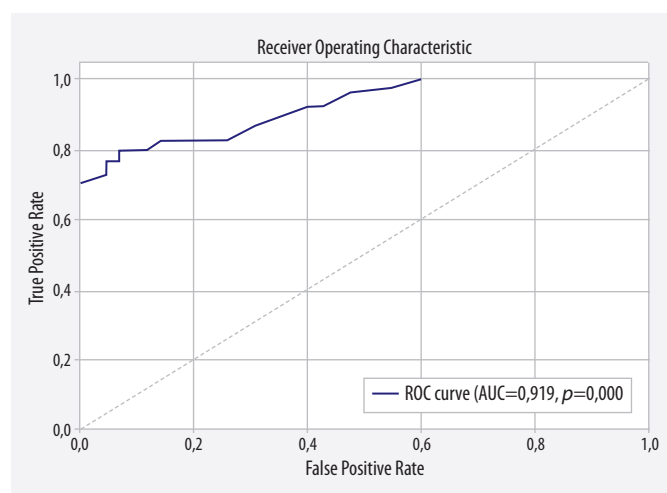


Рисунок 2. График ROC-кривой при бутстреп-валидации порогового значения толщины стенки толстой кишки $>3,2$ мм для пациентов с ААД, вызванной *C. difficile*, без COVID-19

Figure 2. ROC curve during bootstrap validation of the cutoff value of colon wall thickness greater than 3.2 mm, non-COVID-19 patients with antibiotic-associated diarrhea caused by *C. difficile*

При ААД на фоне COVID-19 пороговое значение толщины стенки толстой кишки более 4,0 мм обладало в среднем 85%-й чувствительностью ($\pm 4\%$) и 90%-й специфичностью ($\pm 4\%$) в отношении прогнозирования наличия энтероколита, вызванного *C. difficile*, у данной категории пациентов. При толщине стенки более 3,8 мм чувствительность составила в среднем $90 \pm 3\%$, специфичность – $80 \pm 6\%$. При толщине стенки более 4,2 мм чувствительность равнялась в среднем $79 \pm 4\%$, специфичность – $92 \pm 4\%$.

При изолированной ААД пороговое значение толщины стенки толстой кишки более 3,2 мм обладало в среднем 80%-й чувствительностью ($\pm 5\%$) и 93%-й специфичностью ($\pm 4\%$) в отношении прогнозирования наличия энтероколита, вызванного *C. difficile*, у данной категории пациентов. При толщине стенки более 3,0 мм чувствительность составила в среднем $83 \pm 4\%$, специфичность – $86 \pm 6\%$. При толщине стенки более 3,4 мм чувствительность составила в среднем $77 \pm 5\%$, специфичность – $95 \pm 3\%$.

Высокие значения индекса Юдена в обоих случаях указывают на то, что предложенные диагностические критерии имеют высокую эффективность в идентификации пациентов с клостридиальной инфекцией среди пациентов с ААД, при этом обеспечивая минимальное количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Обсуждение

При разработке моделей прогнозирования в медицине ключевым принципом является репрезентативность полученных результатов в общей целевой

популяции пациентов. УЗ критерии наличия энтероколита, вызванного *C. difficile*, в когорте пациентов с антибиотик-ассоциированной диареей были разработаны на основе выборок, включающих небольшое количество респондентов (136 и 117 человек). Согласно протоколу рекомендаций по представлению результатов диагностических и прогностических исследований в медицине TRIPOD [2], алгоритму оценки риска ошибки прогностической модели PROBAST [3], а также учитывая объем обучающей выборки, потребовалось проведение проверки полученных данных.

В настоящее время применяются два типа проверки (валидации) моделей медицинского прогнозирования – внутренняя и внешняя. Считается, что внутренняя валидация особенно полезна на начальных этапах разработки моделей в медицине и должна проводиться прежде, чем переходить к внешней валидации, особенно в условиях ограниченных данных, что часто встречается в медицинских исследованиях [17].

Для проверки репрезентативности результатов, полученных при разработке УЗ критериев наличия клостридиальной инфекции использовался метод бутстреп, который наряду с методом перекрестной проверки (cross-validation), считается лучшим вариантом внутренней валидации при разработке прогностических моделей в медицине [14, 15] и рекомендован для применения согласно подпункту 5-го пункта 10b стандарта TRIPOD [2] и протоколу PROBAST [3]. В приведенных документах оговаривается, что именно такой вариант валидации является основой проверки результатов прогностического медицинского исследования, особенно при отсутствии проведения внешней проверки моделей. Метод бутстреп валидации получил широкое распространение в современных исследованиях [18], поскольку при ограничении ресурсов здравоохранения позволяет достаточно точно оценивать производительность разработанных прогностических моделей [19]. В то же время внешняя валидация является более строгим критерием оценки репрезентативности результатов прогностических исследований. Для ее реализации необходимо проводить отбор и анализ данных пациентов, ограниченных от обучающей выборки территориально (н-р, пациенты других медицинских учреждений) или во времени (н-р, госпитализированные до или после проведения исследования) [17]. Однако на сегодняшний момент нет однозначного мнения о целесообразности ее проведения на этапе разработки модели или диагностического критерия [17, 19–21]. Согласно рекомендациям ряда экспертов, все доступные данные следует включать в обучающую выборку, а производительность прогностической модели оценивать с помощью внутренне-внешней перекрестной проверки (internal-external cross-validation) [19]. Условия проведения внешней валидации в целевой популяции

должны существенно отличаться от исходных, не только по географическому и временному принципу, для более объективной оценки эффективности модели. Это возможно, например, когда модель, разработанная для взрослых, тестируется на детях в другом исследовании или когда определения предиктора или результата (включая временной горизонт) отличаются (например, модель для прогнозирования результата за один год, но оцененная для результата за два года) [19, 22]. Такой вид проверки считается более эффективным, так как не зависит от региона, установленных лечебно-диагностических схем и временного периода. В противном случае, внешняя валидация представляет собой лишь моментальный «срез» для конкретной целевой аудитории, в определенном географическом месте, в одном временном интервале и не может претендовать на воспроизводимость за пределами этих условий. Утверждать, что модель прошла успешную «проверку» на основании этих результатов нецелесообразно [22].

Таким образом, оценка надежности ранее разработанных нами критериев с использованием внутренней валидации соответствует современным алгоритмам проверки результатов прогностических исследований. Полученные в ходе валидации средние значения показателей чувствительности и специфичности в отношении установленного порогового значения толщины стенки кишки позволяют утверждать, что разработанная прогностическая модель показывает довольно стабильные результаты при различных выборках и указывает на репрезентативность данных в целевой популяции. Это заключение справедливо для пациентов с ААД, протекающей как на фоне COVID-19, так и без нее. Высокие значения среднего ППК при анализе сгенерированных бутстреп-выборок, а также небольшие значения стандартных отклонений этого показателя указывают на то, что модели устойчивы к изменению данных. Следовательно, прогностические показатели будут относительно стабильными в реальных условиях.

При увеличении количества пациентов и широком применении разработанных критериев может потребоваться переобучение модели [23]. Поэтому в перспективе целесообразно проведение также внешней мультицентровой валидации для оценки разработанных нами критериев кластриальной этиологии ААД [22]. Это позволило бы проверить репрезентативность результатов в разных целевых популяциях независимо от регионарных особенностей выполнения УЗИ и течения КДИ [24].

Выводы

При проведении внутренней валидации ультразвуковых критериев наличия энтероколита, вызванного *C. difficile*, как на фоне COVID-19, так и без нее мето-

дом бутстреп установлено, что определенные пороговые значения толщины кишечной стенки устойчивы к изменению данных в целевой популяции, что подтверждает их хорошую обобщающую способность. Следовательно, предложенные ультразвуковые критерии наличия энтероколита, вызванного *C. difficile*, включающие утолщение стенки толстой кишки более 4,0 мм в группе пациентов с антибиотик-ассоциированной диареей на фоне COVID-19 и более 3,2 мм в группе пациентов с антибиотик-ассоциированной диареей без COVID-19, могут эффективно применяться в условиях реальной клинической практики.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: С.И. Пиманов, И.А. Рущкая

Сбор, анализ и интерпретация данных: И.А. Рущкая

Обзор литературы: И.А. Рущкая

Проведение статистического анализа: И.А. Рущкая

Написание текста: И.А. Рущкая

Редактирование текста: С.И. Пиманов

Author contributions

Concept and design: Pimanov, Rutsкая

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Rutsкая

Literature review: Rutsкая

Statistical analysis: Rutsкая

Manuscript drafting: Rutsкая

Manuscript revising: Pimanov

Литература/References

1. Lash TL, Olshan AF. EPIDEMIOLOGY announces the "Validation Study" submission category. *Epidemiology*. 2016;27(5):613–614. PMID: 27388372. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000532>
2. Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):W1–W73. PMID: 25560730. <https://doi.org/10.7326/M14-0698>
3. Wolff RF, Moons KGM, Riley RD, et al; PROBAST Group. PROBAST: a tool to assess the risk of bias and applicability of prediction model studies. *Ann Intern Med*. 2019;170(1):51–58. PMID: 30596875. <https://doi.org/10.7326/M18-1376>
4. Под ред. В.В. Митькова. *Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика*. Изд. 3-е. Видар-М; 2019.
5. Mitkov VV, ed. *Practical Guide to Diagnostic Ultrasound. General Ultrasound*. 3rd ed. Vidar-M; 2019. (In Russ.).
6. Nylund K, Maconi G, Hollerweger A, et al. EFSUMB recommendations and guidelines for gastrointestinal ultrasound. *Ultraschall Med*. 2017;38(3):e1–e15. PMID: 27604052. <https://doi.org/10.1055/s-0042-115853>
7. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(12):1622–1629. PMID: 32711058. PMID: PMC7832079. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>
7. Ивашкин В.Т., Ляшенко О.С., Драпкина О.М. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по профилактике неинфекционных заболеваний по диагностике

и лечению *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-ассоциированной болезни у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(3):85–119. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-85-119>

Ivashkin VT, Lyashenko OS, Drapkina OM, et al. Clinical practice guidelines of the Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases on the diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-associated disease in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(3):85–119. (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-85-119>

8. Руцкая И.А. Энтероколит, вызванный *Clostridioides difficile*: эхографическая характеристика. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2024;23(5):86–93.

Rutskaya IA. *Clostridioides difficile* colitis: echographic characteristics. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2024;23(5):86–93. (In Russ.).

9. Frickenstein AN, Jones MA, Behkam B, McNally LR. Imaging inflammation and infection in the gastrointestinal tract. *Int J Mol Sci*. 2019;21(1):243. PMID: 31905812. PMCID: PMC6981656. <https://doi.org/10.3390/ijms21010243>

10. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, et al. ACG clinical guidelines: prevention, diagnosis, and treatment of *Clostridioides difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(6):1124–1147. Published correction appears in *Am J Gastroenterol*. 2022;117(2):358. PMID: 34003176. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001278>

11. Пиманов С.И., Руцкая И.А. Возможности ультразвукового исследования толстой кишки в определении тяжелого течения и прогноза рецидивов энтероколита, вызванного *Clostridioides difficile*. *Медицинская визуализация*. 2025. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1489>

Pimanov SI, Rutskaya IA. Possibilities of colon ultrasound in determining the severe course and prognosis of recurrent *Clostridioides difficile* colitis. *Medical Visualization*. Published online January 17, 2025. (In Russ.). <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1489>

12. Руцкая И.А., Пиманов С.И. Эхографическая характеристика ободочной кишки у пациентов с псевдомембранозным колитом при COVID-19. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2021;20(6):56–66. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.6.56>

Rutskaya IA, Pimanov SI. Echographic characteristics of the colon in patients with pseudomembranous colitis in case of COVID-19. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2021;20(6):56–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.6.56>

13. Пиманов С.И. *Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии*. Практическая медицина; 2016.

Pimanov SI. *Diagnostic Ultrasound in Gastroenterology*. *Prakticheskaya meditsina*; 2016. (In Russ.).

14. Harrell FE Jr. *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. 2nd ed. Springer Cham; 2015.

15. Steyerberg EW. *Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating*. 2nd ed. Springer Cham; 2019.

16. Rodríguez-Álvarez MX, Roca-Pardiñas J, Cadarso-Suárez C, Tahoces PG. Bootstrap-based procedures for inference in nonparametric receiver-operating characteristic curve regression analysis. *Stat Methods Med Res*. 2018;27(3):740–764. PMID: 29233083. <https://doi.org/10.1177/0962280217742542>

17. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model?. *Stat Med*. 2000;19(4):453–473. PMID: 10694730.

[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(20000229\)19:4<453::aid-sim350>3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(20000229)19:4<453::aid-sim350>3.0.co;2-5)

18. Lv Y, Bai W, Zhu X, et al. Development and validation of a prognostic score to identify the optimal candidate for preoperative TIPS in patients with cirrhosis and acute variceal bleeding. *Hepatology*. 2024;79(1):118–134. PMID: 37594323. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000548>

19. Collins GS, Dhiman P, Ma J, et al. Evaluation of clinical prediction models (part 1): from development to external validation. *BMJ*. 2024;384:e074819. PMID: 38191193. PMCID: PMC10772854. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-074819>

20. de Hond AAH, Shah VB, Kant IMJ, Van Calster B, Steyerberg EW, Hernandez-Boussard T. Perspectives on validation of clinical predictive algorithms. *NPJ Digit Med*. 2023;6(1):86. PMID: 37149704. PMCID: PMC10163568. <https://doi.org/10.1038/s41746-023-00832-9>

21. Van Calster B, Steyerberg EW, Wynants L, van Smeden M. There is no such thing as a validated prediction model. *BMC Med*. 2023;21(1):70. PMID: 36829188. PMCID: PMC9951847. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02779-w>

22. Riley RD, Archer L, Snell KIE, et al. Evaluation of clinical prediction models (part 2): how to undertake an external validation study. *BMJ*. 2024;384:e074820. PMID: 38224968. PMCID: PMC10788734. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-074820>

23. Reynard C, Jenkins D, Martin GP, Kontopantelis E, Body R. Is your clinical prediction model past its sell by date?. *Emerg Med J*. 2022;39(12):956–958. PMID: 35851251. <https://doi.org/10.1136/emered-2021-212224>

24. Руцкая И.А., Пиманов С.И. Прогнозирование рецидивов вызванного *Clostridioides difficile* энтероколита по ультразвуковой характеристике ободочной кишки. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2024;13(2):141–155. <https://doi.org/10.34883/pi.2024.13.2.042>

Rutskaya IA, Pimanov SI. Prediction of recurrent *Clostridioides difficile* infection by ultrasound imaging features of the colon. *Clinical Infectology and Parasitology*. 2024;13(2):141–155. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/pi.2024.13.2.042>

Сведения об авторах

Руцкая Ирина Александровна, врач ультразвуковой диагностики, врач-инфекционист, Витебская областная клиническая инфекционная больница (Витебск, Беларусь). <https://orcid.org/0009-0001-0477-8552>

Пиманов Сергей Иванович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и ультразвуковой диагностики факультета повышения квалификации и переподготовки кадров, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет (Витебск, Беларусь). <https://orcid.org/0000-0001-6067-3600>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Iryna A. Rutskaya, Ultrasonographer, Infectious Disease Physician, Vitebsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital (Vitebsk, Belarus). <https://orcid.org/0009-0001-0477-8552>

Sergey I. Pimanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases and Diagnostic Ultrasound, Faculty of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus). <https://orcid.org/0000-0001-6067-3600>

Conflict of interest: none declared.



Болезнь Хираяма и травматическая миелопатия: возможности и роль МРТ в судебно-медицинской практике

©Н.А. Медведева*, Н.С. Серова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

* Н.А. Медведева, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, radiologmed@mail.ru

Поступила в редакцию 28 февраля 2025 г. Исправлена 2 марта 2025 г. Принята к печати 20 марта 2025 г.

Резюме

Цель: Определение ключевых дифференциальных радиологических признаков, позволяющих отличить травматическую миелопатию от болезни Хираяма в интересах судебно-медицинской экспертизы.

Материалы и методы: В исследование включены 17 пациентов (возраст 17–26 лет) с миелопатией на уровне C5–C7 после ДТП. Выделены две группы: пациенты с травматической миелопатией (n=11) и пациенты, у которых МРТ-изображения демонстрировали признаки болезни Хираяма (n=6). Все пациенты прошли МРТ шейного отдела позвоночника в режимах T1, T2, STIR, DWI, а также динамическое исследование в положении сгибания шеи. Анализировались следующие параметры: наличие компрессии спинного мозга, атрофия передних рогов, динамические изменения, симметричность поражения, венозный стаз.

Результаты: Травматическая миелопатия характеризуется очаговыми зонами гиперинтенсивности на T2-ВИ, отеком мягких тканей, нарушением целостности межпозвоночных дисков и отсутствием изменений при сгибании шеи. Болезнь Хираяма проявляется симметричной атрофией передних рогов спинного мозга, вентральным смещением задней стенки дурального мешка при сгибании, гиперинтенсивностью эпидурального венозного сплетения на T2-ВИ, отсутствием компрессионных изменений в нейтральном положении. Средняя площадь поражения при травматической миелопатии составила $12,4 \pm 1,3$ мм², при болезни Хираяма – $8,2 \pm 0,9$ мм² ($p=0,03$). Чувствительность динамического МРТ в диагностике болезни Хираяма составила 85%, специфичность – 92%.

Обсуждение: Дифференциальная диагностика между травматической миелопатией и болезнью Хираяма крайне важна для судебной экспертизы, поскольку радиологические признаки могут быть схожими. Динамическое МРТ выявило ключевые различия, позволяющие точно отличать эти состояния. Болезнь Хираяма встречается у молодых пациентов (до 25 лет), проявляется характерными изменениями при сгибании шеи и не связана с травматическими воздействиями.

Заключение: Травматическая миелопатия и болезнь Хираяма имеют пересекающиеся радиологические проявления, но различаются по ряду ключевых признаков. Вентральное смещение дурального мешка и венозный стаз на динамическом МРТ являются специфическими маркерами болезни Хираяма. Болезнь Хираяма не имеет связи с травматическим эпизодом, что необходимо учитывать при судебной оценке травматической этиологии. Динамическое МРТ должно быть включено в стандарт диагностики миелопатии для повышения точности дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: судебно-медицинская экспертиза, компрессионная миелопатия, болезнь Хираяма, судебно-медицинская экспертиза живых лиц

Цитировать: Медведева Н.А., Серова Н.С. Болезнь Хираяма и травматическая миелопатия: возможности и роль МРТ в судебно-медицинской практике. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(2):47–53. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-47-53>

Hirayama Disease and Traumatic Myelopathy: Capabilities and the Role of MRI in Forensic Medicine

©Natalia A. Medvedeva*, Natalia S. Serova

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

* Natalia A. Medvedeva, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, ulitsa Trubetskaya 8/2, Moscow, 119048, Russian Federation, radiologmed@mail.ru

Received: February 28, 2025. Received in revised form: March 2, 2025. Accepted: March 20, 2025.

Abstract

Objective: To determine key radiological features for differential diagnosis between traumatic myelopathy and Hirayama disease for the sake of forensic medical examination.



Materials and methods: The study included 17 patients (age, 17-26 years) with myelopathy at the C5-C7 level following traffic collisions. The patients were grouped into those with traumatic myelopathy (n=11) and those with signs of Hirayama disease on magnetic resonance imaging (MRI) (n=6). All the patients underwent cervical spine MRI in the T1- and T2-weighted, short tau inversion recovery, and diffusion-weighted imaging modes, as well as dynamic MRI in the neck flexion position. We analyzed the following: spinal cord compression, anterior horn atrophy, dynamic changes, lesion symmetry, and venous stasis.

Results: Traumatic myelopathy is characterized by focal T2-hyperintensities, soft tissue edema, impaired intervertebral disk integrity, and no changes in neck flexion. Hirayama disease is manifested by symmetrical atrophy of the anterior horns, ventral displacement of the posterior dural sac on flexion, hyperintensity of the epidural venous plexus on T2-weighted images, and no compression changes in the neutral position. The mean lesion area in traumatic myelopathy was $12.4 \pm 1.3 \text{ mm}^2$, whereas in Hirayama disease, $8.2 \pm 0.9 \text{ mm}^2$ ($P=.03$). The sensitivity and specificity of dynamic MRI in the diagnosis of Hirayama disease was 85% and 92%, respectively.

Discussion: Differential diagnosis between traumatic myelopathy and Hirayama disease is critical for forensic medical examination due to similar radiological features. Dynamic MRI revealed key differences, allowing to accurately distinguish between these conditions. Hirayama disease occurs in young patients (≤ 25 years old), has characteristic changes in the neck flexion, and is not associated with traumatic effects.

Conclusions: Traumatic myelopathy and Hirayama disease have overlapping radiological findings but differ in some key features. Ventral displacement of the dural sac and venous stasis on dynamic MRI are specific markers of Hirayama disease. Hirayama disease is not linked to a traumatic episode, which should be taken into account during forensic assessment of the traumatic etiology. Dynamic MRI should be included in the standard for myelopathy diagnosis to improve the accuracy of differential diagnosis.

Keywords: forensic medical examination, compressive myelopathy, Hirayama disease, forensic medical examination of living persons

Cite this article as: Medvedeva NA, Serova NS. Hirayama disease and traumatic myelopathy: capabilities and the role of MRI in forensic medicine. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(2):47–53. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-47-53>

Введение

В судебно-медицинской практике крайне важно проводить дифференциальную диагностику заболеваний и травматических повреждений, поскольку от этого зависит объективность экспертных заключений. В данной работе рассматриваются особенности МРТ-диагностики травматической миелопатии на уровне C5-C6-C7 у лиц, пострадавших в дорожно-транспортном происшествии (ДТП), и болезни Хираяма, которая имеет схожие радиологические признаки, но не связана с обстоятельствами травмы. Травматическая миелопатия является распространенным последствием ДТП и других видов механической травмы позвоночника. Одним из ключевых методов диагностики травм позвоночника и спинного мозга в судебно-медицинской практике является магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяющая выявлять характер повреждений спинного мозга и дифференцировать их от врожденных или дегенеративных заболеваний [1].

Болезнь Хираяма – это редкое неврологическое заболевание, характеризующееся хронической прогрессирующей миелопатией в шейном отделе позвоночника, чаще всего на уровне C6–C7 [2]. Радиологически данная патология может имитировать последствия травматического повреждения, что создает сложности при судебно-медицинской экспертизе пострадавших лиц [3].

Цель исследования

Определение ключевых, дифференциальных радиологических признаков, позволяющих отличить травматическую миелопатию от болезни Хираяма в интересах судебной экспертизы.

Материалы и методы

В исследование включены 17 пациентов (возраст 17–26 лет), проходивших МРТ после ДТП. У всех

пациентов была диагностирована миелопатия на уровне C5-C6-C7. Были выделены две группы:

- Группа 1 (n=11) – пациенты с подтвержденной травматической миелопатией.
- Группа 2 (n=6) – пациенты, у которых на МРТ-изображениях наблюдались лучевые признаки болезни Хираяма.

Все потерпевшие прошли МРТ шейного отдела позвоночника в режимах T1, T2, STIR и DWI. Анализировались следующие радиологические параметры:

1. Признаки компрессионного повреждения спинного мозга.
2. Наличие и выраженность атрофии передних рогов спинного мозга.
3. Динамические изменения при сгибании шеи.
4. Симметричность поражения.

Результаты

МРТ-признаки травматической миелопатии

У пациентов с травматической миелопатией были выявлены следующие характерные лучевые признаки:

1. Очаговые зоны повышенного сигнала на T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ). На T2-ВИ визуализировались очаги гиперинтенсивного сигнала, что указывало на наличие острого или хронического повреждения ткани спинного мозга. Эти очаги были локализованы в различных отделах спинного мозга, в зависимости от уровня травмы и точек приложения силы.
2. В аксиальной плоскости на уровне миелопатии определялся типичный признак в виде «совиных глаз» на T2-ВИ (рис. 1).
3. Отек мягких тканей и нарушения структурной целостности дисков. МРТ-исследование выявило отек мягких тканей вокруг спинного мозга, а также нарушения целостности межпозвоночных дисков, что свидетельствовало о травме и последующем воспалении.

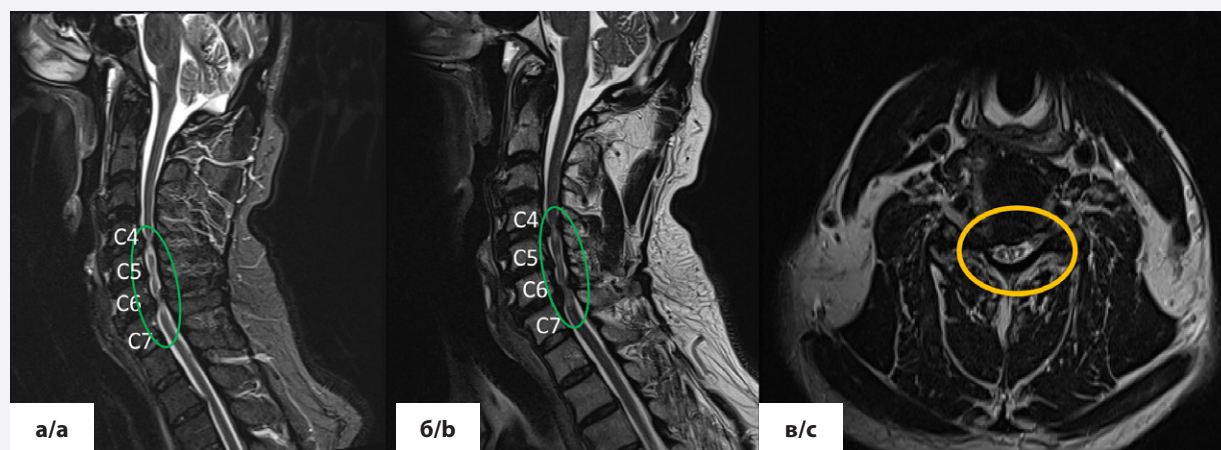


Рисунок 1. МРТ шейного отдела позвоночника, сагиттальная плоскость, импульсная последовательность Т2 ВИ (а, б), аксиальная плоскость (в). Аномально высокий сигнал в Т2 ВИ шейного отдела спинного мозга на уровне С4-С5-С6-С7. Шейный отдел спинного мозга компримирован между грыжевыми деформациями межпозвонковых дисков (а, б – зеленый овал). Вентральное субарахноидальное пространство стенозировано, вторично оказывая механическое давление на спинной мозг, а также отверстия для выхода спинномозговых корешков. На уровнях С4-С5-С6-С7 в аксиальной плоскости наблюдается аномальный сигнал спинного мозга в виде «совиных глаз» (в – желтый круг)

Figure 1. Cervical spine magnetic resonance imaging (MRI), sagittal plane, T2-weighted imaging (a, b), axial plane (c). Abnormally high signal on T2-weighted images of the cervical spine at the C4-C5-C6-C7 level. The cervical spine is compressed between the herniated intervertebral disks (a-b, green oval). The ventral subarachnoid space stenosis exerts secondary mechanical pressure on the spinal cord and foramina. At the C4-C5-C6-C7 levels, the “owl’s eyes” sign, an abnormal signal of the spinal cord (c, yellow circle), was observed in the axial plane

4. Отсутствие значимых изменений при сгибании шеи. При проведении динамического МРТ-исследования в позиции сгибания не наблюдалось значительных изменений в области поражения при сгибании шеи, что указывало на стабильность повреждения и отсутствие прогрессирования компрессии спинного мозга, а также противоречило генезу вертеброгенной компрессии за счет вентрального смещения дурального мешка.

МРТ-признаки болезни Хираяма

У пациентов с болезнью Хираяма были выявлены следующие лучевые признаки:

1. Симметричное поражение передних рогов спинного мозга. На Т2-ВИ визуализировалось симметричное поражение передних рогов спинного мозга, что является характерным признаком этого заболевания (рис. 4).

2. Признаки атрофии и гиперинтенсивности без выраженной компрессии. В отличие от травматической миелопатии, при болезни Хираяма не наблюдалось выраженной компрессии спинного мозга, а атрофические изменения были более равномерными и симметричными.

3. Отсутствие компрессии в нейтральном положении (рис. 2, 3).

4. При флексионной динамической МРТ – вентральное смещение задней стенки дурального мешка и компрессия спинного мозга спереди (рис. 3).

5. Детализация эпидурального венозного сплетения в виде зоны гиперинтенсивности на Т2 ВИ в положении сгибания (рис. 2, 3).

6. Отсутствие связи с обстоятельствами травмы. В отличие от травматической миелопатии, у пациентов с болезнью Хираяма не было выявлено связи между появлением симптомов и предшествующей травмой, что указывает на дегенеративный характер заболевания.

Для оценки статистической значимости выявленных различий между группами пациентов был проведен сравнительный анализ средних площадей поражения спинного мозга. Средняя площадь поражения миелопатии у пациентов с травматической этиологией составила $12,4 \pm 1,3 \text{ мм}^2$, тогда как при болезни Хираяма – $8,2 \pm 0,9 \text{ мм}^2$ ($p=0,03$). Полученные данные указывают на более значительное повреждение спинного мозга у пациентов с травматической миелопатией по сравнению с болезнью Хираяма. Сравнительные лучевые признаки представлены в таблице.

Также был проведен анализ чувствительности и специфичности метода динамического МРТ в положении сгибания. Чувствительность метода составила 85%, что означает, что он способен выявлять наличие патологических изменений в 85% случаев. Специфичность метода составила 92%, что означает, что он способен идентифицировать отсутствие патологических изменений в 92% случаев.

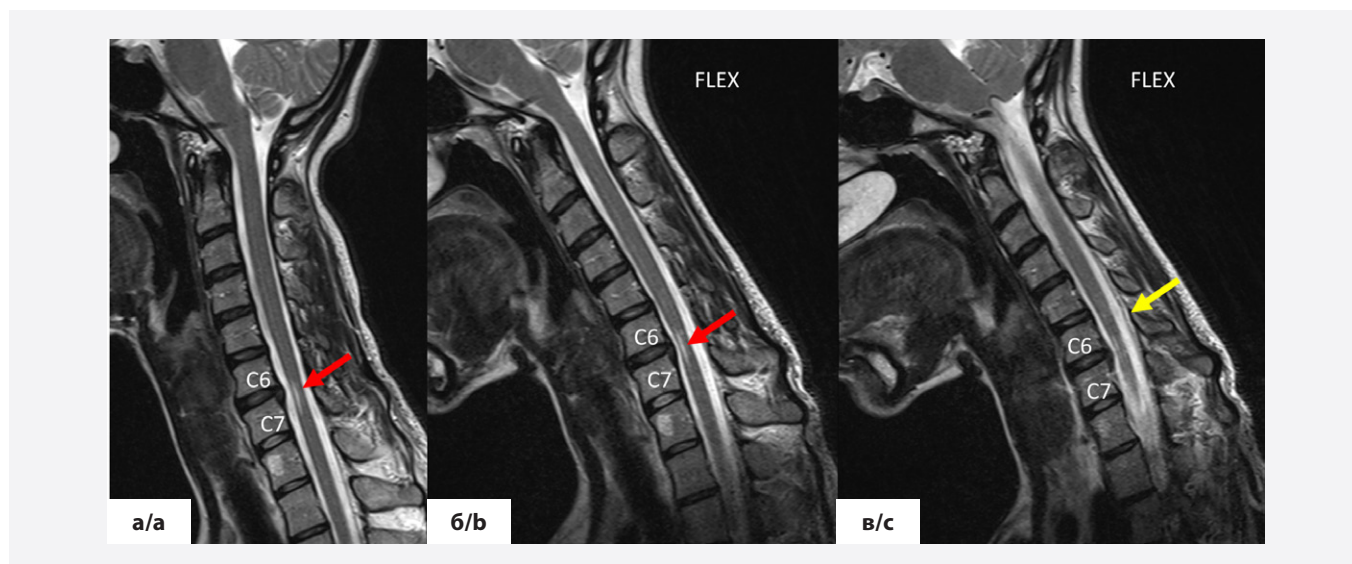


Рисунок 2. МРТ шейного отдела позвоночника, сагиттальная плоскость, импульсная последовательность T2 ВИ. Классическая укладка (а), в положении максимального сгибания (б, в). Асимметричная атрофия спинного мозга, гиперинтенсивность паренхимы спинного мозга в области его атрофии С6-С7 за счет миелопатии, изменение анатомического контура (красная стрелка). В положении классической укладки выявлено нормальное положение задней стенки дурального мешка и твердой мозговой оболочки. В позиции максимального сгибания отмечается увеличение размера заднего эпидурального пространства с вентральным смещением дурального мешка и компрессией спинного мозга (желтая стрелка)

Figure 2. Cervical spine MRI, sagittal plane, T2-weighted imaging. Classic positioning (a), maximum flexion (b, c). Asymmetric spinal cord atrophy, hyperintense spinal cord parenchyma in the area of its C6-C7 atrophy due to myelopathy, changes in the anatomical contour (red arrow). In the classic positioning, the posterior dural sac and dura mater were found to be in a normal position. On the maximum flexion, there was an increased posterior epidural space with ventral displacement of the dural sac and spinal cord compression (yellow arrow)

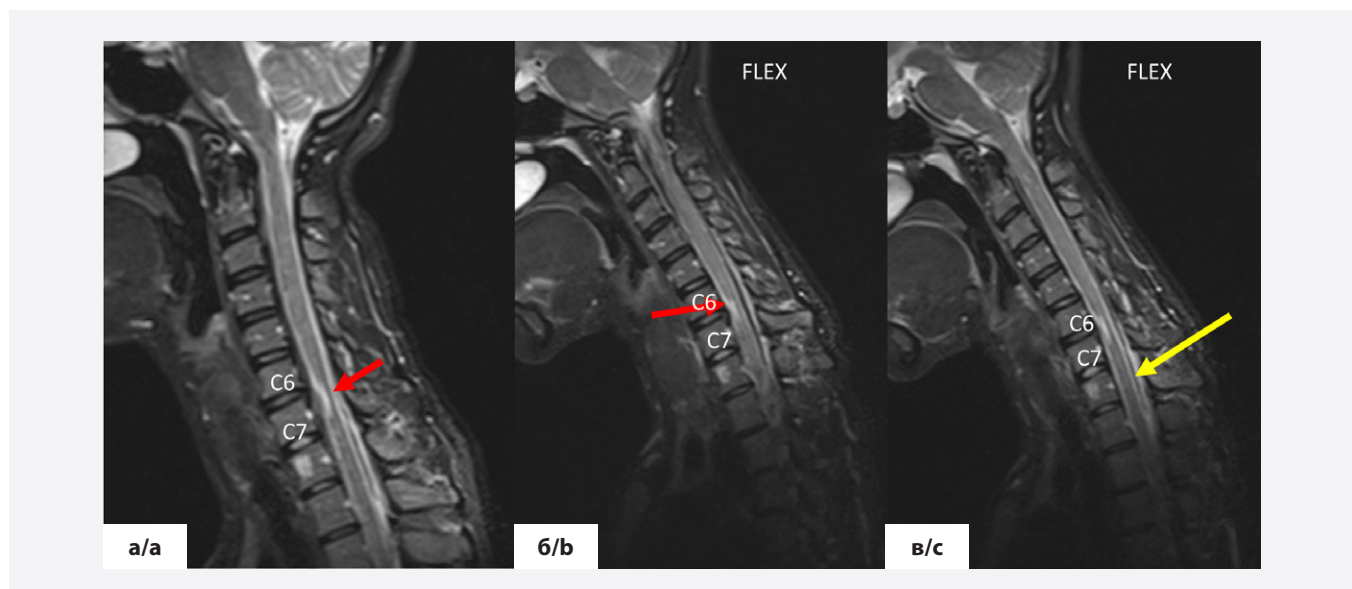


Рисунок 3. МРТ шейного отдела позвоночника, сагиттальная плоскость, импульсная последовательность STIR. Классическая укладка (а), в положении максимального сгибания (б, в). Асимметричная атрофия спинного мозга, гиперинтенсивность паренхимы спинного мозга в области его атрофии С6-С7 за счет миелопатии, изменение анатомического контура (красная стрелка). В положении классической укладки выявлено нормальное положение задней стенки дурального мешка и твердой мозговой оболочки. В режиме STIR в позиции максимального сгибания достоверно определяется вентральное смещение дурального мешка с позиционной компрессией спинного мозга (желтая стрелка)

Figure 3. Cervical spine MRI, sagittal plane, short tau inversion recovery (STIR). Classic positioning (a), maximum flexion (b, c). Asymmetric spinal cord atrophy, hyperintense spinal cord parenchyma in the area of its C6-C7 atrophy due to myelopathy, changes in the anatomical contour (red arrow). In the classic positioning, the posterior dural sac and dura mater were found to be in a normal position. In the STIR mode on maximum flexion, there was ventral displacement of the dural sac with positional spinal cord compression (yellow arrow)

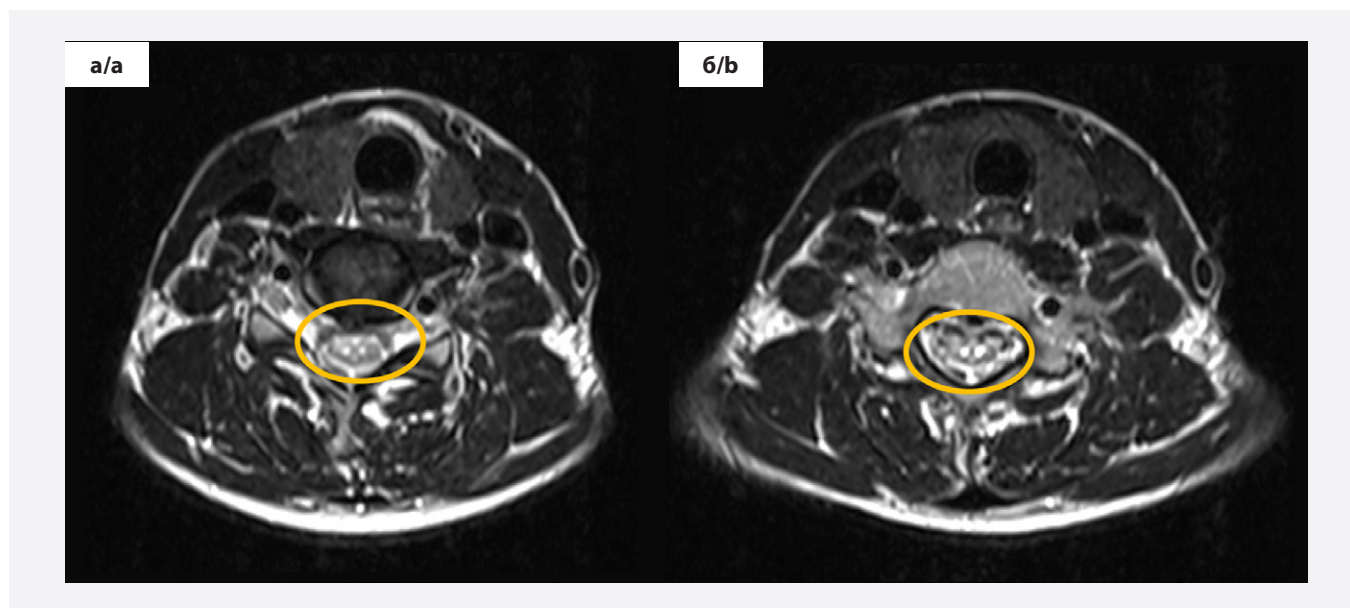


Рисунок 4. МРТ шейного отдела позвоночника, аксиальная плоскость, импульсная последовательность T2-ВИ. В аксиальной плоскости на уровне С6-С7, где был выявлен продольный повышенный сигнал, отмечается гиперинтенсивный сигнал в центральных отделах спинного мозга на уровне передних рогов спинного мозга. Выявлен симптом «глаз совы» за счет ишемии в передней спинальной артерии (а, б – желтый овал)

Figure 4. Cervical spine MRI, axial plane, T2-weighted imaging. In the axial plane at the C6-C7 level with a longitudinal elevated signal, there was a hyperintense signal in the central parts of the spinal cord at the level of the anterior horns. The “owl's eyes” sign indicated ischemia in the anterior spinal artery (a-b, yellow oval)

Таблица
Сравнительная таблица лучевых признаков
Table
Comparison of radiological signs

Лучевые признаки	Травматическая миелопатия	Болезнь Хираяма
Локализация поражения	С3-Th1	С6-С7 (чаще одностороннее)
Форма поражения	Нерегулярные очаги	Диффузное поражение передних рогов
Симметричность	Чаще асимметричное	Симметричное
Изменения в динамике (при сгибании шеи)	Отсутствует	Компрессия на МРТ в положении сгибания
Отек мягких тканей	Часто выражен	Отсутствует
Гиперинтенсивность на T2-ВИ	Зона отека + очаг некроза	Локальное повышение сигнала
Атрофия передних рогов спинного мозга	Отсутствует	Выраженная атрофия
Признаки компрессии спинного мозга	Выраженные компрессионные изменения	Нет явных компрессионных изменений
Диффузное или очаговое поражение	Очаговое	Диффузное
Наличие сосудистых изменений (венозный стаз)	Не характерно	Венозный стаз при сгибании шеи
Влияние на корешки нервов	Корешки могут быть повреждены вследствие травмы	Влияние минимальное, но возможны нейродегенеративные изменения

Обсуждение

Дифференциальная диагностика травматической миелопатии и болезни Хираяма представляет собой сложную и актуальную задачу в области лучевой диагностики и судебной медицины. Оба состояния могут приводить к поражению передних рогов спинного мозга и вызывать сходные клинические проявления, что за-

трудняет постановку точного диагноза. В связи с этим особую значимость приобретает использование современных методов нейровизуализации, в частности, МРТ, позволяющей выявить специфические признаки каждого из рассматриваемых патологических процессов [6].

Результаты проведенного исследования подтверждают, что болезнь Хираяма встречается исключительно

у пациентов в возрасте до 25 лет, тогда как у лиц старшего возраста изменения в шейном отделе спинного мозга чаще соответствуют травматической миелопатии. Эти данные коррелируют с результатами ранее опубликованных работ, в которых подчеркивается ключевая роль функционального МРТ в выявлении характерных динамических изменений при болезни Хираяма [7].

Анализ МРТ-данных пациентов с травматической миелопатией и болезнью Хираяма позволил выявить четкие дифференциальные критерии. Травматическая миелопатия характеризуется очаговыми зонами повышенного сигнала на T2-взвешенных изображениях, отеком мягких тканей, наличием глиоза и посттравматических изменений, а также отсутствием динамических изменений при сгибании шеи. В то же время болезнь Хираяма проявляется симметричным поражением передних рогов спинного мозга, атрофией и гиперинтенсивностью на T2-ВИ без выраженной компрессии. Статистический анализ данных показал наличие значимых различий между этими группами пациентов, что позволяет рассматривать МРТ как основной инструмент дифференциальной диагностики рассматриваемых состояний у пациентов после травматического эпизода в рамках установления вреда здоровью.

Принципиально важным для судебно-медицинской экспертизы является оценка степени тяжести вреда здоровью при черепно-мозговых травмах и в случаях, связанных с поражением спинного мозга [8]. В ситуации травматической миелопатии установление причинно-следственной связи с перенесенной травмой основывается на характерных морфологических изменениях, выявляемых с помощью МРТ, а также клинических данных, подтверждающих наличие травматического эпизода в анамнезе. При болезни Хираяма патогенез обусловлен идиопатической компрессией передних рогов спинного мозга вследствие вентрального смещения дурального мешка при сгибании шеи, что исключает возможность установления связи с внешним повреждающим фактором. Следовательно, при данном заболевании невозможно достоверно определить наличие вреда здоровью, связанного с травмой, что имеет существенное значение в контексте судебно-медицинской экспертизы и оценки потери трудоспособности пациента.

Таким образом, магнитно-резонансная томография является высокоинформативным инструментом дифференциальной диагностики травматической миелопатии и болезни Хираяма. Основными признаками последней являются динамические изменения при функциональном МРТ, вентральное смещение дурального мешка и расширение венозных сосудов. Данные исследования подчеркивают необходимость комплексного подхода к анализу клинической картины и данных нейровизуализации для точной постановки диагноза и корректных судебно-медицинских экспертных выводов при определенных обстоятельствах.

Заключение

1. Травматическая миелопатия и болезнь Хираяма имеют схожие радиологические проявления, что требует тщательной дифференциальной диагностики.

2. Ключевым отличительным признаком является динамическое изменение конфигурации спинного мозга при сгибании шеи, характерное для болезни Хираяма.

3. Болезнь Хираяма не связана с обстоятельствами травматического эпизода, поэтому выявленные признаки у 6 пациентов не могут быть использованы в судебной оценке травматической этиологии.

4. Динамическая МРТ должна быть стандартом диагностики в экспертной практике, поскольку повышает точность диагностики миелопатии.

Вклад авторов

Разработка концепции исследования: Н.А. Медведева

Сбор, анализ и интерпретация данных: Н.А. Медведева, Н.С. Серова

Написание текста: Н.А. Медведева

Редактирование текста: Н.С. Серова

Author contributions

Conceptualization: Medvedeva

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Medvedeva, Serova

Manuscript drafting: Medvedeva

Manuscript revising: Serova

Литература/References

1. Van Goethem JWM, van den Hauwe L, Parizel PM, eds. *Spinal Imaging: Diagnostic Imaging of the Spine and Spinal Cord*. Springer; 2007.

2. Hirayama K. Juvenile muscular atrophy of distal upper extremity (Hirayama disease). *Intern Med*. 2000;39(4):283–290. PMID: 10801141. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.39.283>

3. Ghezzi A, Baldini SM, Zaffaroni M. Differential diagnosis of acute myelopathies. *Neurol Sci*. 2001;22 Suppl 2:S60–S64. PMID: 11794480. <https://doi.org/10.1007/s100720100036>

4. Филистеев П.А., Крючкова О.В., Зиновьев А.В. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике болезни Хираяма. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2017;7(1):127–135. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2017-7-1-127-135>

Filistev PA, Kryuchkova OV, Zinoviev AV. Hirayama disease: the role of MRI. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2017;7(1):127–135. (In Russ.). <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2017-7-1-127-135>

5. Тихова К.Е., Савелло В.Е., Мануковский В.А. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике повреждений спинного мозга у пострадавших с травмой шейного отдела позвоночника. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2021;11(3):151–161. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2021-11-3-151-161>

Tixova KE, Savello VE, Manukovsky VA. Possibilities of magnetic resonance tomography in diagnostics of spinal cord injuries in patients with a neck spine injury. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2021;11(3):151–161. (In Russ.). <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2021-11-3-151-161>

6. Bäcker HC, Bock J, Turner P, et al. Juvenile muscular atrophy of the distal upper extremity (Hirayama syndrome): a systematic review. *Eur Spine J.* 2022;31(12):3296–3307. PMID: 35727373. <https://doi.org/10.1007/s00586-022-07279-8>

7. Wang H, Tian Y, Wu J, et al. The radiological and electrophysiological characteristics of Hirayama disease with proximal involvement: a retrospective study. *Front Neurol.* 2022;13:969484. PMID: 36034284. PMCID: PMC9406812. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.969484>

8. Медведева Н.А., Серова Н.С. Диффузно-аксональное повреждение головного мозга. Аспекты применения данных КТ и МРТ в судебно-медицинской экспертизе. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2024;14(4):18–30. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2024-14-4-18-30>

Medvedeva NA, Serova NS. Diffuse axonal brain damage. Aspects of CT and MRI application in forensic medicine. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2024;14(4):18–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2024-14-4-18-30>

Сведения об авторах

Медведева Наталья Александровна, к. м. н., доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет

им. И.М. Сеченова (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2371-5661>

Серова Наталья Сергеевна, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2975-4431>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Natalia A. Medvedeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Diagnostic Radiology and Radiotherapy Department, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2371-5661>

Natalia S. Serova, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Diagnostic Radiology and Radiotherapy Department, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2975-4431>

Conflict of interest: none declared.



Craniometric Method for Age Estimation by the Degree of Lambdoid Suture Obliteration

©Sergey E. Baybakov, Nina S. Bakhareva*, Elena K. Gordeeva, Kirill O. Lifenko, Diana A. Vasilchenko, Elizaveta V. Yakovleva, Natalya A. Fedko, Snezhana I. Solozhenko

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Nina S. Bakhareva, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, bahareva_1955@mail.ru

Received: August 31, 2024. Received in revised form: March 4, 2025. Accepted: March 25, 2025.

Abstract

Background: In anthropology age of skeletal remains can be estimated without specific equipment by the degree of serrate suture obliteration; however, standard methods of obliteration measurement cannot be used to calculate age of a skull with a fragmented or damaged calvaria, which significantly complicates age estimation.

Objective: To assess validity of a new method for age estimation relying on data of lambdoid suture obliteration on skulls of both sexes from the craniological collection at the Department of Normal Anatomy of Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation) and compare with that of a conventional method.

Materials and methods: We determined sex and age of 41 skulls using craniometry. Based on the sex and calvaria condition, the skulls were divided into 2 groups and further subdivided by sex: male and female skulls with preserved calvariae (age was estimated by Zvyagin's standard regression equations [N=20]) and male and female skulls without calvariae (age was estimated by a new equation taking into account lambdoid suture obliteration [N=21]). The skulls with calvariae were subjected to double independent craniometry to find absolute and relative errors. Quantitative indicators of suture obliteration and the estimated age were assessed for normal distribution using the Kolmogorov-Smirnov test. Data collection, correction, and systematization were conducted using Microsoft Access 2016 and Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp, USA). Statistical analysis was performed using Statistica 10.0 (StatSoft Inc, USA).

Results and discussion: We determined age and sex of 36 skulls (87.80%) using craniometry. When comparing age values calculated using the standard regression equations and the new equation for the lambdoid suture, the absolute and relative errors for male skulls were 3.05% and 6.09%, respectively. For female skulls, the absolute and relative errors were 9.39% and 19.42%, respectively.

Conclusions: Equations that take into account lambdoid suture obliteration enable to estimate age of male and female skulls, including fragmented skulls, and can be used in anatomical and paleoanthropological studies, as well as in medical and forensic identification.

Keywords: craniometric age estimation, suture obliteration, lambdoid suture, age estimation, regression equations

Cite this article as: Baybakov SE, Bakhareva NS, Gordeeva EK, et al. Craniometric method for age estimation by the degree of lambdoid suture obliteration. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(2):54–62. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-54-62>

Краниометрический способ определения возрастной принадлежности (по степени облитерации ламбдовидного шва)

©С.Е. Байбаков, Н.С. Бахарева*, Е.К. Гордеева, К.О. Лифенко, Д.А. Васильченко, Е.В. Яковлева, Н.А. Федько, С.И. Соложенко

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* Н.С. Бахарева, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4, bahareva_1955@mail.ru

Поступила в редакцию 31 августа 2024 г. Исправлена 4 марта 2025 г. Принята к печати 25 марта 2025 г.

Резюме

Актуальность: Используемое в антропологической практике определение возраста по степени облитерации зубчатых швов свода позволяет без специфического оборудования диагностировать возраст по скелетным останкам, однако стандартные методы измерения облитерации не позволяют вычислить возраст черепа с фрагментированным или разрушенным сводом, что значительно усложняет определение возрастной принадлежности.



Цель: Оценка валидности нового способа определения возрастной принадлежности по данным облитерации ламбдовидного шва по сравнению с традиционным методом, применяемым при метрической диагностике, у черепов обоих полов из краниологической коллекции кафедры нормальной анатомии ФГБОУ ВО КубГМУ.

Материалы и методы: Было проведено краниометрическое определение половой и возрастной принадлежности 41 черепа. На основании установленного пола и состояния костей свода объекты были разделены на 2 группы, разделенные на подгруппы по половым характеристикам: черепа обоих полов с сохранившимся сводом и возрастом, определяемым по стандартным регрессионным уравнениям В.Н. Звягина ($n=20$); черепа обоих полов без костей свода и возрастом, определяемым новым уравнением с учетом облитерации ламбдовидного шва ($n=21$).

Черепы со сводом подвергались двойной независимой краниометрии с целью выведения абсолютной и относительной погрешностей. Количественные показатели облитерации и диагностированной возрастной принадлежности оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации осуществлялись в базах данных Microsoft Access 2016 и электронных таблицах Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., США). Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты и обсуждение: По результатам краниометрии был определен возраст и пол 36 черепов (87,80%). При сравнении значений возрастов, рассчитанных по стандартным регрессионным уравнениям и новому уравнению для ламбдовидного шва, величина абсолютной и относительной погрешностей для мужских черепов составляли 3,05 и 6,09% соответственно. Для женских черепов значения абсолютной и относительной погрешностей составляли 9,39 и 19,42% соответственно.

Заключение: Использование уравнений с учетом облитерации ламбдовидного шва позволяет установить возрастную принадлежность черепов обоих полов. Применение уравнений как альтернативного способа определения возраста фрагментированных черепов может использоваться в анатомических, палеоантропологических исследованиях, а также при медико-криминалистической идентификации личности.

Ключевые слова: краниометрическая диагностика возраста, облитерация швов, ламбдовидный шов, возрастная принадлежность, регрессионные уравнения

Цитировать: Байбаков С.Е., Бахарева Н.С., Гордеева Е.К. и др. Краниометрический способ определения возрастной принадлежности (по степени облитерации ламбдовидного шва). *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(2):54–62. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-54-62>

Introduction

Osteometry is one of the fundamental methods for determining age, sex, and race. It also enables to assess individual characteristics of the human body based on involutional changes of bones. Resultant osteobiography plays an important role not only in theoretical anthropology and archaeological studies of burial grounds and settlements, but also in forensic examinations of skeletal remains.¹⁻⁴

Age estimation is the most challenging aspect of osteobiography due to a large number of available methods and proprietary techniques, as well as inherent variability in estimated age ranges, depending on the accuracy of calculations.⁵ Lack of universal guidelines and variety of diagnostic methods significantly complicate practical age estimation. Certain methods require mathematical refinement and additional standardization to ensure reliable age ranges.⁶⁻⁸

One of the key elements in osteometric age estimation is the skull, particularly varying degrees of cranial suture obliteration as part of age-related involution, allowing for reliable osteobiography formulation.⁹ This craniometric method is relatively simple and does not require expensive specialized equipment, making it preferable to histochemical and radiological methods.^{3,10}

Zvyagin's scoring system for suture obliteration most accurately reflects the correlation between age and the degree of cranial suture closure. However, this regression-based approach relies on data from 3 cranial sutures, which can pose difficulties when estimating age of skulls with fragmented or damaged calvariae—whether due to postmortem changes or antemortem trauma.^{6,11,12}

Anthropological studies indicate that among all the cranial sutures, the lambdoid suture is the last to undergo syn-

ostosis. According to Pashkova's monograph,¹³ the mean age of lambdoid suture closure in both sexes is approximately 60-70 years. Furthermore, Zaichenko et al's review highlights a sexual dimorphism in aging: men exhibit pronounced thinning of the cranial bones near the lambda, whereas women show bone thickening in this area.¹⁴ Delayed lambdoid suture closure on both inner and outer surfaces of the skull is particularly valuable for age estimation, as it allows for identification of advanced age of the skull. Moreover, it can help adjust an estimated age range based on the principle of suture closure from within outward.^{6,13,14}

Our study aims to investigate a craniometric method for age estimation relying on mathematical data of lambdoid suture obliteration in male and female skulls from the craniological collection at the Department of Normal Anatomy of Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation).

Methods

We estimated sex and age of 41 skulls from the craniological collection using craniometry. Sex was determined anthroposcopically by standard diagnostic features.⁶ Age was calculated using regression equations based on the cranial suture obliteration data (Zvyagin, 1998).¹⁵ For each skull with a preserved calvaria, we measured longitudinal and transverse diameters using a spreading caliper and calculated the cranial index.^{6,13} Based on the sex and calvaria condition, the skulls were divided into 2 groups and further subdivided by sex:

- Male and female skulls with preserved calvariae and age determined by Zvyagin's standard regression equations ($N=20$);

- Male and female skulls without calvariae (horizontal cross sections), with age determined by a new equation taking into account lambdoid suture obliteration (N=21).

Obliteration measurements were taken from the *norma verticalis* in the skulls with calvariae and from the *norma occipitalis* in the skulls without calvariae. Quantitative indicators of obliteration and the estimated age were assessed for normal distribution using the Kolmogorov-Smirnov test. Data collection, correction, and systematization were conducted in Microsoft Access 2016 and Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp, USA). Statistical analysis was performed using Statistica 10.0 (StatSoft Inc, USA).

The new lambdoid suture equation was derived from the sum of standardized functions representing “regression series,” where the x-axis corresponded to obliteration values on the outer and inner surfaces of the calvaria, and the y-axis, to the skull’s age. The coefficients were determined through regression analysis of the mathematical

models and standardized for the sample to improve accuracy. The skulls with preserved calvariae were subjected to double independent craniometry using the standard and new methods to find absolute and relative errors in the calculated age.

Results

Age and sex were estimated for 36 skulls (87.80%) using craniometry. Among the skulls with preserved calvariae (N=20), 10 were classified as male and 10 as female. In the group of the skulls with fragmented or absent calvariae (N=21), 11 were classified as male and 5 as female. Five skulls from the craniological collection were categorized as indeterminate in terms of sex and age due to poorly expressed diagnostic features. For 20 skulls with preserved calvariae, age was calculated for both sexes as the mean derived from 4 regression equations incorporating the cranial index (Figure 1 and Figure 2).

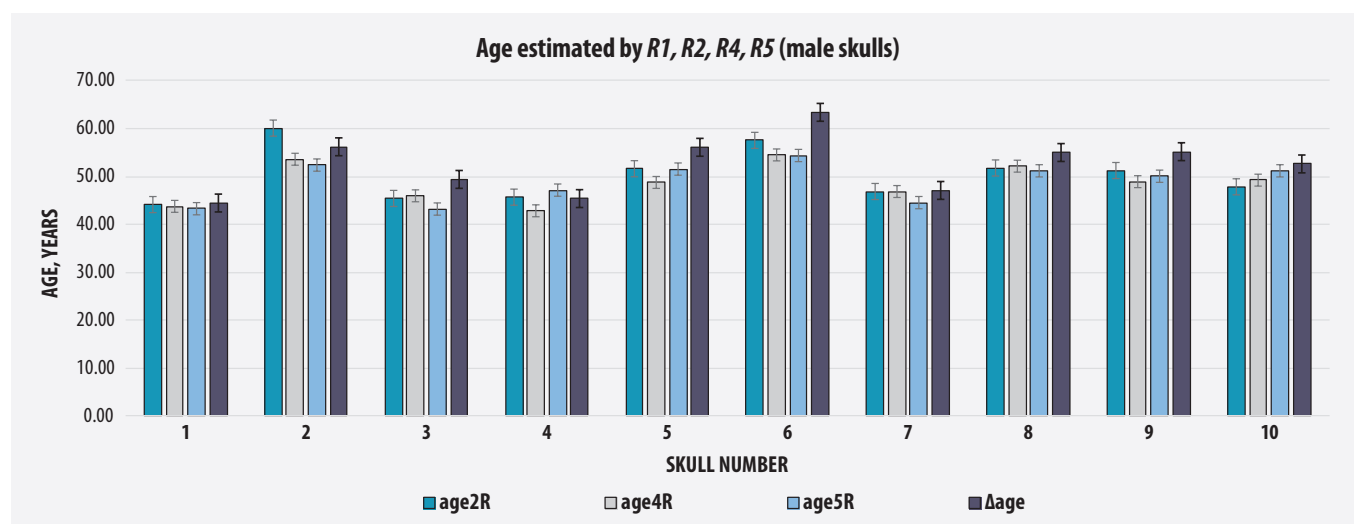


Figure 1. Age estimated by 4 Zvyagin's standard regression equations (male skulls)

Рисунок 1. Определенный возраст по 4-м стандартным регрессионным уравнениям В.Н. Звягина для мужских черепов

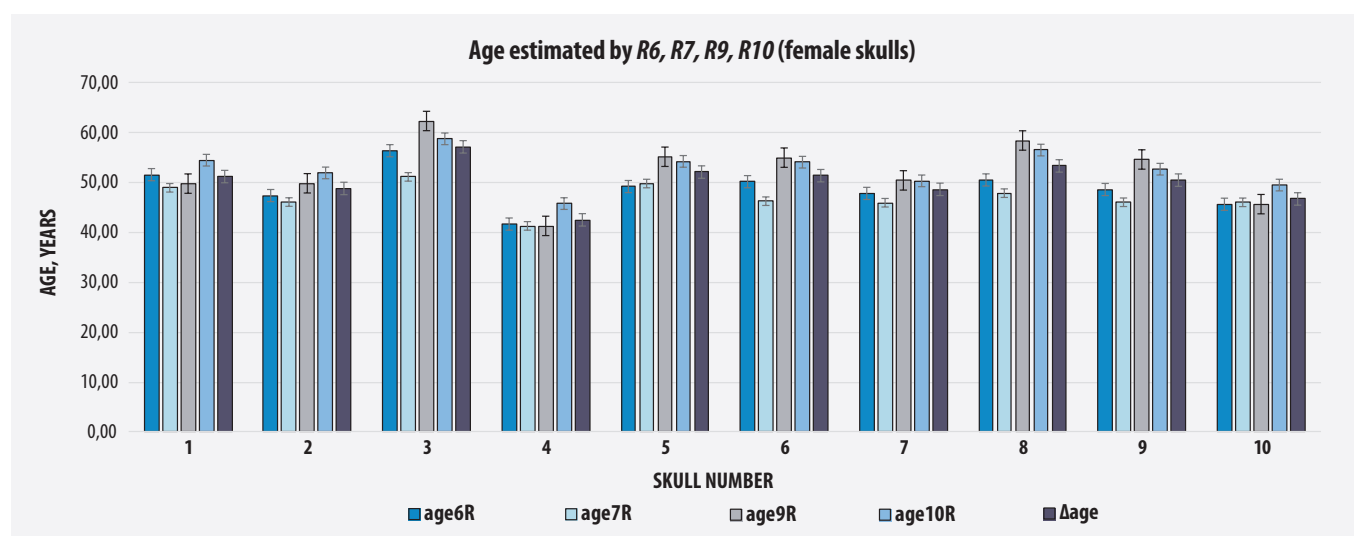


Figure 2. Age estimated by 4 Zvyagin's standard regression equations (female skulls)

Рисунок 2. Определенный возраст по 4-м стандартным регрессионным уравнениям В.Н. Звягина для женских черепов

For both sexes, the functions were derived based on the data of the lambdoid suture obliteration from the outer $f(x1)$ and inner $f(x2)$ surfaces of the calvaria, as well as the averaged age. When constructing graphs, we selected the functions with the highest coefficient of determination ($R^2=0.7016$ and $R^2=0.8444$ for $f(x1)$ and $f(x2)$, respectively, for the male skulls; $R^2=0.7948$ and $R^2=0.6585$ for $f(x1)$ and $f(x2)$, respectively, for the female skulls) (Figure 3 and Figure 4).

Given that the same age value was obtained by 2 different functions, $f(x1)$ and $f(x2)$, corresponding to the outer and inner surfaces of the calvaria, we can equate these functions, forming a complete lambdoid suture at the junction of the squamous part of the occipital bone. Based on this principle, we proposed a general equation expressed as the sum of the lambdoid suture obliteration values from the outer $f(x1)$ and inner $f(x2)$ surfaces for both male and female skulls. During the regression analysis of the mathematical

model, the following equations were formulated, with coefficients later standardized according to the age values of the sample (Figure 5 and Figure 6).

To determine the absolute and relative errors in the group of skulls with preserved calvariae, an additional independent measurement of the cranial suture obliteration was conducted on both surfaces. Age was calculated using 4 standard regression equations and the newly derived lambdoid suture equation as an alternative. The absolute and relative errors of the second measurement are given in the Table below.

Based on the values of absolute and relative errors, we can conclude that the findings of the control and experimental craniometric studies by 2 different methods are quite similar. Using the newly formulated equation for the skulls with fragmented calvariae and intact lambdoid sutures, we calculated the age for the second study sample for each sex (Figure 7).

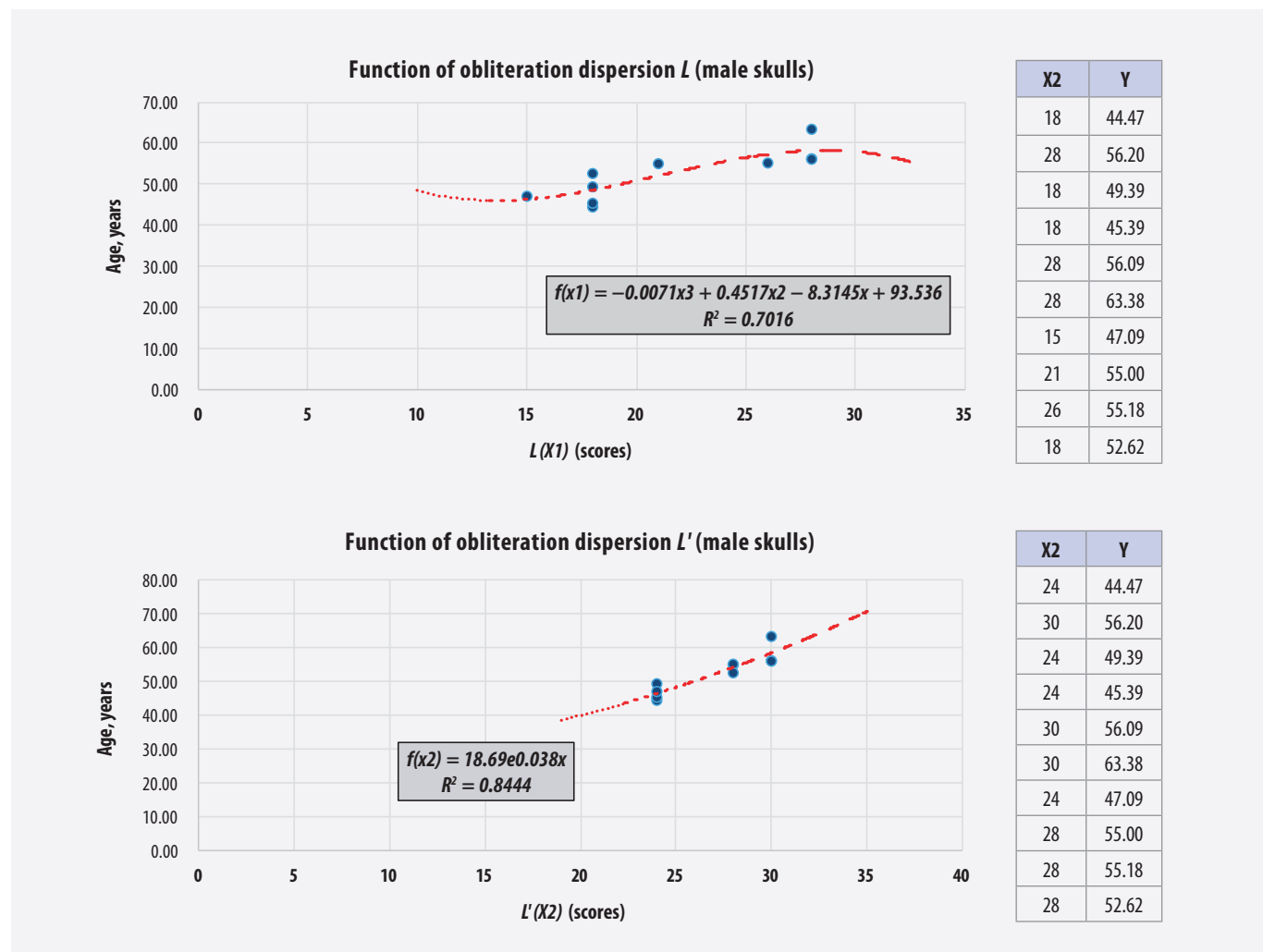


Figure 3. Function $f(x1)$, demonstrating the dependence of age (years) on the obliteration of the lambdoid suture from the outer surface of the calvaria (L), and function $f(x2)$, demonstrating the dependence of age (years) on the obliteration of the lambdoid suture from the inner surface (L'), male skulls

Рисунок 3. Функция $f(x1)$, отражающая зависимость возраста (лет) от облитерации ламбдовидного шва с наружной поверхности свода (L), и $f(x2)$, отражающая зависимость возраста (лет) от облитерации ламбдовидного шва со внутренней поверхности свода (L') для черепов мужского пола

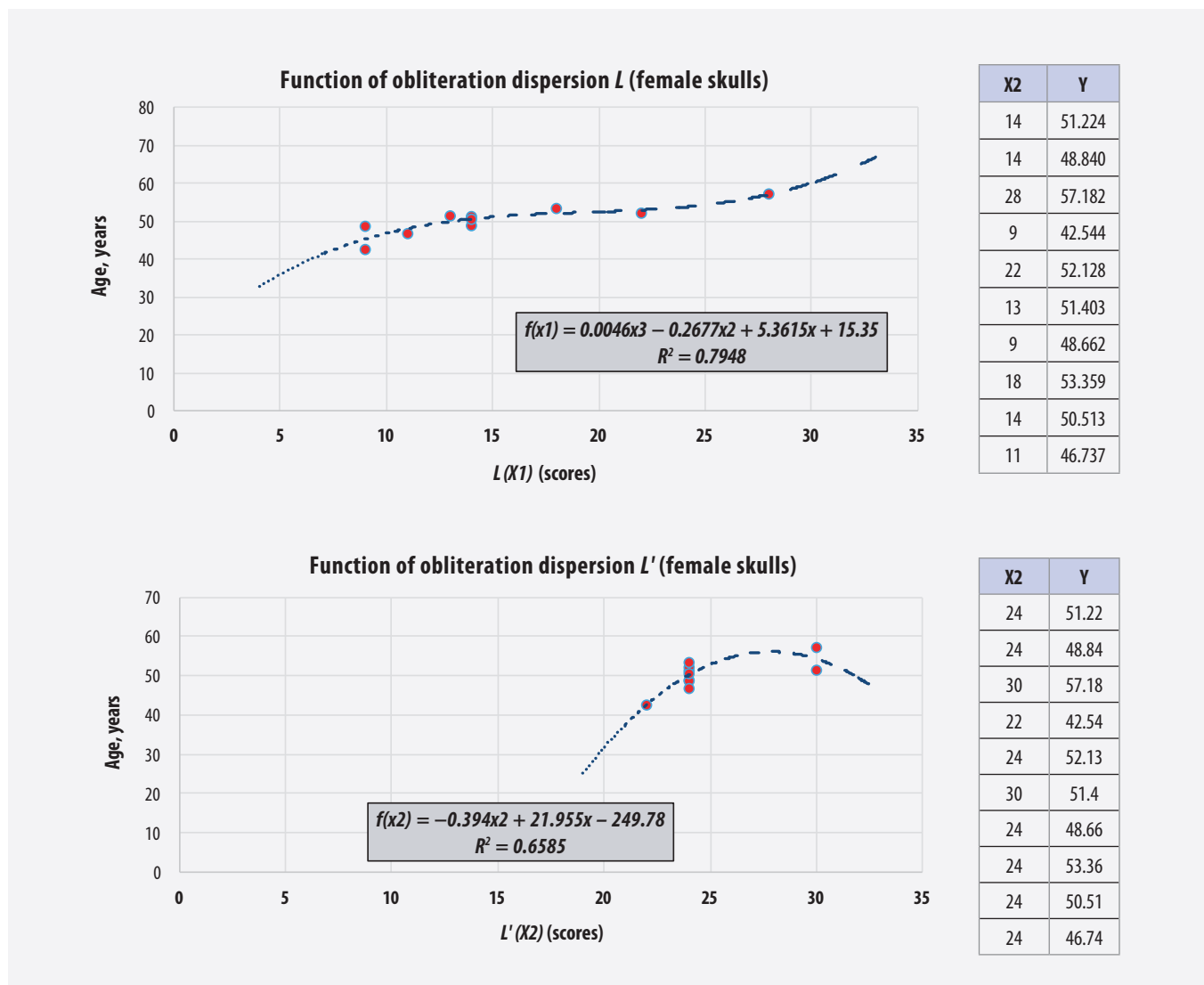


Figure 4. Function $f(x1)$, demonstrating the dependence of age (years) on the obliteration of the lambdoid suture from the outer surface of the calvaria (L), and function $f(x2)$, demonstrating the dependence of age (years) on the obliteration of the lambdoid suture from the inner surface (L'), female skulls

Рисунок 4. Функция $f(x1)$, отражающая зависимость возраста (лет) от облитерации ламбдовидного шва с наружной поверхности свода (L), и $f(x2)$, отражающая зависимость возраста (лет) от облитерации ламбдовидного шва со внутренней поверхности свода (L') для черепов женского пола

$$Y = a \times f(X_1) + b \times (X_2) =$$

$$= 0.99 \times (-0.0071X_1^3 + 0.4517X_1^2 - 8.3145X_1 + 93.536 + 0.01 \times (0.1869 \times e^{(0.038 \times X_2)}))$$

$$Y = -0.00703X_1^3 + 0.4472X_1^2 - 8.231X_1 + 92.6 + 0.01 \times (0.1869 \times e^{(0.038 \times X_2)})$$

Figure 5. Equation for age estimation, which is based on the lambdoid suture obliteration data for male skulls, with coefficients standardized for the craniological collection, where Y is age of the skull (years); X_1 is lambdoid suture obliteration on the outer surface; X_2 is lambdoid suture obliteration on the inner surface

Рисунок 5. Составленное возрастное уравнение, основанное на данных облитерации ламбдовидного шва для мужского пола с коэффициентами, стандартизированными для краниологической коллекции, где Y – возраст черепа (лет), X_1 – облитерация участков ламбдовидного шва с наружной поверхности свода, X_2 – облитерация участков ламбдовидного шва с внутренней поверхности свода

$$Y = c \times f(X_1) + d \times (X_2) =$$

$$= 0.01 \times (0.0046X_1^3 - 0.2677X_1^2 + 5.3615X_1 + 15.35) + 0.99 \times (-0.394X_2^2 + 21.955X_2 - 249.78)$$

$$Y = 0.000046X_1^3 - 0.002677X_1^2 + 0.053615X_1 - 0.39X_2^2 + 21.735X_2 - 247.1285)$$

Figure 6. Equation for age estimation, which is based on the lambdoid suture obliteration data for female skulls, with coefficients standardized for the craniological collection, where Y is age of the skull (years); X_1 is lambdoid suture obliteration on the outer surface; X_2 is lambdoid suture obliteration on the inner surface

Рисунок 6. Составленное возрастное уравнение, основанное на данных облитерации ламбдовидного шва для женского пола с коэффициентами, стандартизированными на краниологической коллекции, где Y – возраст черепа (лет), X_1 – облитерация участков ламбдовидного шва с наружной поверхности свода, X_2 – облитерация участков ламбдовидного шва на внутренней поверхности свода

Table
Absolute and relative errors of the second measurement using standard and new methods (skulls with calvariae).
Comparison of the second and first craniometric studies

Таблица

Абсолютная и относительная погрешность по результатам второго измерения, выполненного стандартным и новым способами у черепов со сводом. Сравнение второго краниометрического исследования с первым

No.	Measurement 1, years	Measurement 2, years	Median age (mean values of measurements 1 and 2), years	Age (L), years	[A] error	∂ error, %
1♀	51.40	51.40	51.40	25.35	26.05	50.68
2♀	48.66	48.66	48.66	54.66	6.00	12.33
3♀	57.18	57.18	57.18	55.75	1.43	2.50
4♀	48.84	48.84	48.84	54.69	5.85	11.98
5♀	53.36	53.36	53.36	56.06	2.70	5.06
6♀	46.74	46.74	46.74	31.87	14.87	31.81
7♀	48.66	48.66	48.66	42.61	6.05	12.43
8♀	42.54	42.54	42.54	54.68	12.14	28.54
1♂	56.2	48.31	52.25	55.67	3.42	6.55
2♂	55.18	51.73	53.46	54.53	1.08	2.01
3♂	49.39	46.32	47.86	49.64	1.79	3.73
4♂	63.80	46.19	55.00	45.93	9.07	16.48
5♂	44.47	45.63	45.05	45.93	0.88	1.95
6♂	52.62	45.11	48.87	47.21	1.65	3.39
7♂	47.09	40.71	43.90	49.81	5.91	13.46
8♂	55.00	53.41	54.21	54.82	0.62	1.13

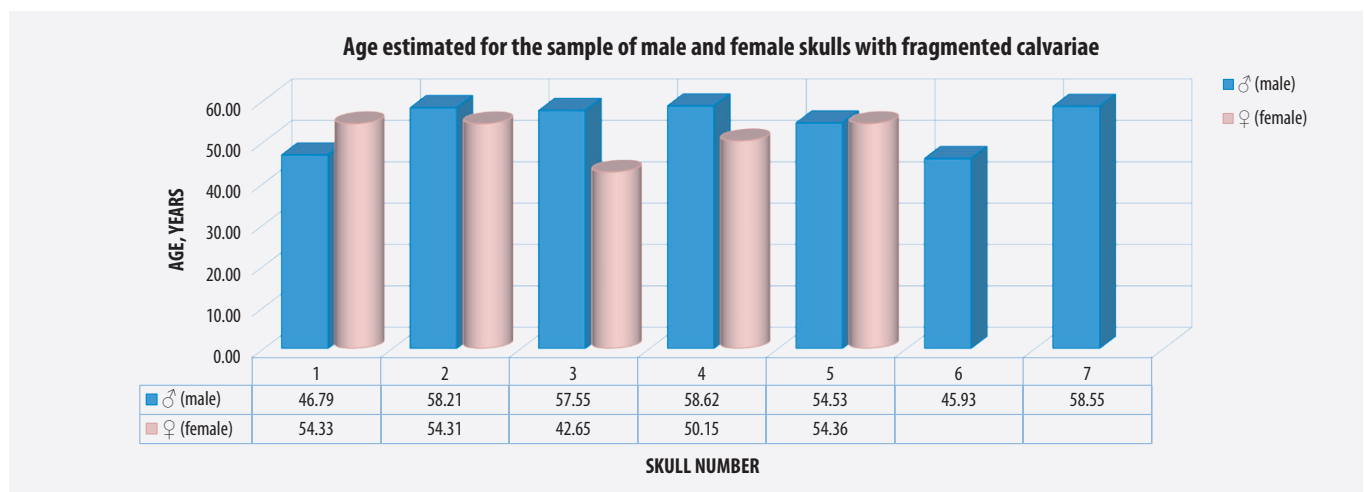


Figure 7. Age determined by the new equation for the lambdoid suture in male and female skulls with fragmented calvariae

Рисунок 7. Определенный по новому уравнению возраст для ламбдовидного шва у мужских и женских черепов с фрагментами свода

Discussion

It is well known that men and women have different obliterations of sagittal and coronal sutures. Our study also confirmed this. However, sexual dimorphism of the lambdoid suture (different obliteration values and different thickening of areas adjacent to calvarial bones) can be found only in the lambda region. The obliteration values of the suture parts located dorsolaterally in the asterion region were similar in both sexes. Figure 3 and Figure 4 show that male and female skulls have reciprocal coefficients of 0.99 and 0.01 before the functions $f(x1)$ and $f(x2)$ in the new equations. An explanation has been proposed that men exhibit more suture obliteration between ages 25 and 60 years than women. However, by age 60, the rate of obliteration becomes equivalent in both sexes, and after age 60, obliteration is more intense in women. In men, bone thickening and more intensive sagittal and lambdoid suture obliteration start at age of 40–49 years. With age, there is a gradual thinning of the calvarial bones in the lambda region (lambdoid suture), whereas in the region of the vertex (sagittal suture) bones thicken (starting at age 70). Obliteration in women occurs in 2 stages (30–49 years; 70–86 years) with gradual thickening of the calvarial bones in the lambda and bregma (coronal suture).¹⁴

In men the thinning of the calvarial bones in the lambda region along the lambdoid suture with age can be attributed to slowing down of lambdoid suture obliteration from the inner surface. In women, on the contrary, the thickness of the bones in the lambda region increases due to more intensive obliteration from the inner surface after age of 60 years. A more pronounced correlation between age values and scores of obliteration from the inner surface of the calvaria than that from the outer surface was also reported.^{6,13}

Thus, the coefficient near the function $f(x2)$ of the conditionally internal obliteration of the lambdoid suture is determinant (weighting) and shows that with age the score of internal calvarial obliteration decreases in male skulls and increases in female skulls, which is expressed in thinning/thickening of the calvarial bones in the lambda region.

The coefficients near the function expressing the external obliteration of the lambdoid suture (L), selected by regression analysis and standardized for the craniological collection, are adjusting and should fit the condition in which the coefficients are reciprocal (Figure 8).

The research has shown that osteometric aspects of anthropology require further mathematical refinement and systematization of the acquired knowledge of new methods under development for successful practical formulation of human osteobiography.

Conclusions

The proposed method of age estimation has all the characteristics of classical methods and additionally allows for studying fragmented skulls. The evaluation of the results demonstrated the advantage of using the new method in the age estimation, ie, less sexual dimorphism of the lambdoid suture and the minimum number of variables required for the construction of sex-age equations. This method can be used for age estimation in craniometric studies in developmental anatomy and can also be an additional clarifying method in paleoanthropological and archaeological excavations or in medical and forensic identification of skulls with damaged calvariae or facial skeleton. The study has shown the importance of creating mathematical models to modernize existing craniometric methods in order to reconstruct the most complete human osteobiography.

Author contributions

Concept and design: Baybakov, Bakhareva, Lifenko
Acquisition, analysis, or interpretation of data: Gordeeva, Yakovleva, Solozhenko

Manuscript drafting and revising: Bakhareva, Vasilchenko

Statistical analysis: Fedko

Final approval of the version to be published: Baybakov

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования:

С.Е. Байбаков, Н.С. Бахарева, К.О. Лифенко

Сбор, анализ и интерпретация данных: Е.К. Гордеева, Е. В. Яковлева, С.И. Соложенко

Подготовка и редактирование текста: Н.С. Бахарева, Д.А. Васильченко

Проведение статистического анализа: Н.А. Федько

Утверждение готовой версии: С.Е. Байбаков

Литература/References

1. Ибрагимов А.Ш., Евсеев Р.В., Алиев А.А. Восстановление внешнего облика мужчины из шемахинского могильника периода раннего Средневековья. *Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология*. 2023;(1):129–137.

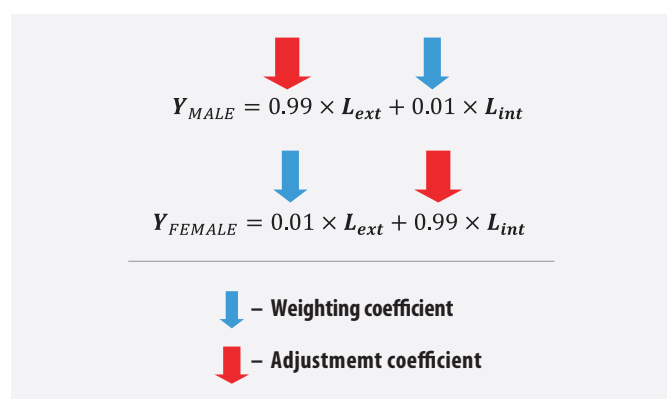


Figure 8. Reciprocal coefficients for male and female variants of new equations, where L is obliteration of the lambdoid suture on the outer surface of the calvaria (function $f(x1)$); L' is obliteration of the lambdoid suture on the inner surface (function $f(x2)$)

Рисунок 8. Отражение взаимно обратных коэффициентов для мужского и женского нового составленного уравнения, где L – облитерация ламбдовидного шва с наружной поверхности свода (функция $f(x1)$); L' – облитерация ламбдовидного шва с внутренней поверхности (функция $f(x2)$)

- Ibrahimov AS, Yevseyev RV, Aliev AA. Forensic facial reconstruction of a man from the Shamakhigrave field of the early medieval period. *Lomonosov Journal of Anthropology*. 2023;(1):129–137. (In Russ.).
2. Бахарева Н.С. Особенности асимметрии линейных размеров лицевых черепов жителей Юга России. *Фундаментальные исследования*. 2012;(8–2):279–284.
- Bakhareva NS. Asymmetry of facial cranium liner sizes in Southern regions of Russia. *Fundamental Research*. 2012;(8–2):279–284. (In Russ.).
3. Işcan MY. Global forensic anthropology in the 21st century. *Forensic Sci Int*. 2001;117(1–2):1–6. PMID: 11230940. [https://doi.org/10.1016/s0379-0738\(00\)00433-3](https://doi.org/10.1016/s0379-0738(00)00433-3)
4. Gupta A, Kumar K, Shetty DC, Wadhwan V, Jain A, Khanna KS. Stature and gender determination and their correlation using odontometry and skull anthropometry. *J Forensic Dent Sci*. 2014;6(2):101–106. PMID: 25125917. PMCID: PMC4130011. <https://doi.org/10.4103/0975-1475.132536>
5. Лифенко К.О., Хромов Д.А. Диагностика возраста по черепу метрическими методами. В: Под ред. С.Н. Алексеенко, А.Н. Редько, С.Е. Байбакова. *Сборник тезисов 85-й Международной научно-практической конференции Студенческого научного общества им профессора Н.П. Пятницкого*. Кубанский государственный медицинский университет; 2024:629–631.
- Lifenko KO, Khromov DA. Age estimation by skull metric methods. In: Alekseenko SN, Redko AN, Baybakov SE, eds. *Proceedings of the 85th International Scientific and Practical Conference of N.P. Pyatnitskii Student Scientific Society*. Kuban State Medical University; 2024:629–631. (In Russ.).
6. Абрамов С.С., Гедыгушев И.А., Звягин В.Н., Назаров Г.Н., Томилин В.В. *Медико-криминалистическая идентификация. Настольная книга судебно-медицинского эксперта*. НОРМА-ИНФРА; 2000.
- Abramov SS, Gedygushev IA, Zvyagin VN, Nazarov GN, Tomilin VV. *Forensic Medical Identification. Handbook of the Forensic Medical Expert*. NORMA-INFRA; 2000. (In Russ.).
7. Смирнов А.В. Современные подходы к судебно-медицинскому исследованию остеологического материала с целью идентификации личности. В: Под ред. Д.В. Сундукова, М.Л. Благонравова. *Декабрьские чтения по судебной медицине в РУДН: актуальные вопросы судебной медицины и общей патологии: сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 55-летию кафедры судебной медицины Медицинского института Российского университета дружбы народов, Москва, 20 декабря 2019 года*. РУДН; 2020:192–198.
- Smirnov AV. Modern approaches to forensic osteology for identification. In: Sundukov DV, Blagonravov ML, eds. *RUDN December Readings on Forensic Medicine : Current Issues of Forensic Medicine and General Pathology : Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Conference With International Participation Dedicated to the 55th Anniversary of the Forensic Medicine Department of the Institute of Medicine of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, December 20, 2019*. RUDN; 2020:192–198. (In Russ.).
8. Звягин В.Н. Текущие проблемы медико-криминалистической идентификации личности. *Проблемы экспертизы в медицине*. 2012;12(3–4):39–43.
- Zvyagin VN. Current problems of medicine and criminalistic identification of the person. *Problemy ekspertizy v meditsine*. 2012;12(3–4):39–43. (In Russ.).
9. Franklin D. Forensic age estimation in human skeletal remains: current concepts and future directions. *Leg Med (Tokyo)*. 2010;12(1):1–7. PMID: 19853490. <https://doi.org/10.1016/j.legmed.2009.09.001>
10. Wen H, Wu W, Fan F, et al. Human identification performed with skull's sphenoid sinus based on deep learning. *Int J Legal Med*. 2022;136(4):1067–1074. PMID: 35022840. <https://doi.org/10.1007/s00414-021-02761-2>
11. Корхмазов В.Т., Перхов В.И. Доступность специализированной медицинской помощи при тяжелых травмах головы в период пандемии COVID-19. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(1):44–52. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2022-25-1-44-52>
- Korkhmazov VT, Perkhov VI. Availability of specialized medical care in cases of severe head injuries during the COVID-19 pandemic. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(1):44–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2022-25-1-44-52>
12. Зайцева Е.С., Ахадов Т.А., Маматкулов А.Д. и др. Компьютерная томография ушибов головного мозга у детей до 3 лет. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;(1):86–93. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-86-93>
- Zaytseva ES, Akhadov TA, Mamatkulov AD, et al. Computed tomography of cerebral contusions in children younger than 3 years. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;(1):86–93. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-86-93>
13. Пашкова В.И., Резников Б.Д. *Судебно-медицинское отождествление личности по костным остаткам*. Изд-во Сарат. университета; 1978.
- Pashkova VI, Reznikov BD. *Forensic Identification Through Bone Remains*. Izd-vo Sarat. universiteta; 1978. (In Russ.).
14. Зайченко А.А., Коченкова О.В., Анисимова Е.А., Анисимов Д.И., Лукин О.Ю. Закономерности облитерации зубчатых швов черепа человека (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011;7(3):567–572.
- Zaichenko AA, Kochenkova OV, Anisimova EA, Anisimov DI, Lukin OYu. Obliteration of serrated sutures of a human skull (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011;7(3):567–572. (In Russ.).
15. Мордасов В.Ф., Звягин В.Н., Горшков А.Н., Корсаков А.Л., Васильева Н.В., Соколов С.В., авторы; Бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения Ленинградской области, патентообладатель. Способ идентификации личности по скелетированным костным остаткам. Патент РФ № RU2107461C1. 27.03.1998.
- Mordasov VF, Zvyagin VN, Gorshkov AN, Korsakov AL, Vasil'eva NV, Sokolov SV, inventors; Bjuro sudebno-meditsinskoj ehkspertizy Ministerstva zdravookhrenenija Leningradskoj oblasti, assignee. Method for identifying person by examining skeleton bone remnants. Russian Patent RU2107461C1. March 27, 1998.

Author credentials

Sergey E. Baybakov, Dr. Sci. (Bio.), Professor, Head of the Department of Normal Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5010-3441>

Nina S. Bakhareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Diagnostic Radiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9909-2846>

Elena K. Gordeeva, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the Department of Diagnostic Radiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8114-5487>

Kirill O. Lifenko, 2nd Year Student, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0007-1510-8515>

Diana A. Vasilchenko, 1st Year Resident, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0001-6830-5199>

Elizaveta V. Yakovleva, 2nd Year Student, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0008-0960-2135>

Natalya A. Fedko, 6th Year Student, Faculty of Medicine Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0008-6205-852X>

Snezhana I. Solozhenko, 5th Year Student, Faculty of Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0001-6109-670X>

Conflict of interest: none declared.

Сведения об авторах

Байбаков Сергей Егорович, д. б. н., профессор, заведующий кафедры нормальной анатомии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5010-3441>

Бахарева Нина Семеновна, к. м. н., доцент кафедры нормальной анатомии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9909-2846>

Гордеева Елена Керимовна, к. м. н., ассистент кафедры лучевой диагностики, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8114-5487>

Лифенко Кирилл Олегович, студент 2-го курса, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0007-1510-8515>

Васильченко Диана Аслановна, ординатор 1-го года, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0001-6830-5199>

Яковлева Елизавета Владиславовна, студент 2-го курса, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0008-0960-2135>

Федько Наталья Александровна, студент 6-го курса, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0008-6205-852X>

Соложенко Снежана Игоревна, студент 5-го курса, лечебный факультет, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0001-6109-6701>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Кардиоваскулярная дисфункция у детей с септическим шоком как предиктор исхода

©А.В. Трембач^{1,2*}, Ю.С. Александрович³, В.В. Погорельчук³, Н.М. Бгане^{1,2},
И.А. Трембач^{1,2}, Д.Я. Сеничева¹

¹ Детская краевая клиническая больница, Краснодар, Россия

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

* А.В. Трембач, Детская краевая клиническая больница, 350007, Краснодар, пл. Победы, 1, anton-trembach@yandex.ru

Поступила в редакцию 17 января 2025 г. Исправлена 18 марта 2025 г. Принята к печати 21 апреля 2025 г.

Резюме

Актуальность: Кардиоваскулярная дисфункция и септическая кардиомиопатия – основные причины летальных исходов при септическом шоке у детей.

Цель исследования: Изучить особенности гемодинамического статуса при септическом шоке у детей в первые сутки лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии, в зависимости от исхода.

Материалы и методы: Дизайн – ретроспективно-проспективное обсервационное одноцентровое исследование. Обследовано 55 детей с септическим шоком в возрасте 1–18 лет. Основная причина сепсиса – внебольничная пневмония и перитонит. Оценивали показатели сердечного индекса, общего периферического сопротивления сосудов, модифицированного шокового индекса, уровень тропонина I, креатинфосфокиназы МВ, натрийуретического пептида (NT-proBNP) и лактата, особенности катехоламиновой поддержки в первые сутки лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Результаты: Общая летальность составила 21,8% (n=12). Самым неблагоприятным в прогностическом плане ($p=0,00015$) событием являлось сочетание высокого периферического сосудистого сопротивления ($>1411 \text{ дин} \times \text{с} / \text{см}^5 / \text{м}^2$) с низким и даже нормальным сердечным индексом ($\leq 3,5 \text{ л} / \text{мин} / \text{м}^2$). Данные уровня NT-proBNP более 3263 нг/л продемонстрировали высокое соотношение шансов и вероятность возникновения летального исхода (odds ratio 128,3; $p=0,004$). Применение вазопрессорных доз допамина к концу первых суток лечения в ОРИТ ассоциировано с высоким отношением шансов летального исхода (odds ratio 71,5; $p<0,0001$). Статистически значимых различий по объему жидкостной нагрузки как в первый час, так и в первые сутки, выявлено не было ($p=0,820$ и $p=0,211$ соответственно). Суточный баланс жидкости в первые сутки лечения был сопоставим в обеих группах ($p=0,970$).

Заключение: Селективная гемодинамическая поддержка, направленная на нормализацию сердечного индекса (более $3,5 \text{ л} / \text{мин} / \text{м}^2$) и общего периферического сосудистого сопротивления ($800\text{--}1400 \text{ дин} \times \text{с} / \text{см}^5 / \text{м}^2$), является основным фактором терапии, снижающим летальность при септическом шоке у детей.

Ключевые слова: септический шок, дети, сердечный индекс, системное сосудистое сопротивление, натрийуретический пептид NT-proBNP, миокардиальная дисфункция

Цитировать: Трембач А.В., Александрович Ю.С., Погорельчук В.В., Бгане Н.М., Трембач И.А., Сеничева Д.Я. Кардиоваскулярная дисфункция у детей с септическим шоком как предиктор исхода. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(2):63–71. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-63-71>

Cardiovascular Dysfunction as a Predictor of Mortality in Children With Septic Shock

©Anton V. Trembach^{1,2*}, Yuriy S. Aleksandrovich³, Viktor V. Pogorelchuk³, Nalbiy M. Bgane^{1,2},
Ilya A. Trembach^{1,2}, Daria Ya. Senicheva¹

¹ Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar, Russian Federation

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

* Anton V. Trembach, Children's Regional Clinical Hospital, ploshchad Pobedy 1, Krasnodar, 350007, Russian Federation, anton-trembach@yandex.ru

Received: January 17, 2025. Received in revised form: March 18, 2025. Accepted: April 21, 2025.



Abstract

Introduction: Cardiovascular dysfunction and septic cardiomyopathy are the main causes of mortality in children with septic shock.

Objective: To investigate characteristics of the hemodynamic status of children with septic shock on day 1 of pediatric intensive care unit (PICU) stay, depending on the outcome.

Materials and methods: Our single-center, retrospective and prospective observational study included a total of 55 children (age, 1 to 18 years) with septic shock. Sepsis was mainly caused by community-acquired pneumonia and peritonitis. We evaluated the cardiac index, systemic vascular resistance index (SVRI), modified shock index, levels of troponin I, creatine phosphokinase-MB, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), and lactate, and characteristics of catecholamine support on day 1 of PICU stay.

Results: Overall mortality was 21.8% (n=12). In terms of the outcome, the most unfavorable combination ($P=.00015$) was high SVRI ($>1411 \text{ dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5/\text{m}^2$) with low or even normal cardiac index ($\leq 3.5 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$). The NT-proBNP level above 3263 ng/L showed a high odds ratio (OR) and high likelihood of death (OR, 128.3; $P=.004$). Vasopressor doses of dopamine above 5 mcg/kg/min by the end of day 1 were associated with a high OR of death (OR, 71.5; $P<.0001$). There were no significant differences between fluid loading both in the first hour and on day 1 ($P=.820$ and $P=.211$, respectively). Fluid balance on day 1 was comparable in both groups ($P=.970$).

Conclusions: Selective hemodynamic support to normalize the cardiac index ($>3.5 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$) and SVRI ($800\text{--}1400 \text{ dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5/\text{m}^2$) is the key management factor that reduces mortality in children with septic shock.

Keywords: septic shock, children, cardiac index, systemic vascular resistance, NT-proBNP, myocardial dysfunction

Cite this article as: Trembach AV, Aleksandrovich YuS, Pogorelchuk VV, Bgane NM, Trembach IA, Senicheva DY. Cardiovascular dysfunction as a predictor of mortality in children with septic shock. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(2):63–71. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-63-71>

Введение

Гипоперфузия и нарушения оксигенации тканей являются ключевыми механизмами механизма развития септического шока (СШ) и полиорганной дисфункции [1]. Кардиоваскулярная дисфункция при СШ у детей – основная причина неблагоприятных исходов, что свидетельствует о необходимости ее раннего выявления и целенаправленного лечения, поскольку именно обоснованная терапия является основой улучшения исходов СШ у детей [2].

В патогенезе кардиоваскулярной дисфункции значимую роль играют артериальная гипотензия на фоне вазодилатации/вазоплегии, миокардиальная дисфункция и изменения в преднагрузке.

У детей, в отличие от взрослых, именно низкий сердечный выброс, а не низкое сосудистое сопротивление, чаще всего связан с летальным исходом при СШ, что требует проведения расширенного гемодинамического мониторинга с целью оптимизации инфузионной терапии и катехоламиновой поддержки [3].

М.М. Parker и соавт. (1984) впервые описали дисфункцию миокарда при сепсисе и СШ у взрослых [4], в последующем было установлено, что систолическая дисфункция встречается у 33–37% детей с сепсисом, хотя ее специфическая причина остается неясной [5, 6]. Есть предположение, что обратимая депрессия миокарда является адаптивной реакцией на ишемию и гипоксию [7].

Первоначальная стратегия лечения СШ в педиатрической практике направлена на агрессивную инфузионную терапию под контролем центрального венозного давления, однако избыточная волемическая нагрузка может стать причиной прогрессирования систолической дисфункции миокарда [7].

Наиболее информативными параметрами гемодинамики, позволяющими проводить целенаправленную терапию, являются сердечный выброс (СВ) и общее

периферическое сосудистое сопротивление [8], однако число работ, посвященных оценке данных показателей у детей с СШ относительно невелико.

В недавних публикациях уделялось внимание модифицированному шоковому индексу (МШИ) (ЧСС/среднее АД) как предиктору летального исхода при септическом шоке у детей, значения которого не зависят от возраста и в норме находятся в диапазоне 0,7–1,3 [9]. Кроме этого, для диагностики дисфункции миокарда также используются различные биомаркеры, такие как тропонин I, КФК-МВ, BNP и NT-proBNP, увеличение уровня которых свидетельствует о наличии сердечной недостаточности и ассоциировано с неблагоприятным течением заболевания, однако однозначное мнение о целесообразности их применения в педиатрической практике в настоящее время отсутствует, что является основанием для проведения настоящей работы [5, 10, 11].

Цель исследования

Изучить особенности гемодинамического статуса при септическом шоке у детей в первые сутки лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), в зависимости от исхода.

Материалы и методы

Дизайн – ретроспективно-проспективное обсервационное одноцентровое наблюдательное исследование, выполненное на базе ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ДККБ).

Критерии включения: дети в возрасте от 1 года до 18 лет, у которых был диагностирован СШ. Диагностика сепсиса и шока были основаны на проекте Российских рекомендаций по диагностике и лечению сепсиса у детей, а также на основе международных критериев с использованием шкалы Phoenix

Таблица 1
Характеристика детей с септическим шоком
Table 1
Characteristics of children with septic shock

Пациенты	Выжившие (n=43)	Умершие (n=12)	p
Мальчики, n	21	5	
Девочки, n	22	7	
Возраст мальчиков (лет) m (Q1–Q3)*	3 (2–5)	8,8 (3–13)	0,147
Возраст девочек (лет) m (Q1–Q3)	4,7 (1–7)	8,7 (4,5–13)	0,052
Масса тела (кг) M (Q1–Q3)	16 (12–25)	18 (15–52,5)	0,293
Сроки поступления в ОРИТ ДККБ с момента госпитализации в центральные районные больницы, сутки M (Q1–Q3)	4 (2–5)	5,5 (2,5–12)	0,144
Оценка по шкале pSOFA, баллы	5 (3–8)	7,5 (5–9,5)	0,114

Прим.: *М – медиана; m – среднее значение; Q1–Q3 – межквартильный интервал между первым и третьим квартильным значением; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ДККБ – Детская краевая клиническая больница; pSOFA – педиатрическая шкала оценки органной недостаточности

Note: *M, median; m, mean; Q1–Q3, interquartile range; ОРИТ, intensive care unit; ДККБ, Children's Regional Clinical Hospital; pSOFA, Pediatric Sequential Organ Assessment score

Sepsis Score [12, 13]. Критерии не включения: врожденные нарушения метаболизма; необходимость в проведении заместительной почечной терапии по почечным показаниям в течение первых 6 ч лечения в стационаре.

Всего обследовано 55 детей, 46 (83,6%) из которых проведена оценка гемодинамики при поступлении с определением сердечного индекса (СИ) и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Медиана возраста мальчиков (n=26) составила 3 (1–7) года, а девочек (n=29) – 4 года (3–11) лет. Пациенты переводились в ОРИТ ДККБ в разные сроки от момента госпитализации в первичный стационар (центральные районные больницы). Общая характеристика детей представлена в таблице 1.

Статистически значимых различий по возрасту, массе тела и срокам поступления в ОРИТ ДККБ, в зависимости от исхода СШ, выявлено не было.

Причиной сепсиса более, чем в 50% случаев являлась внебольничная пневмония, приблизительно у 25% пациентов развился абдоминальный сепсис на фоне перитонита. Частота развития сепсиса, обусловленного инфекциями кожи, мягких и костной тканей, синуситами и явлениями травматической болезни не превышала 10%. Самой редкой причиной была инфекция мочевыводящих путей (рис. 1).

Сердечный индекс и общее периферическое сопротивление сосудов оценивали с помощью эхокардиографии (n=46) и метода PiCCO (n=18), который использовали лишь в крайне тяжелых случаях (необходимость постоянной инфузии двух и более вазоактивных препаратов). Также исследован модифицированный шоковый индекс (n=55), который рассчитывали по формуле: МШИ = ЧСС/среднее АД [8].

Для оценки степени повреждения миокарда и выраженности гипоксии исследовали уровни тропонина I (n=23); MB-фракции креатинфосфокиназы – КФК-MB (n=32), натрийуретического пептида – NT-proBNP (n=23) и лактата (n=55) в венозной крови в первые сутки лечения в ОРИТ.

Проведен сравнительный анализ волемической нагрузки, гемодинамической поддержки и водного баланса в первые сутки лечения в ОРИТ, в зависимости от исхода СШ шока.

Первичным исходом являлась 28-дневная летальность.

Статистический анализ

Проверка на соответствие первичных данных закону о нормальном распределении проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку распределение изучаемых показателей было отличным от нормального, данные представлены в виде медианы с межквартильными интервалами средних и стандартных отклонений,

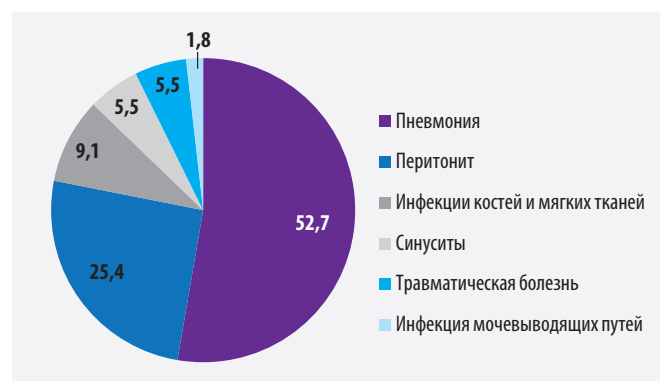


Рисунок 1. Этиология сепсиса у детей (%), включенных в исследование

Figure 1. Etiology of sepsis in the examined children (%)

процентов или частот, в зависимости от характеристики признака. Непрерывные переменные сравнивали с использованием U-теста Манна-Уитни, сочетание гемодинамических нарушений сравнивали с использованием теста χ^2 . Двусторонние значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Дискриминационную способность различных показателей определяли путем вычисления площади под кривой (receiver operating characteristic curve, ROC). Статистические расчеты производились с использованием программного обеспечения MedCalc (MedCalc Software Ltd, Бельгия).

Результаты исследования

Летальность составила 21,8% ($n=12$). Показатели гемодинамического профиля представлены в таблице 2.

Установлено, что статистически значимые различия между группами были характерны только для ОПСС.

С помощью ROC-анализа установлено, что ни один из показателей не имеет достаточной дискриминационной способности для прогнозирования летального исхода (табл. 3).

Сердечный индекс и ОПСС имеют умеренную прогностическую ценность, в отличие от уровня лактата и модифицированного шокового индекса, которые

Таблица 2

Особенности гемодинамического профиля, в зависимости от исхода септического шока

Table 2

Hemodynamic profile, depending on the outcome of septic shock

Показатель	Выжившие	Умершие	p^a
СИ, л/мин $\times$ м ² , М (Q1–Q3)	4,2 (3,7–6,15)	3,4 (2,6–4,15)	0,058
ОПСС, дин $\times$ с/см ⁵ , М (Q1–Q3)	1130 (741–1311)	1568 (1181–1857)	0,008
Лактат, ммоль/л, М (Q1–Q3)	1,6 (1,2–2,1)	2,2 (1,75–2,5)	0,520
МШИ, М (Q1–Q3)	1,8 (1,5–2,1)	1,7 (1,38–1,95)	0,484

Прим.: СИ – сердечный индекс; М – медиана; ^a – критерий Манна-Уитни; Q1–Q3 – межквартильный интервал между первым и третьим квартильным значением; ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление; МШИ – модифицированный шоковый индекс

Note: СИ, cardiac index; М, median; ^a, Mann-Whitney test; Q1–Q3, interquartile range; ОПСС, systemic vascular resistance; МШИ, modified shock index

Таблица 3

Определение дискриминационной способности СИ, ОПСС и концентрации лактата при поступлении для оценки вероятности летального исхода

Table 3

Discriminatory power of the cardiac index, systemic vascular resistance, and lactate concentration on admission in estimating the likelihood of death

Показатели	Значимость показателей					
	AUC ROC	p	J-индекс	Ассоциированный критерий	Чувствительность %	Специфичность %
СИ	0,763	0,0008	0,436	$>3,5$	85,3	58,3
ОПСС	0,759	0,0019	0,466	≤ 1411	88,2	58,3
Лактат	0,681	0,065	0,424	≥ 2	75,8	66,7
МШИ	0,568	0,481	0,201	$>1,7$	53,5	66,7

Прим.: AUC ROC – площадь под ROC-кривой

Note: AUC ROC, area under the receiver operating characteristic curve

Таблица 4

Сравнение групп умерших и выживших детей с септическим шоком на основании сочетания гемодинамических изменений при поступлении

Table 4

Comparison of survivors and nonsurvivors with septic shock based on the combination of hemodynamic changes on admission

Вариант сочетания	Умершие пациенты, n	Выжившие пациенты, n	p
Нормальный СИ и высокое ОПСС	4	10	0,00015
Нормальный СИ и низкое ОПСС	2	2	
Нормальный СИ и нормальное ОПСС	0	7	
Низкий СИ и высокое ОПСС	6	4	
Высокий СИ и низкое ОПСС	0	11	

Таблица 5

Показатели биомаркеров повреждения миокарда, в зависимости от исхода септического шока

Table 5

Biomarkers of myocardial injury, depending on the outcome of septic shock

Показатель	Выжившие пациенты (n=22)	Умершие пациенты (n=10)	p ^a
КФК-МВ, МЕ/л, М (Q1–Q3)*	19 (12–36)	56 (40–81)	0,0007
NT-proBNP, нг/л, М (Q1–Q3)	1685 (754–2150)	6400 (4224–8432)	0,0012
Тропонин I, нг/мл, М (Q1–Q3)	<0,03 (норма)	0,08 (0,02–0,18)	0,480

Прим.: *М – медиана; ^a – критерий Манна-Уитни; Q1–Q3 – межквартильный интервал между первым и третьим квартильным значением

Note: *M, median; ^a, Mann-Whitney test; Q1–Q3, interquartile range

Таблица 6

Определение дискриминационной способности КФК-МВ, NT-pro BNP и тропонина I при оценке вероятности летального исхода

Table 6

Discriminatory power of creatine kinase MB, NT-proBNP, and troponin I in estimating the likelihood of death

Показатели	Значимость показателей					
	AUC ROC	p	J-индекс	Ассоциированный критерий	Чувствительность %	Специфичность %
КФК-МВ	0,882	<0,0001	0,627	≤32	72,7	90
NT-proBNP	0,989	<0,0001	0,944	≤3263	94,4	100
Тропонин I	0,800	0,0143	0,600	≤0,02	100	60

не продемонстрировали дискриминационной способности. В связи с этим проведен анализ особенностей гемодинамического статуса в первые сутки лечения в ОРИТ, в зависимости от исхода (табл. 4).

Самыми неблагоприятными в прогностическом плане являлись сочетания высокого периферического сосудистого сопротивления с низким и даже нормальным сердечным индексом. При проведении сравнения методом вычисления χ^2 была получена статистически значимая разница между умершими и выжившими пациентами по признаку сочетания уровня сердечного индекса и общего периферического сосудистого сопротивления относительно их нормальных значений. Также был проведен сравнительный анализ уровня маркеров повреждения миокарда (табл. 5, 6).

Натрийуретический пептид (AUC ROC 0,989; ассоциированный критерий более 3263 нг/л) показал превосходную дискриминационную способность между выжившими и умершими пациентами с СШ, КФК-МВ (AUC ROC 0,882; ассоциированный критерий более 32 МЕ/л) продемонстрировал хорошую дискриминационную способность. Специфичность и чувствительность тропонина I была значительно хуже, но необходимо указать, что достоверность различий тропонина I с NT-proBNP и КФК-МВ составила 0,1025 и 0,1050 соответственно.

Для полученных критических значений КФК-МВ, тропонина I и NT-proBNP были рассчитаны отношения шансов и вероятность развития летального исхода.

Наиболее высокое соотношение шансов и вероятность возникновения летального исхода продемон-

стрировал NT-proBNP (OR 128,3; $p=0,004$), наименьший – тропонин I (OR 37,0; $p=0,033$), однако все биомаркеры повреждения миокарда показали высокое отношение шансов возникновения летального исхода для выявленных критических значений (рис. 2).

Анализ волеической нагрузки позволил установить, что статистически значимая разница между умершими и выжившими детьми с СШ по уровню инфузионной нагрузки как в первый час, так и в первые сутки отсутствовала ($p=0,820$ и $p=0,211$).

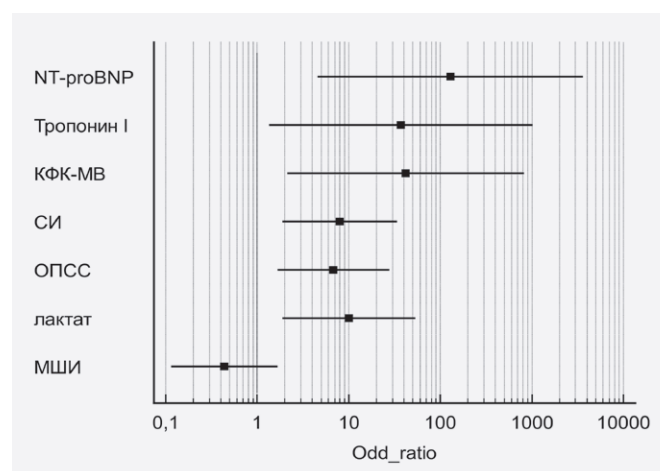


Рисунок 2. Отношение шансов летального исхода при септическом шоке у детей, в зависимости от показателей гемодинамического профиля и уровней маркеров повреждения миокарда

Figure 2. Odds ratio of death in children with septic shock, depending on the hemodynamic profile and levels of myocardial injury markers

соответственно). Суточный баланс жидкости в первые сутки лечения в ОРИТ был также сопоставим в обеих группах ($p=0,970$).

При оценке гемодинамической поддержки при поступлении в ОРИТ установлено, что 89,1% (49) детей получали допамин, 4 (7,3%) ребенка – норадреналин и 2 ребенка (3,6%) – добутамин.

В зависимости от используемых симпатомиметиков в динамике все дети были разделены на 5 групп. В 1-ю группу вошли пациенты с неизменной инотропной поддержкой (продолжали введение допамина в инотропных дозах без их увеличения либо меняли допамин на добутамин). 2-я группа: дети, которым потребовалось увеличение дозы допамина до вазопрессорных значений. В 3-ю группу вошли дети, которым увеличивалась доза допамина (не выходя за пределы инотропных значений) с добавлением, в качестве вазопрессорного препарата норадреналина в случае снижения среднего артериального давления и общего периферического сосудистого сопротивления. 4-я группа – пациенты, которым не изменялась доза допамина с момента поступления, но для поддержания перфузии добавляли норадреналин. В 5-ю группу

вошли дети с заменой допамина на другой инотропный препарат (добутамин, адреналин, левосимендан) в комбинации с вазопрессорным препаратом (норадреналин). Анализ исхода представлен в табл. 7.

Минимальная летальность была в группе детей, которым не требовалась коррекция гемодинамической поддержки с момента поступления (1-я группа), а также в группах селективной поддержки (4-я и 5-я группа). Выявлена статистически значимая разница между умершими и выжившими пациентами, в зависимости от варианта используемой катехоламиновой поддержки.

Также было рассчитано отношение шансов и вероятность летального исхода у детей всех групп при применении катехоламиновой поддержки (табл. 8).

Применение вазопрессорных доз допамина (как в монотерапии, так и с норадреналином) к концу первых суток лечения в ОРИТ имеет высокое отношение шансов и высокую вероятность летального исхода. Само по себе применение допамина без учета дозы, а также применение норадреналина имеет низкие отношение шансов и вероятность летального исхода. При сравнении групп с коррекцией гемодинамики двумя препаратами имеет место высокое отношение

Таблица 7

Особенности катехоламиновой поддержки в первые сутки лечения в ОРИТ, в зависимости от исхода

Table 7

Characteristics of catecholamine support during day 1 of pediatric intensive care unit stay, depending on the outcome

Вариант катехоламиновой поддержки	Умершие пациенты, n	Выжившие пациенты, n	p^*
Продолжение инотропной поддержки без увеличения дозы препаратов	0	16	<0,0001
Увеличение дозы допамина до вазопрессорных доз в монотерапии	2	0	
Увеличение дозы допамина до вазопрессорного эффекта + норадреналин	9	3	
Постоянная инотропная доза допамина с момента поступления + норадреналин	1	14	
Полная замена катехоламиновой поддержки: инотропный препарат (добутамин или адреналин, или левосимендан) + вазопрессорный препарат (норадреналин)	1	9	

Прим.: *критерий χ^2

Note: *, χ^2 test

Таблица 8

Отношение шансов и вероятность летального исхода у детей с септическим шоком при применении катехоламиновых препаратов

Table 8

Odds ratio and likelihood of death in children with septic shock in case of catecholamine use

Показатель	Значения показателей		
	OR	95% CI	p
Применение вазопрессорных доз допамина (>5 мкг/кг в мин)	71,5	10,6–482,96	<0,0001
Применение допамина без учета дозы	3,27	0,37–38,64	0,284
Применение норадреналина	3,38	0,66–17,28	0,143
Вазопрессорная доза допамина + норадреналин*	34,5	4,9–242	0,0004

Прим.: OR – отношение шансов; 95% CI – 95%-й доверительный интервал; *сравнение групп с коррекцией гемодинамики двумя препаратами (3–5-я группы)

Note: OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval; *, comparison of groups with hemodynamic management using 2 drugs (groups 3-5)

шансов и высокая вероятность летальности при увеличении дозы допамина до вазопрессорных доз по сравнению с группами, где таргетно применяли инотропный и вазопрессорный агенты.

Обсуждение

Гемодинамические нарушения при сепсисе укладываются в различные фенотипы и их комбинации. Согласно международным рекомендациям, основанием для диагностики СШ являются гемодинамические расстройства, которые отражены в шкале Phoenix Sepsis Score – необходимость катехоламиновой поддержки, гиперлактатемия и снижение среднего АД [12]. В то же время нами выявлено, что концентрация лактата в крови не имела статистически значимых различий, в зависимости от исхода СШ у детей, хотя в недавних исследованиях установлена «точка отсечения» – 3,3 ммоль/л [14].

Показатели СИ и ОПСС продемонстрировали хорошую дискриминационную способность. Обращает на себя внимание то, что в группе выживших детей ОПСС было в среднем ниже (даже ниже нормального значения), чем в группе умерших пациентов. Низкий СИ при поступлении являлся фактором риска неблагоприятного исхода.

Более интересные результаты были получены при анализе изменений СИ и ОПСС в первые сутки, в зависимости от исхода СШ. Самым неблагоприятным было сочетание высокого ОПСС с низким или нормальным СИ, а самым благоприятным – сочетание высокого СИ и низкого ОПСС.

Рекомендации руководства Кампании выживаемости при сепсисе (Surviving Sepsis Campaign) 2020 г. призывают поддерживать значения ОПСС в пределах 800–1600 $\text{дин} \times \text{с} / \text{см}^5 / \text{м}^2$, а СИ в диапазоне 3,5–5,5 л/мин/м² [8]. В нашем исследовании максимальной верхней границей ОПСС являлось значение 1411 $\text{дин} \times \text{с} / \text{см}^5 / \text{м}^2$, а СИ – не ниже 3,5 л/мин/м².

Таким образом, можно предположить, что неблагоприятным гемодинамическим вариантом нарушений при СШ у детей является миокардиальная дисфункция, при которой невозможно компенсаторное увеличение сердечного выброса, а компенсация происходит на начальных этапах за счет увеличения ОПСС.

Полиорганная дисфункция, являющаяся основной причиной летального исхода при сепсисе, напрямую связана с гемодинамическими расстройствами, поэтому многие эксперты рекомендуют проводить расширенный гемодинамический мониторинг, не полагаясь лишь на уровень АД, частоту сердечных сокращений и сатурацию крови кислородом в центральной вене. Оценка СИ и ОПСС помогает выявить гемодинамическую нестабильность на ранних этапах и вовремя выбрать соответствующую таргетную терапию [2].

При исследовании прогностической значимости маркеров повреждения миокарда выявлено, что минимальная дискриминационная способность была характерна для тропонина I, при этом в группе умерших пациентов его показатели были в пределах нормы в 60% случаев. Прогностическая ценность тропонина I у взрослых пациентов с СШ не ясна, однако имеются исследования, в которых тропонин I был ассоциирован с миокардиальной дисфункцией при СШ шоке у детей [15, 16].

NT-proBNP продемонстрировал статистически значимые различия между умершими и выжившими пациентами, что сопоставимо с данными других авторов [17]. Нельзя не отметить и то, что этот показатель ни у одного пациента не был в пределах референсных значений, что свидетельствует о его диагностической значимости как маркера степени тяжести сердечной недостаточности при СШ. У всех умерших детей его концентрация при поступлении превышала 3263 нг/л.

Также нами была проанализирована терапия, направленная на коррекцию системной гипоперфузии. Обращает на себя внимание то, что жидкостная нагрузка как в первый час, так и в первые сутки лечения не продемонстрировала достоверной разницы, в зависимости от исхода. У подавляющего числа пациентов показатели положительного водного баланса не выходили за критическое значение в 10% массы тела, которое известно как независимый фактор риска летального исхода [18].

Ранее нами было установлено, что вазоактивно-инотропный индекс (vasoactive-inotropic score, VIS) не продемонстрировал дискриминационной способности при прогнозировании летального исхода в первые 4 сут. лечения в ОРИТ, достигнув прогностической значимости лишь к 5-м сут. [16, 19].

Самым прогностически благоприятным вариантом катехоламиновой поддержки явилась таргетная (в зависимости от уровня СИ и ОПСС) селективная коррекция гемодинамических нарушений – применение инотропной и вазопрессорной поддержки отдельными препаратами.

Применение допамина с увеличением его дозы до вазопрессорных значений являлось неблагоприятным фактором в отношении исхода, что подтверждается данными других авторов [20–21].

Выводы

1. Сердечный индекс ниже 3,5 л/мин/м², общее периферическое сосудистое сопротивление более 1411 $\text{дин} \times \text{с} / \text{см}^5 / \text{м}^2$ и уровень NT-proBNP выше 3263 нг/л в первые сутки лечения в ОРИТ свидетельствуют о высокой вероятности летального исхода септического шока у детей.

2. Постоянная инфузия допамина в дозе более 5 мкг/кг/мин ассоциирована с вероятностью летального исхода септического шока у детей.

3. Селективная гемодинамическая поддержка, направленная на нормализацию сердечного индекса (более 3,5 л/мин×м²) и общего периферического сосудистого сопротивления (800–1400 дин×с/см⁵/м²), является основным фактором терапии, снижающим летальность при септическом шоке у детей.

Вклад авторов

Формирование базы первичных данных: И.А. Трембач, Д.Я. Сеничева

Обзор литературы: все авторы

Проведение статистического анализа: А.В. Трембач, Н.М. Бгане

Интерпретация результатов: Ю.С. Александрович, В.В. Погорельчук

Подготовка текста: А.В. Трембач, Н.М. Бгане

Редактура текста: Ю.С. Александрович, В.В. Погорельчук

Author contributions

Primary data collection: I.A. Trembach, Senicheva

Literature review: All authors

Statistical analysis: A.V. Trembach, Bganе

Interpretation of findings: Aleksandrovich, Pogorelchuk

Manuscript drafting: A.V. Trembach, Bganе

Manuscript revising: Aleksandrovich, Pogorelchuk

Литература/References

1. Wheeler DS, Wong HR, Zingarelli B. Pediatric sepsis – Part I: “Children are not small adults!”. *Open Inflamm J*. 2011;4:4–15. PMID: 23723956. PMCID: PMC3665507. <https://doi.org/10.2174/1875041901104010004>
2. Singh Y, Villaescusa JU, da Cruz EM, et al. Recommendations for hemodynamic monitoring for critically ill children-expert consensus statement issued by the cardiovascular dynamics section of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). *Crit Care*. 2020;24(1):620. PMID: 33092621. PMCID: PMC7579971. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03326-2>
3. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med*. 2017;45(6):1061–1093. Published correction appears in *Crit Care Med*. 2017;45(9):e993. PMID: 28509730. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002425>
4. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med*. 1984;100(4):483–490. PMID: 6703540. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-100-4-483>
5. Swami VS, V LA, Ghosh S, Reddy M. Sepsis-induced myocardial dysfunction in pediatric septic shock: prevalence, predictors, and outcome-a prospective observational study. *J Pediatr Intensive Care*. 2021;13(1):87–94. PMID: 38571983. PMCID: PMC10987216. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1736550>
6. Lee EP, Wu HP, Chan OW, Lin JJ, Hsia SH. Hemodynamic monitoring and management of pediatric septic shock. *Biomed J*. 2022;45(1):63–73. PMID: 34653683. PMCID: PMC9133259. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2021.10.004>
7. Habimana R, Choi I, Cho HJ, Kim D, Lee K, Jeong I. Sepsis-induced cardiac dysfunction: a review of pathophysiology. *Acute Crit Care*. 2020;35(2):57–66. PMID: 32506871. PMCID: PMC7280799. <https://doi.org/10.4266/acc.2020.00248>
8. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr*

Crit Care Med. 2020;21(2):e52–e106. PMID: 32032273. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002198>

9. Liu YC, Liu JH, Fang ZA, et al. Modified shock index and mortality rate of emergency patients. *World J Emerg Med*. 2012;3(2):114–117. PMID: 25215048. PMCID: PMC4129788. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2012.02.006>

10. Leite HP, Medina R, Junior EL, Konstantyner T. Troponin I as an independent biomarker of outcome in children with systemic inflammatory response. *J Pediatr Intensive Care*. 2021;12(3):203–209. PMID: 37565020. PMCID: PMC10411187. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731432>

11. Baranwal AK, Deepthi G, Rohit MK, Jayashree M, Angurana SK, Kumar-M P. Longitudinal study of CPK-MB and echocardiographic measures of myocardial dysfunction in pediatric sepsis: are patients with shock different from those without?. *Indian J Crit Care Med*. 2020;24(2):109–115. PMID: 32205942. PMCID: PMC7075059. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23340>

12. Schlapbach LJ, Watson RS, Sorce LR, et al; Society of Critical Care Medicine Pediatric Sepsis Definition Task Force. International Consensus criteria for pediatric sepsis and septic shock. *JAMA*. 2024;331(8):665–674. PMID: 38245889. PMCID: PMC10900966. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.0179>

13. Лекманов А.У., Миронов П.И., Александрович Ю.С. и др. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект). *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2021;11(2):241–292. <https://doi.org/10.17816/psaic969>

Lekmanov AU, Mironov PI, Aleksandrovich YuS, et al. Sepsis in children: federal clinical guideline (draft). *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2021;11(2):241–292. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/psaic969>

14. Пшениснов К.В., Александрович Ю.С., Красносельский К.Ю., Казиахмедов В.А., Конев А.И., Козубов М.Ю. Препараты неблагоприятного исхода тяжелых инфекций у детей в критическом состоянии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2023;20(2):44–53. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2022-20-2-44-53>

Pshenisnov KV, Aleksandrovich YuS, Krasnoselskiy KYu, Kaziakhmedov VA, Konev AI, Kozubov MU. Predictors of adverse outcome of severe infections in critically ill children. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2023;20(2):44–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2022-20-2-44-53>

15. Basu RK, Standage SW, Cvijanovich NZ, et al. Identification of candidate serum biomarkers for severe septic shock-associated kidney injury via microarray. *Crit Care*. 2011;15(6):R273. PMID: 22098946. PMCID: PMC3388679. <https://doi.org/10.1186/cc10554>

16. Raj S, Killinger JS, Gonzalez JA, Lopez L. Myocardial dysfunction in pediatric septic shock. *J Pediatr*. 2014;164(1):72–77. e2. PMID: 24144393. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.09.027>

17. Zhang Y, Khalid S, Jiang L. Diagnostic and predictive performance of biomarkers in patients with sepsis in an intensive care unit. *J Int Med Res*. 2019;47(1):44–58. PMID: 30477377. PMCID: PMC6384460. <https://doi.org/10.1177/0300060518793791>

18. Tiwari L, Kumar R, Baranwal AK. Fluid overload in general PICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(7):685. PMID: 26335122. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000467>

19. Трембач А.В., Бгане Н.М., Трембач И.А., Миронов П.И., Александрович Ю.С. Сравнительная оценка прогностической способности шкал органной дисфункции paediatric Sequential Organ Failure Assessment (pSOFA), paediatric logistic organ dysfunction 2 (PELOD 2) и оценочной системы Vasoactive-Inotropic Score (VIS) у детей с септическим шоком:

ретроспективное наблюдательное исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2024;(1):94–101. <https://doi.org/10.21320/1818-474x-2024-1-94-101>

Trembach AV, Bgane NM, Trembach IA, Mironov PI, Aleksandrovich YS. Comparative assessment of the prognostic ability of paediatric Sequential Organ Failure Assessment (pSOFA), paediatric logistic organ dysfunction 2 (PELOD 2) and Vasoactive-Inotropic Score (VIS) in children with septic shock: a retrospective observational study. *Annals of Critical Care*. 2024;(1):94–101. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474x-2024-1-94-101>

20. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0129305. PMID: 26237037. PMCID: PMC4523170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129305>

21. Ramaswamy KN, Singhi S, Jayashree M, Bansal A, Nallasamy K. Double-blind randomized clinical trial comparing dopamine and epinephrine in pediatric fluid-refractory hypotensive septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(11):e502–e512. PMID: 27673385. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000954>

Сведения об авторах

Трембач Антон Владимирович, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, Детская краевая клиническая больница; ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4968-5296>

Александрович Юрий Станиславович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии им. проф. В.И. Гордеева, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2131-4813>

Погорельчук Виктор Викторович, к. м. н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии им. проф. В.И. Гордеева, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3577-604X>

Бгане Нальбий Меджидович, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, Детская краевая клиническая больница; ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии, Кубанский государственный

медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3364-8009>

Трембач Илья Антонович, врач анестезиолог-реаниматолог, Детская краевая клиническая больница; ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7879-4793>

Сеничева Дарья Ярославовна, врач анестезиолог-реаниматолог, Детская краевая клиническая больница (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8140-3503>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Anton V. Trembach, Head of the Intensive Care Unit, Children's Regional Clinical Hospital; Assistant Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Transfusiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4968-5296>

Yurii S. Aleksandrovich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Department named after V.I. Gordeev, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2131-4813>

Viktor V. Pogorelchuk, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Department named after V.I. Gordeev, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3577-604X>

Nalbiy M. Bgane, Head of the Anesthesiology and Intensive Care Unit, Children's Regional Clinical Hospital; Assistant Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Transfusiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3364-8009>

Ilya A. Trembach, Anesthesiologist-Intensivist, Children's Regional Clinical Hospital; Assistant Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Transfusiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7879-4793>

Daria Ya. Senicheva, Anesthesiologist-Intensivist, Children's Regional Clinical Hospital (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8140-3503>

Conflict of interest: none declared.



Структурные особенности новых образцов многокомпонентных губчатых кровоостанавливающих средств

©В.А. Липатов¹, С.В. Лазаренко¹, Д.А. Северинов^{1*}, А.А. Денисов¹, Т.Н. Кудрявцева²,
А.В. Сычев², Т.К. Кулабухова¹

¹ Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

² Курский государственный университет, Курск, Россия

* Д.А. Северинов, Курский государственный медицинский университет, 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3,
dmitriy.severinov.93@mail.ru

Поступила в редакцию 11 февраля 2025 г. Исправлена 26 марта 2025 г. Принята к печати 1 апреля 2025 г.

Резюме

Введение: Остановка кровотечения из паренхиматозных органов брюшной полости в настоящее время остается актуальной проблемой абдоминальной хирургии. Эффективный гемостаз в современной операционной достигается посредством применения различных локальных кровоостанавливающих средств, зачастую представляющих собой многокомпонентную систему.

Цель: Исследовать структурные особенности новых образцов многокомпонентных губчатых кровоостанавливающих средств.

Материалы и методы: В качестве материалов исследования использовали образцы новых губчатых кровоостанавливающих средств (на основе морского коллагена, в разных соотношениях по массе с натриевой солью карбоксиметилцеллюлозы (15/85, 25/75, 50/50), разработанных коллективом авторов, в сравнении с используемыми в клинической практике МКС (всего 7 групп исследования). Все образцы изучались в проходящем свете с микрофотопротоколированием и последующей морфометрией. Растровая микроскопия проводилась на сканирующем электронном микроскопе. Измерялась толщина волокон (мкм), площадь пор (мм²).

Результаты: При оценке площади пор исследуемых образцов наиболее высокие значения выявлены в группе с использованием образцов, разработанных авторами (с наименьшим содержанием морского коллагена – 15%), что выше, чем в группах с уже внедренными в клиническую практику материалами (в 1,5 раза – в группах 4 и 7, в 2,7 раза – в группе 6). В случае исследования толщины волокон образцов обнаружено, что наибольшие значения данного показателя обнаружены в группе 3 (равное соотношение Na-КМЦ и морского коллагена).

Выводы: Оптимальным соотношением коллагена и Na-КМЦ в губчатых кровоостанавливающих средствах, по нашему мнению, является их равное количество, что приводит к достаточной пористости и оптимальной толщине волокон. Указанные особенности структуры образца показали его высокую эффективность в эксперименте на лабораторных животных.

Ключевые слова: травма печени, гемостатические губки, полимеры, эксперимент, кровотечение, коллаген

Цитировать: Липатов В.А., Лазаренко С.В., Северинов Д.А. и др. Структурные особенности новых образцов многокомпонентных губчатых кровоостанавливающих средств. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(2):72–77. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-72-77>

Structural Characteristics of Novel Composite Hemostatic Sponges

©Viacheslav A. Lipatov¹, Sergey V. Lazarenko¹, Dmitriy A. Severinov^{1*}, Artyom A. Denisov¹,
Tatyana N. Kudryavtseva², Alexander V. Sychev², Tatyana N. Kulabukhova¹

¹ Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

² Kursk State University, Kursk, Russian Federation

* Dmitriy A. Severinov, Kursk State Medical University, ulitsa K. Marksa 3, Kursk, 305041, Russian Federation,
dmitriy.severinov.93@mail.ru

Received: February 11, 2025. Received in revised form: March 26, 2025. Accepted: April 1, 2025.

Abstract

Introduction: Hemostasis in parenchymal organs remains an issue in abdominal surgery. Effective hemostasis in modern operating rooms is achieved by various local hemostatic agents, which are often composite.

Objective: To investigate structural characteristics of novel composite hemostatic sponges.

Materials and methods: We compared samples of novel hemostatic sponges (with different weight ratios [15:85, 25:75, and 50:50] of marine collagen to sodium carboxymethylcellulose [Na-CMC]) developed by our team with local hemostatic agents used in clinical



practice. There was a total of 7 study groups. All the samples were studied in transmitted light and underwent microphotography with subsequent morphometry. We performed scanning electron microscopy and measured fiber thickness (μm) and pore area (mm^2).

Results: The largest pore areas were found in the group of samples developed by our team (with the lowest content of marine collagen, 15%), which was higher than in groups with sponges already introduced into clinical practice (1.5 times higher compared with groups 4 and 7 and 2.7 times higher than in group 6). In terms of fiber thickness, the highest values were observed in group 3 (Na-CMC/marine collagen ratio of 50:50).

Conclusions: The optimal ratio of collagen/Na-CMC in hemostatic sponges is 50:50, resulting in sufficient porosity and fiber thickness. Owing to these structural characteristics the sample demonstrated its high efficacy in animal studies.

Keywords: liver injury, hemostatic sponges, polymers, experiment, hemorrhage, collagen

Cite this article as: Lipatov VA, Lazarenko SV, Severinov DA, et al. Structural characteristics of novel composite hemostatic sponges. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(2):72–77. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-72-77>

Введение

Остановка кровотечения при травме parenхиматозных органов как брюшной полости (печень, селезенка), так и забрюшинного пространства (почки) остается до конца нерешенной проблемой современной хирургии и урологии [1]. Травмы, которые приводят к развитию кровотечения, могут возникать в повседневной жизни, например, при дорожно-транспортных происшествиях, занятиях спортом, несчастных случаях на производстве, а также при ранениях, полученных на поле боя в ходе военных конфликтов [2]. При этом среди гражданского населения при травмах живота кровотечение примерно в 80% случаев является ведущей причиной смерти. По данным зарубежных авторов, за последние 150 лет смертность солдат на поле боя составила около 20%, из которых половина случаев обусловлена массивной кровопотерей [3]. Поэтому разработка новых методов, инструментов и материалов для остановки кровотечения является перспективным направлением биомедицинских исследований [4].

Современные тенденции эффективного гемостаза основываются на принципах минимальной инвазивной хирургии и консервативного ведения пациентов при стабильных показателях [5]. А в случаях, когда оперативное вмешательство необходимо, ключевым является максимальное сохранение органа и его функции путем аппликации местных кровоостанавливающих средств (МКС) [6]. Среди всей массы МКС изделия на основе целлюлозы представляют важный класс биосовместимых и резорбируемых средств, которые представляют особый интерес в виду ряда их позитивных характеристик, обусловленных, в первую очередь, основой МКС [7]. В последние десятилетия МКС на основе целлюлозы широко применяются в различных хирургических специальностях (травматология, урология, абдоминальная хирургия, гинекология и пр.) при остановке кровотечения [8]. Такие МКС успешно конкурируют также с давно известными изделиями на основе коллагена (такими, как Tachocomb) [9]. Однако наибольший интерес представляют многокомпонентные МКС, в состав которых входят разные полимеры. В связи с этим настоящее исследование посвящено изучению новых образцов МКС из натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (Na-KMЦ) и коллагена глубоководного кальмара.

Цель

Исследовать структурные особенности новых образцов многокомпонентных губчатых кровоостанавливающих средств.

Материалы и методы

В качестве материалов исследования использовали образцы новых губчатых полимерных кровоостанавливающих средств (ГПКС) («Губка кровоостанавливающая комбинированная», заявка на патент РФ № 2023123284 от 07.09.2023 г.), характеристика которых представлена ниже (табл. 1) (группы исследования), а также используемых в клинической практике кровоостанавливающих средств (группы сравнения).

Все образцы изучались в проходящем свете и при одинаковом во всех случаях боковом освещении с микрофотопротоколированием и последующей морфометрией. Растровая микроскопия проводилась на сканирующем электронном микроскопе (СЭМ) Quanta 650 FEG (FEI Company, США) со следующими параметрами: ускоряющее напряжение пучка (high voltage, HV) 6,0 kV, размер пучка – 3,0, изображения всех образцов были получены в режиме вторичных электронов (secondary electrons, SE). Было выполнено 70 исследований (по 10 в каждой группе) при каждом из указанных вариантов микроскопии. На полученных фотографиях образцов измеряли толщину волокон (мкм), площадь пор (mm^2).

Определяли такие показатели описательной статистики как медиана (Me), 25%-й и 75%-й квартили – [25; 75]. Ввиду небольших размеров выборки в экспериментальных группах исследования ($n < 30$) и отличающегося от нормального распределения признака при выполнении расчетов было принято решение об использовании в качестве основной методики определения уровня статистической значимости отличий непараметрического критерия Краскала-Уоллиса. При оценке существенности отличий считали допустимой для экспериментальных медико-биологических исследований ошибку 5% (уровень $p \leq 0,05$). Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, США).

Таблица 1
Характеристика исследуемых материалов и групп исследования
Table 1
Characteristics of the study materials and groups

№	Название	Производитель	Состав
1	Na-КМЦ + коллаген (85/15)	Лаборатория экспериментальной хирургии и онкологии НИИ ЭМ КГМУ, г. Курск, Россия ООО «АС РС», г. Калининград, Россия	3%-я суспензия коллагена глубоководного кальмара, 1%-й гель натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, Соотношение: коллаген/Na-КМЦ, равное в % масс. 15/85
2	Na-КМЦ + коллаген (75/25)		3%-я суспензия коллагена глубоководного кальмара, 1%-й гель натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, Соотношение: коллаген/Na-КМЦ, равное в % масс. 25/75
3	Na-КМЦ + коллаген (50/50)		3%-я суспензия коллагена глубоководного кальмара, 1%-й гель натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, Соотношение: коллаген/Na-КМЦ, равное в % масс. 50/50
4	Na-КМЦ		1%-й гель натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы
5	Губка коллагеновая гемостатическая (ГКГ)	ООО «Лужский завод «Белкозин», Россия	коллаген, нитрофура, борная кислота
6	Средство кровоостанавливающее Surgicel Fibrillar	Johnson & Johnson, США	семислойный гемостатический материал на нетканой основе окисленной и регенерированной целлюлозы
7	Tachocomb	Takeda, Австрия	коллаген из сухожилий лошади; рибофлавин; лиофилизированный фибриноген человека; тромбин; апротинин

Результаты и обсуждение

В большинстве случаев изученные образцы представляют собой пористую (губчатую) структуру, состоящую из хаотично распределенных волокон и воздушных микрополостей (рис. 1, 2). Некоторые образцы имеют тенденцию к формированию волокнистых тяжей. Средство кровоостанавливающее Surgicel Fibrillar представляет собой многослойную вязаную структуру, состоящую из полифиламентных волокон. Монолитная неравномерно бугристая поверхность пластины кровоостанавливающей Tachocomb имеет желтый цвет и хаотично распределенные поры, которые обнаруживаются уже при световой микроскопии, а коллагенсодержащий губчатый слой представляет собой мелковолоконистую структуру, состоящую из хаотично распределенных волокон.

При оценке площади пор исследуемых образцов наиболее высокие значения выявлены в группе 1 (разработанные авторами ГПКС с наименьшим содержанием морского коллагена – 15%), что в 1,5 выше, чем в группе 2 и в 2,7 раза выше, чем в группе 3, в 1,2 раза выше, чем в группе 4 и 7, в 1,3 раз выше, чем в группе 5 и в 2,7 раза выше, чем в группе 6 (табл. 2). В случае сравнения толщины волокон образцов обнаружено, что наибольшие значения данного показателя имеются в группе 3 (ГПКС на основе натриевой соли КМЦ в равном соотношении с коллагеном) – в 2 раз выше, чем в группе 1, в 2,6 раз выше, чем в группе 2, в 1,4 раза выше, чем в группе 4, и в 1,9 раз выше, чем в группе 5, в 2,3 раза выше, чем в группе 6 и в 2 раза выше, чем в группе 7.

Таблица 2
Структурные характеристики исследуемых образцов, Me[25;75]
Table 2
Structural characteristics of the study samples, Me[25; 75]

№	Название группы	Толщина волокон, мкм	Площадь пор, мм ²
1	Na-КМЦ + коллаген 15%	22,35 [18,58; 25,5]	1,22 [0,92; 1,56]
2	Na-КМЦ + коллаген 25%	16,6 [15,28; 18,88]	0,84 [0,79; 0,93]
3	Na-КМЦ + коллаген 50%	42,5 [34,25; 54,75]	0,45 [0,4; 0,57]
4	Na-КМЦ	31,5 [27,25; 37,45]	1,05 [0,83; 1,13]
5	ГКГ	22,7 [18,63; 26,8]	0,97 [0,81; 1,14]
6	Surgicel Fibrillar	18,6 [17,28; 23,08]	0,46 [0,28; 0,56]
7	Tachocomb	20,35 [19,55; 21,63]	0,98 [0,92; 1,03]

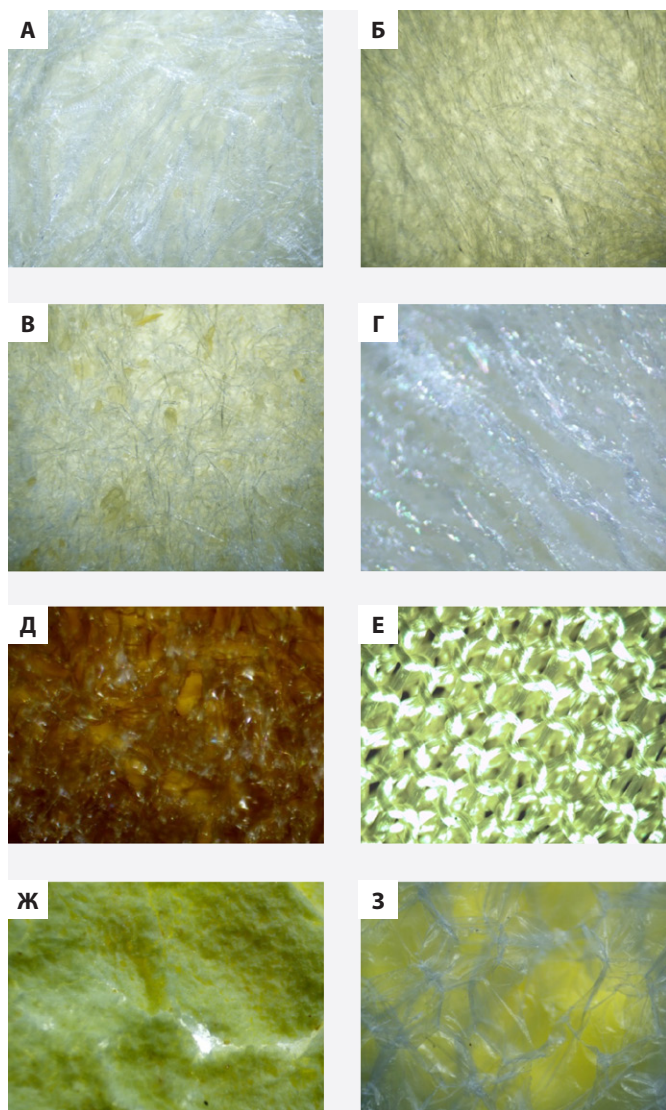


Рисунок 1. Результаты световой микроскопии исследуемых образцов; А – Na-КМЦ + collagen (85/15), Б – Na-КМЦ + collagen (75/25), В – Na-КМЦ + collagen (50/50), Г – Na-КМЦ, Д – ГКГ, Е – Surgicel Fibrillar; Ж, З – Tachocomb

Figure 1. Light microscopy findings; А, sodium carboxymethyl-cellulose (Na-CMC)+collagen (85:15); Б, Na-CMC+collagen (75:25); В, Na-CMC+collagen (50:50); Г, Na-CMC; Д, collagen hemostatic sponge; Е, Surgicel Fibrillar; Ж-З, Tachocomb

Согласно полученным в ходе исследования результатам можно сделать вывод о том, что увеличение количества коллагена в структуре образца ГПКС приводит к снижению его пористости (уменьшению площади пор) за счет увеличения толщины образующих их волокон. Но это положительно сказывается на кровоостанавливающих свойствах ГПКС (снижение объема кровопотери и времени кровотечения за счет увеличения впитывающей способности имплантата), что подтверждается результатами собственных исследований в остром эксперименте *in vivo* (при травме печени и селезенки) [10]. Учитывая вышеизложенное, можно утверждать о перспективности разработки подобных изделий ввиду их высокой эффективности,

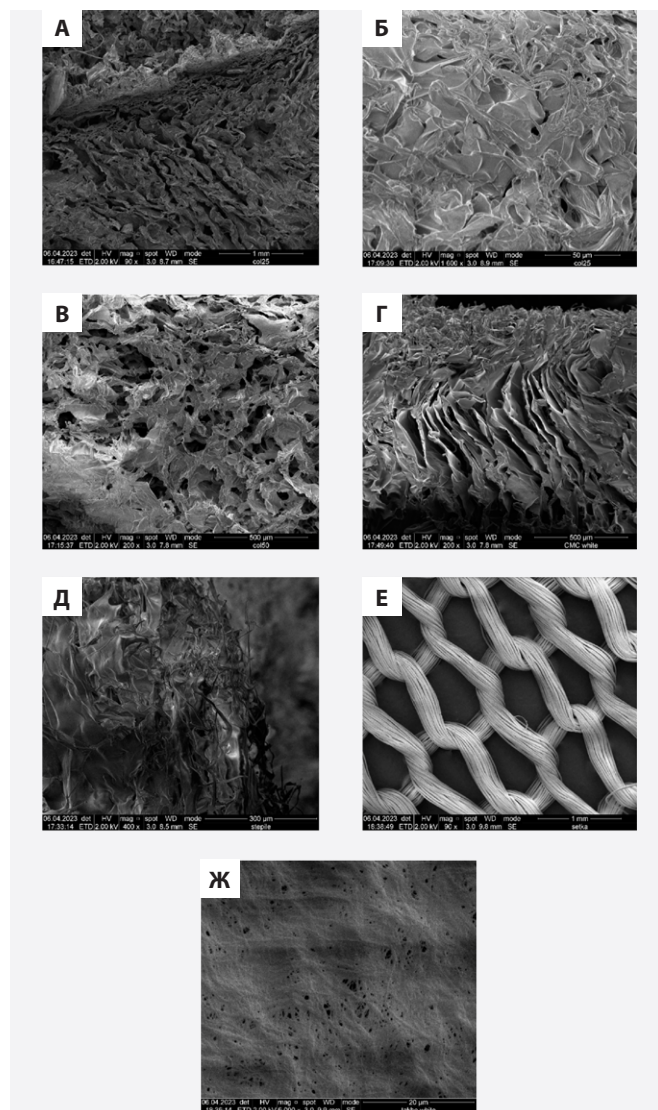


Рисунок 2. Результаты СЭМ исследуемых образцов; А – Na-КМЦ + collagen (85/15), Б – Na-КМЦ + collagen (75/25), В – Na-КМЦ + collagen (50/50), Г – Na-КМЦ, Д – ГКГ, Е – Surgicel Fibrillar; Ж – Tachocomb

Figure 2. Scanning electron microscopy findings; А, Na-CMC+collagen (85:15); Б, Na-CMC+collagen (75:25); В, Na-CMC+collagen (50:50); Г, Na-CMC; Д, collagen hemostatic sponge; Е, Surgicel Fibrillar; Ж, Tachocomb

которая достигается равным соотношением коллагена и Na-КМЦ при изготовлении ГПКС. При этом остановка кровотечения при использовании губчатых изделий включает два основных компонента: физический (за счет впитывающей способности ГПКС, которая зависит от его структуры: количества пор и волокон) и химический (основанный непосредственно на составе ГПКС) [11, 12]. Коллаген является одним из основных компонентов ГПКС, непосредственно влияющих на запуск каскада образования сгустка крови, что позволяет повысить эффективность изделия [13, 14].

Наш опыт использования в эксперименте изделий на основе Na-КМЦ для остановки кровотечения из паренхиматозных органов позволяет утверждать об их

высокой биологической инертности. Помимо этого, губчатые гемостатики на основе Na-КМЦ (полученные путем лиофильного высушивания), как правило, обладают высокой порозностью и быстро останавливают кровотечение за счет капиллярных свойств образца, которые увеличивают впитывающую способность жидкой части крови и концентрируют на поверхности образца ее форменные элементы [15, 16]. Однако, несмотря на то, что такие компоненты ГПКС, как коллаген и Na-КМЦ, достаточно изучены, ранее в литературе не были описаны варианты комбинированных изделий, которые бы включали все их позитивные свойства.

Заключение

Таким образом, дальнейшая разработка и тестирование ГПКС на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и морского коллагена представляется перспективным направлением современной имплантологии, абдоминальной хирургии. Разработанные авторами изделия представляют собой пористые губчатые композиции с различной степенью пористости и толщиной волокон, которые варьируют в зависимости от состава образца. При этом повышение концентрации коллагена в изделии увеличивает толщину его волокон и уменьшает площадь пор. Таким образом, оптимальным соотношением коллагена и Na-КМЦ в ГПКС, по нашему мнению, является их равное количество, тем самым достигается высокая гемостатическая активность за счет особенностей структуры и высокого содержания коллагена.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: В.А. Липатов, С.В. Лазаренко
Сбор, обработка и анализ материала: Д.А. Северинов, Т.К. Кулабухова, С.В. Лазаренко, Т.Н. Кудрявцева, А.В. Сычев, А.А. Денисов
Обзор литературы: А.В. Сычев, Т.К. Кулабухова
Написание текста: Д.А. Северинов, А.А. Денисов
Редактирование текста: В.А. Липатов, Т.Н. Кудрявцева
Утверждение окончательного варианта статьи: В.А. Липатов, Т.Н. Кудрявцева

Author contributions

Concept and design: Lipatov, Lazarenko
Acquisition, analysis, or interpretation of data: Severinov, Kulabukhova, Lazarenko, Kudryavtseva, Sychev, Denisov
Literature review: Sychev, Kulabukhova
Manuscript drafting: Severinov, Denisov
Manuscript revising: Lipatov, Kudryavtseva
Final approval of the version to be published: Lipatov, Kudryavtseva

Литература/References

1. Пархисенко Ю.А., Воронцов А.К., Воронцов К.Е., Безалтынних А.А. Анализ результатов хирургического лечения пациентов с травматическими повреждениями печени. *Перспективы науки и образования*. 2018;(1):245–250.
 Parkhisenko YuA, Vorontsov AK, Vorontsov KE, Bezaltynnykh AA. Analysis of the results of the surgical treatment of

patients with trauma of the liver. *Perspectives of Science & Education*. 2018;(1):245–250. (In Russ.).

2. Hwang S, Na BG, Kim M, Won DH. Rescue fibrin glue-infiltrating hemostasis combined with hepatorrhaphy to control intractable postoperative bleeding from the liver cut surface. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2021;25(4):517–522. PMID: 34845124. PMCID: PMC8639305. <https://doi.org/10.14701/ahbps.2021.25.4.517>

3. Herliana H, Yusuf HY, Laviana A, Wandawa G, Cahyan-to A. Characterization and analysis of chitosan-gelatin composite-based biomaterial effectivity as local hemostatic agent: a systematic review. *Polymers (Basel)*. 2023;15(3):575. PMID: 36771876. PMCID: PMC9920696. <https://doi.org/10.3390/polym15030575>

4. Липатов В.А., Циленко К.С., Денисов А.А., Кондакова П.Д. К вопросу изучения эффективности кровоостанавливающих средств местного действия в эксперименте in vivo. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;(2):34–39. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-2-34-39>

Lipatov VA, Tsilenko KS, Denisov AA, Kondakova PD. Studying the efficacy of local hemostatic agents in vivo. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;(2):34–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-2-34-39>

5. Chiara O, Cimbanassi S, Bellanova G, et al. A systematic review on the use of topical hemostats in trauma and emergency surgery. *BMC Surg*. 2018;18(1):68. PMID: 30157821. PMCID: PMC6116382. <https://doi.org/10.1186/s12893-018-0398-z>

6. Hickman DA, Pawlowski CL, Sekhon UDS, Marks J, Gupta AS. Biomaterials and advanced technologies for hemostatic management of bleeding. *Adv Mater*. 2018;30(4):10.1002/adma.201700859. PMID: 29164804. PMCID: PMC5831165. <https://doi.org/10.1002/adma.201700859>

7. Park YM, Seo HI, Kim JH, Yoon SP, Lee H, Lee MS. Clinical application of a new hemostatic material using mussel-inspired catecholamine hemostat: a pilot study. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2022;26(1):98–103. PMID: 34840145. PMCID: PMC8901974. <https://doi.org/10.14701/ahbps.21-077>

8. Huang H, Chen H, Wang X, et al. Degradable and bioadhesive alginate-based composites: an effective hemostatic agent. *ACS Biomater Sci Eng*. 2019;5(10):5498–5505. PMID: 33464069. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.9b01120>

9. Tompeck AJ, Gajdhar AUR, Dowling M, et al. A comprehensive review of topical hemostatic agents: the good, the bad, and the novel. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020;88(1):e1–e21. PMID: 31626024. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002508>

10. Липатов В.А., Лазаренко С.В., Северинов Д.А., Денисов А.А., Чупахин Е.Г., Анискина Е.Н. Сравнительный анализ эффективности новых образцов местных гемостатических средств. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2023;25(4):131–136. <https://doi.org/10.47183/mes.2023.063>

Lipatov VA, Lazarenko SV, Severinov DA, Denisov AA, Chupakhin EG, Aniskina EN. Comparative analysis of efficacy of the new local hemostatic agents. *Extreme Medicine*. 2023;25(4):131–136. (In Russ.). <https://doi.org/10.47183/mes.2023.063>

11. Simpson A, Shukla A, Brown AC. Biomaterials for hemostasis. *Annu Rev Biomed Eng*. 2022;24:111–135. PMID: 35231178. PMCID: PMC9177659. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-012521-101942>

12. Исмаилов Б.А., Садыков Р.А., Ким О.В. Гемостатический имплантат из производных целлюлозы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(9):56–61. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-169-9-56-61>

Ismailov BA, Sadykov RA, Kim OV. Hemostatic implant based on cellulose derivatives. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(9):56–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-169-9-56-61>

13. Липатов В.А., Лазаренко С.В., Северинов Д.А., Ушанов А.А. Исследование особенностей поверхности аппликационных гемостатических имплантов. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2019;12(4):261–265. <https://doi.org/10.18499/2070-478x-2019-12-4-261-265>

Lipatov VA, Lazarenko SV, Severinov DA, Ushanov AA. Study of the special features of the surface of application hemostatic implants. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2019;12(4):261–265. (In Russ.). <https://doi.org/10.18499/2070-478x-2019-12-4-261-265>

14. Легонькова О.А., Васильев В.Г., Асанова Л.Ю. Исследование эксплуатационных свойств полимерных перевязочных средств. *Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченко*. 2015;2(2):32–39. <https://doi.org/10.17650/2408-9613-2015-2-2-32-39>

Legon'kova OA, Vasil'ev VG, Asanova LYu. Investigation of polymeric wound dressings' operational properties. *Wounds and Wound Infections. The Prof. B.M. Kostyuchenok Journal*. 2015;2(2):32–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2408-9613-2015-2-2-32-39>

15. Lu X, Li X, Yu J, Ding B. Nanofibrous hemostatic materials: structural design, fabrication methods, and hemostatic mechanisms. *Acta Biomater*. 2022;154:49–62. PMID: 36265792. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.10.028>

16. Brown KGM, Solomon MJ. Topical haemostatic agents in surgery. *Br J Surg*. 2024;111(1):znad361. PMID: 38156466. PMID: PMC10771136. <https://doi.org/10.1093/bjs/znad361>

Сведения об авторах

Липатов Вячеслав Александрович, д. м. н., профессор, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, заведующий лабораторией экспериментальной хирургии и онкологии научно-исследовательского института экспериментальной медицины, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6121-7412>

Лазаренко Сергей Викторович, к. м. н., доцент кафедры урологии, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-7200-4508>

Северинов Дмитрий Андреевич, к. м. н., доцент кафедры детской хирургии и педиатрии Института непрерывного образования, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4460-1353>

Денисов Артем Александрович, ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5034-8580>

Кудрявцева Татьяна Николаевна, к. хим. н., доцент, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории органического синтеза, Курский государственный университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-1009-3004>

Сычев Александр Владимирович, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский центр физики конденсированного состояния, Курский государственный университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6116-6915>

Кулабухова Татьяна Константиновна, студент 6-го курса лечебного факультета, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0009-0003-8629-7334>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Author credentials

Viacheslav A. Lipatov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor at the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Head of the Laboratory of Experimental Surgery and Oncology, Scientific Research Institute of Experimental Medicine, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6121-7412>

Sergey V. Lazarenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Urology, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-7200-4508>

Dmitriy A. Severinov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pediatric Surgery and Pediatrics, Institute of Continuing Education, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4460-1353>

Artyom A. Denisov, Assistant Professor at the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5034-8580>

Tatyana N. Kudryavtseva, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Senior Researcher, Research Laboratory of Organic Synthesis, Kursk State University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1009-3004>

Alexander V. Sychev, Junior Researcher, Research Center for Condensed Matter Physics, Kursk State University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6116-6915>

Tatyana K. Kulabukhova, 6th Year Student, Faculty of Medicine, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0003-8629-7334>

Conflict of interest: none declared.



Современные технологии в лечении бронхиальных свищей

©И.С. Поляков^{1,2}, И.В. Гилевич^{1,2*}, В.Р. Чернованова^{1,2}, А.Л. Коваленко¹,
В.А. Порханов^{1,2}, В.Д. Паршин^{3,4}

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

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

* И.В. Гилевич, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, giliv@list.ru

Поступила в редакцию 2 марта 2025 г. Исправлена 26 марта 2025 г. Принята к печати 27 апреля 2025 г.

Резюме

Актуальность: Бронхиальные свищи (БС) являются опасным осложнением торакальных операций с высоким уровнем летальности. Длительное консервативное лечение БС не имеет высокой эффективности, а хирургические вмешательства могут привести к повторным осложнениям. Клеточная терапия, признанная безопасным и эффективным методом стимуляции процессов регенерации, применяется во многих областях медицины, но в торакальной хирургии опыт ее применения ограничен. **Цель исследования:** Оценить эффективность клеточного препарата, содержащего аутологичный лизат тромбоцитов и аллогенные фибробласты, для улучшения заживления БС и доказать безопасность его использования.

Материалы и методы: В исследование был включен 91 больной из торакальных отделений НИИ – ККБ № 1, пациенты были разделены на 2 группы: стандартная терапия (34 пациента) и клеточная терапия (57 пациентов).

Результаты: В группе с применением клеточной терапии заживление бронхиальных свищей отмечено у 93% пациентов (без летальных исходов), в контрольной группе заживление свищей наступило только у половины пациентов, из них – у 59% после повторной операции, а общая летальность составила 35,3%. На протяжении всего периода наблюдения отмечалось отсутствие прогрессирования онкологического процесса у 47,4% пациентов основной группы и 20,6% – контрольной, что подтверждает безопасность и отсутствие онкогенности клеточного препарата.

Выводы: Описанные результаты свидетельствуют об эффективности клеточного препарата в регенерации тканей по сравнению с контрольной группой. Полученные данные о безопасности и эффективности могут стать основой для будущих масштабных исследований с целью улучшения клинических результатов лечения.

Ключевые слова: бронхиальный свищ, клеточная терапия, аллогенные фибробласты, лизат тромбоцитов

Цитировать: Поляков И.С., Гилевич И.В., Чернованова В.Р., Коваленко А.Л., Порханов В.А., Паршин В.Д. Современные технологии в лечении бронхиальных свищей. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(2):78–86. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-78-86>

Modern Treatments of Bronchial Fistulas

©Igor S. Polyakov^{1,2}, Irina V. Gilevich^{1,2*}, Valentina R. Chernovanova^{1,2}, Alexey L. Kovalenko¹,
Vladimir A. Porhanov^{1,2}, Vladimir D. Parshin^{3,4}

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

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

³ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

* Irina V. Gilevich, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, ulitsa 1 Maya 167, Krasnodar, 350086, Russian Federation, giliv@list.ru

Received: March 2, 2025. Received in revised form: March 26, 2025. Accepted: April 27, 2025.

Abstract

Background: Bronchial fistulas (BF) are a dangerous complication of thoracic surgery accompanied with a high mortality rate. Long-term conservative treatment of BF is ineffective, and surgery can lead to repeated complications. Although cell therapy is considered a safe and effective method for stimulating regeneration and has found its use in many fields of medicine, its application in thoracic surgery is limited.



Objective: To evaluate effectiveness of a cell product (autologous platelet lysate+allogeneic fibroblasts) in enhancing BF healing and to prove its safety.

Materials and methods: Our study included 91 patients from thoracic units of the Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation) who were divided into 2 groups: standard therapy (34 patients) and cell therapy (57 patients).

Results: In the group receiving cell therapy, BFs healed in 93% of the patients, with no death cases. In the control group, BFs healed only in 50% of the patients (59% of them, after reoperation), and the overall mortality was 35.3%. During the follow-up, no cancer progression was observed in 47.4% of the main group patients and 20.6% of the controls, proving safety of the cell product and absence of an oncogenic effect.

Conclusions: Our findings indicate that the cell product is effective in tissue regeneration compared with the standard therapy. The data on its safety and effectiveness can lay the foundation for future large-scale studies to improve clinical treatment outcomes.

Keywords: bronchial fistula, cell therapy, allogeneic fibroblasts, platelet lysate

Cite this article as: Polyakov IS, Gilevich IV, Chernovanova VR, Kovalenko AL, Porhanov VA, Parshin VD. Modern treatments of bronchial fistulas. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(2):78–86. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-78-86>

Введение

Бронхиальные свищи (БС) являются грозным осложнением после открытых торакальных операций, в частности, пневмонэктомий, с высоким уровнем летальности [1]. Среди факторов, предрасполагающих к развитию БС, выделяют оперативные, такие как метод ушивания культи бронха, чрезмерная диссекция лимфатических узлов, наличие остаточной опухоли в культе бронха, длина культи бронха и пневмонэктомия; и неоперативные – возраст, наличие алиментарной недостаточности, гипоальбуминемии, проведенная неоадьювантная химиотерапия (ХТ), лучевая терапия (ЛТ) или то и другое, а также сопутствующие заболевания: сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); длительная искусственная вентиляция легких, туберкулез в анамнезе, предоперационные респираторные инфекции [1–3]. Несмотря на то что на сегодняшний день удалось снизить количество случаев несостоятельности культи бронха с 28 до 3–4% (по данным нашего центра – 2,4%), последствия данного осложнения могут быть серьезными – развитие эмпиемы плевры, требующей повторного хирургического вмешательства, или пневмония единственного легкого [4]. Летальность варьируется в широком диапазоне – от 12,5 до 71,2% [4].

Основными патогенетическими механизмами развития БС являются нарушение местного кровоснабжения и ишемический некроз бронхиальной стенки. Известные на сегодняшний день методы хирургического лечения БС имеют высокие риски осложнений и низкую эффективность [4], а малоинвазивные эндоскопические техники введения в дефект культи фибринового клея, окклюдеров, заглушек и других веществ подходят для пациентов с размерами БС менее 5 мм [5]. В случаях существования более крупных свищей вероятность их закрытия остается низкой [6].

В последние годы особое внимание уделяется клеточной терапии, направленной на стимуляцию процессов регенерации тканей, включая неоангиогенез, что может стать перспективным направлением в лечении БС [4].

Материалы и методы

Клинические данные

Ограниченное клиническое одноцентровое исследование с элементами проспективного описательного анализа было выполнено в соответствии с протоколом, одобренным локальным этическим комитетом (протокол заседания №113 от 28.03.2019 г.) и принятыми нормативными документами Российской Федерации.

В исследование был включен 91 пациент торакальных отделений НИИ – ККБ № 1. Больные были распределены на 2 группы: основная группа – пациенты с БС, пролеченные с помощью клеточной терапии, контрольная группа – пациенты с БС, пролеченные по стандартной терапии.

Критерии включения в группу для лечения БС: возраст 18–80 лет; мужской и женский пол; БС любой давности, любого размера, включая полную несостоятельность культи бронха; пациенты, прошедшие стандартную терапию БС без эффекта; больные с несостоятельностью трахеобронхиальных анастомозов, бронхо-бронхиальных анастомозов; наличие оформленного информированного согласия; отсутствие диагностированного психического заболевания.

Критерии невключения: здоровые волонтеры, пациенты с пищеводными, трахеопищеводными свищами; пациенты с активным инфекционным процессом, вызванным гемотрансмиссивной инфекцией; наличие злокачественного заболевания крови; прогрессирование онкологического процесса; индивидуальная непереносимость компонентов препарата; терминальные состояния пациентов; беременность, кормление грудью; пациенты, подписавшие отказ от проведения манипуляции.

Приготовление компонентов клеточного препарата

Клеточный препарат состоял из 2-х компонентов: аутологичного лизата тромбоцитов и аллогенных фибробластов. Все работы по получению компонентов клеточного препарата были выполнены в лаборатории на территории комплекса чистых помещений.

Приготовление аутологичного лизата тромбоцитов

В день выявления БС после принятия решения о включении пациента в протокол исследования производили забор периферической крови для приготовления аутологичного лизата тромбоцитов. Первый этап состоял из получения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами (ОбТП). Для этого пробирку с кровью центрифугировали 2 раза в разных режимах: 15 мин – 2000 об/мин, затем 10 мин – 3500 об/мин. После последнего центрифугирования из ОбТП отбирали аликвоты для исследований: общеклинический анализ крови и микробиологическую контаминацию. Готовую пробирку помещали в морозильную камеру при температуре 80 °С, после ОбТП размораживали при t 37 °С для получения лизата тромбоцитов (2-й этап), аликвотировали по 2 мл и хранили при t –20 °С. В день манипуляции аликвоту быстро размораживали при t 37 °С, упаковывали в стерильную упаковку.

Приготовление аллогенных дермальных фибробластов

В лаборатории в день введения препарата готовили взвесь полученных из биобанка аллогенных фибробластов, к которым прилагался паспорт культуры. Донорские аллофибробласты получали с помощью метода культивирования и хранили в криовиалах в количестве 2×10^6 /мл при температуре –176 °С в условиях криохранилища. Перед применением 3 криовиалы размораживали при t 37° С в водяной бане. Размороженную взвесь отмывали от криопротектора, ресуспендировали в 0,9%-м физиологическом растворе NaCl. Готовую взвесь фибробластов объемом 2 мл в пробирке упаковывали в стерильную упаковку и вместе с первым компонентом передавали для использования в отделение.

Введение клеточного препарата при бронхиальном свище

Клеточный препарат использовали для введения во время фибробронхоскопии после подготовки пациента. Через канал бронхоскопа с помощью бронхоскопического инъектора в подслизистый слой вводили компоненты, предварительно смешанные в шприце, который подсоединяли к инъектору [5]. Процедуру введения выполняли максимально пятикратно на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 9-й день лечения.

Статистический анализ

Для статистической обработки данных использовали как параметрические, так и непараметрические критерии и осуществляли с использованием программного обеспечения GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., США). Значения достоверности различия выражались в виде « p », где $p < 0,05$ считалось статистически достоверным.

Результаты

Всего в исследование был включен 91 человек с диагностированным БС, из них 57 пациентам выполнен курс эндоскопического введения клеточного препарата (основная группа). В группу контроля было включено 34 человека. Основные характеристики пациентов представлены в таблице. В обеих группах основную часть составляли пациенты мужского пола, средний возраст для каждой группы был также сопоставим, различий между группами не было, $p > 0,05$. 50% участников опытной (47%; $n=27$) и контрольной (44,1%; $n=15$) групп находились в возрастной категории от 61 до 70 лет (табл.).

Из 57 человек основной группы 46 пациентов (81%) имели сопутствующие заболевания, при этом в группе контроля 23 пациента (68%) также имели коморбидный фон (табл.). Наиболее часто встречалась патология сердечно-сосудистой системы (ИБС, ОНМК, ТЭЛА), заболевания периферических сосудов – 52,6% (30 человек) в основной группе и 47% (16 человек) в контрольной. В дооперационном периоде в основной группе у одного пациента был проведен курс химиотерапии, еще у одного – радиотерапии, у 3-х пациентов наблюдалось кровохарканье. В контрольной группе химиотерапия проводилась у одного пациента, еще у одного пациента было кровохарканье.

Основным заболеванием, по поводу которой выполнено первичное оперативное вмешательство, был рак легкого: в основной группе – 52 случая (91%), в группе контроля – 32 случая (94%). При этом в группе с применением клеточной терапией 16 человек (30,8%) имели опухоль Т2, 23 человека (44,2%) – опухоль Т3, и Т4 – 9 человек (17,3%); в контрольной группе – опухоль Т2 (52,9%, $n=18$). При оценке региональных лимфатических узлов у 23 человек (44,2%) из основной группы и у 21 человека (61,8%) контрольной группы не было выявлено метастазов (N0). Также не было выявлено отдаленных метастазов (M0) у 51 участника (98%) основной группы и у 30 человек (88,2%) из группы контроля. При анализе основной группы было выявлено, что большая часть пациентов имели стадию II – 18 больных (31,6%) и стадию III – 24 человека (42%), в то время как в группе контроля были диагностированы начальные стадии рака (I стадия – 31%, $n=10$; II стадия – 34%, $n=11$). 6 человек (19%) имели стадию III, а IV стадия зарегистрирована у 5 человек (16%). Тем не менее, в целом группы оказались сопоставимы по стадиям онкологического процесса. При морфологической верификации опухоли в большинстве случаев как в основной (61%, $n=35$), так и в контрольной (63%, $n=20$) группах был диагностирован плоскоклеточный рак, $p > 0,05$ (табл.).

Оперативные вмешательства выполнены в основной группе у 29 человек (51%) с правой стороны, у 28 (49%) – с левой. Аналогично в группе контроля

Таблица
Сравнительная характеристика обеих групп
Table
Comparative analysis of both groups

Показатели	Количество человек в основной группе, n	Количество человек в контрольной группе, n	p
Возраст	61,2±8,6	61,9±11	>0,05
Пол			
мужчины	51	33	>0,05
женщины	6	1	>0,05
Коморбидный фон			
Да	46 (80,7%)	23 (67,6%)	>0,05
Нет	11 (19,3%)	11 (32,4%)	
Основное заболевание			
Онкология	52 (91%)	32 (94%)	>0,05
Туберкулез	2 (3,5%)	1 (2,9%)	
Прочие	3 (5,5%)	1 (2,9%)	
Стадия онкологического заболевания	52 чел. = 100%	32 чел. = 100%	>0,05
I	9 (17,3%)	10 (31%)	
II	18 (34,6%)	11 (34%)	
III	24 (46,2%)	6 (19%)	
IV	1 (1,9%)	5 (16%)	
Морфологический диагноз	52 чел. = 100%	32 чел. = 100%	>0,05
плоскоклеточный	35 (67%)	20 (62,5%)	
аденокарцинома	14 (27%)	10 (31,25%)	
другие	3 (5,8%)	2 (6,25%)	
Оперированная сторона			
Правая	29 (51%)	18 (53%)	>0,05
Левая	28 (49%)	16 (47%)	
Хирургическое вмешательство			
Пневмонэктомия	40 (70%)	14 (41%)	<0,05
Лобэктомия	17 (30%)	20 (59%)	
Особенности в послеоперационном периоде	48 = 100%	20 = 100%	<0,05
Остаточная плевральная полость	6 (12%)	2 (10%)	
Первичная эмпиема с последующим БС	9 (19%)	1 (5%)	
Пневмония	6 (13%)	6 (30%)	
Лихорадка	4 (8%)	–	
Гемоторакс	–	2 (10%)	
Пневмоторакс	6 (13%)	–	
Ишемия культи	13 (27%)	2 (10%)	
Нагноение п/о раны	3 (6%)	6 (30%)	
Другое	1 (2%)	1 (5%)	

Прим.: БС – бронхиальный свищ, п/о – послеоперационный

Note: БС, bronchial fistula; п/о, postoperative

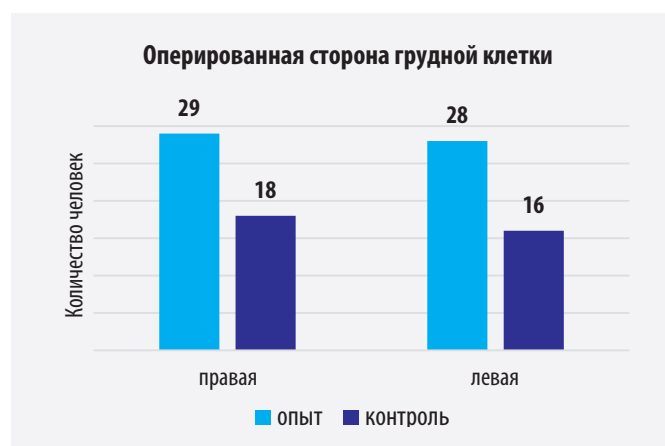


Рисунок 1. Диаграмма распределения пациентов по группам, в зависимости от оперируемой стороны
Figure 1. Distribution of patients, depending on the operated side

у 18 человек (53%) – справа, у 16 человек (47%) – слева, $p > 0,05$ (рис. 1).

В основной группе пневмонэктомия с лимфодиссекцией была выполнена у 29 человек (51%), в контрольной группе самыми распространенными операциями были пневмонэктомия с лимфодиссекцией (41%, $n=14$) и верхняя лобэктомия с лимфодиссекцией (59%, $n=20$), $p < 0,05$. Для ушивания культи бронха в основной группе чаще всего использовались аппаратные швы (71%), а именно эшелон (22%) и ушивание бронха (31%). Отдельные швы на культи бронха были использованы в 12 случаях (22%), сочетание обвивного шва на мембранозную часть и отдельного шва на хрящевую ткань были применены в 4-х случаях (7%). Укрепление культи бронха было использовано в 12 случаях (22%), в качестве укрепляющего материала применяли: лоскут плевры, перикарда, диафрагмы или межреберной мышцы. Наиболее часто был использован лоскут перикарда – в 9 случаях

(16%). В группе контроля чаще всего использовался аппаратный шов (71%), в частности, эшелон (42%). Отдельные швы на культи бронха были использованы в 6 случаях (19,3%).

В основной группе в раннем послеоперационном периоде у 84% (48 больных) были выявлены осложнения, среди которых ишемия культи – в 27% случаев ($n=13$) и первичная эмпиема с последующим БС – в 19% случаев ($n=9$). При этом в контрольной группе послеоперационные осложнения были выявлены у 58,8% больных (20 больных), среди которых пневмония встречалась в 30% случаев ($n=6$) и нагноение послеоперационной раны – в 30% ($n=6$) (табл.).

В основной группе в 35% ($n=20$) наблюдений БС был диагностирован на 8–14-е сут. после операции, в 32% ($n=18$) случаях БС был выявлен через 4–7 сут. (рис. 2А), а в контрольной группе в 41% ($n=14$) наблюдений БС был диагностирован на 8–14-е сут., в 23,5% ($n=8$) – через 15–30 сут. (рис. 2Б).

Диаметры дефектов у пациентов в основной группе были следующие: у 20 пациентов (35%) диаметр дефекта составил 2–5 мм, у 18 человек (31,6%) диаметр свища был 5–10 мм, БС более 10 мм были диагностированы у 9 человек (17,3%). В 12 случаях (23%) из 52 были выявлены множественные дефекты. Правый и левый главные бронхи оказались наиболее частым местом образования свища – 29,8% ($n=17$) и 42,1% ($n=24$) соответственно. В группе контроля больше, чем у половины пациентов (52,7%, $n=19$) диаметр дефекта превышал 10 мм. Правый (29,4%, $n=10$) и левый (23,6%, $n=8$) главные бронхи также были наиболее частой локализацией.

Дренирование плевральной полости, как метод экстренного лечения, проводилось пациентам обеих групп. 12 пациентам (35,3%) из группы контроля было проведено повторное хирургическое вмешательство для устранения БС, и в большинстве случаев

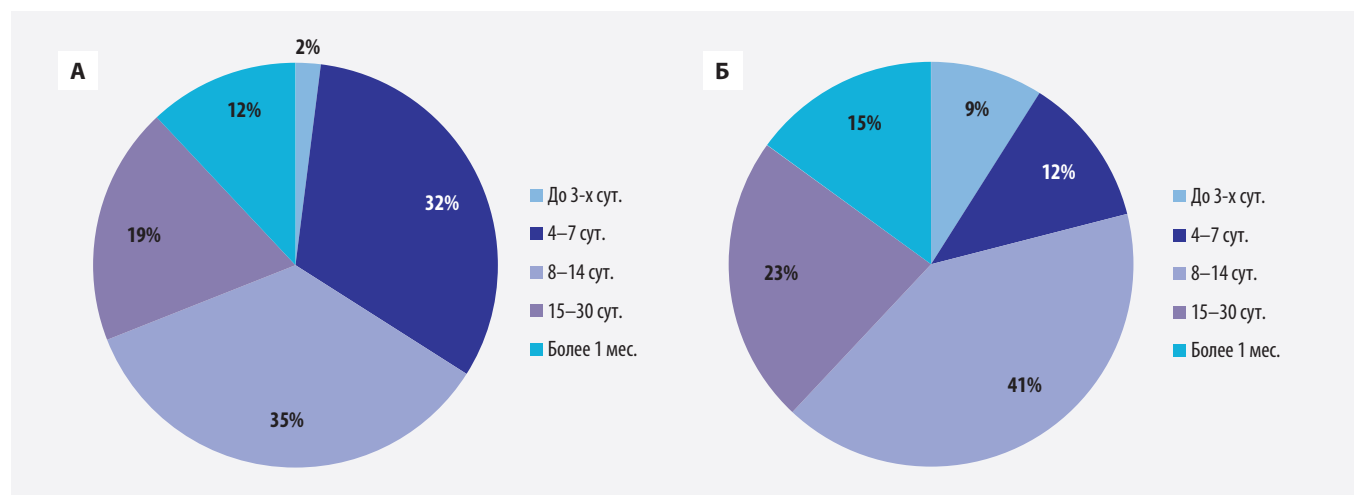


Рисунок 2. Круговые диаграммы времени возникновения БС: А) основная группа; Б) контрольная группа
Figure 2. Bronchial fistula onset: A, main group; B, control group

(72,7%) операцией выбора стало доудаление легкого по типу пневмонэктомии.

В основной группе всем больным клеточная терапия проводилась после выявления БС в течение 1–2-х дней, среднее количество введений составило 3,8. В этой группе только одному пациенту дополнительно было проведено ушивание дефекта через торако-томный доступ.

В основной группе заживление БС наступило у 53 человек (93%), из которых у 15 (28%) – на 4–7-е сут. от начала клеточной терапии, у 8 человек (15%) – в течение 2-х недель, через месяц отсутствовали признаки БС еще у 8 человек (15%), а более, чем через 1 месяц – у 22 человек (42%) (рис. 3А). У оставшихся 4-х больных клеточная терапия не вызвала должного эффекта. Все пациенты с незажившим свищем находились под наблюдением и им было показано длительное дренаженосительство. Из 57 человек не было зарегистрировано ни одного случая летальности.

В контрольной группе из 34 пациентов лечебная тактика была эффективна в 17 случаях (50%), при этом в 10 случаях были выполнены оперативные вмешательства для устранения БС. У 7 человек повторная операция была выполнена в течение 3-х сут. после выявления, у 2-х человек – на 4–7-е сут., еще у одного – в период от 15 до 30 дней (рис. 3Б). В дальнейшем у этих больных рецидивов БС не наблюдалось, однако было зафиксировано 2 летальных исхода: у одного пациента вследствие церебральной недостаточности, возникшей после инсульта, у другого пациента диагностирована деструктивная пневмония, повлекшая за собой сепсис и полиорганную недостаточность. У 2-х пациентов также были выполнены оперативные вмешательства по типу «доудаления» легкого, однако у одного больного в послеоперационном периоде развился новый БС с последующим летальным исходом.

Среди пациентов контрольной группы, которым не проводилась повторная операция (22 человека), зарегистрировано 9 летальных исходов, а также 7 случаев самостоятельного закрытия свища (в одном случае – на 4–7-е сут., в 3-х случаях – на 8–14-е сут., еще в одном случае – на 15–30-е сут., у 2-х человек – спустя 2–3 месяца (рис. 3Б). Остальные 6 человек были выписаны с незажившими свищами на длительном дренаженосительстве.

В результате в группе контроля заживление БС произошло у 17 человек (50%), среди которых 7 случаев самостоятельного закрытия свища и 10 случаев ввиду повторной операции. У другой половины (50%, n=17) заживления дефекта не произошло. Зарегистрировано 2 рецидива, 12 летальных исходов (35,3%), среди которых 2 случая закрывшихся БС.

Отдаленные результаты с целью оценки течения основного заболевания пациентов наблюдали более 6 мес. (до 5 лет). В течение 6 мес. после операции прогрессирование опухолевого процесса в основной группе отмечалось у 3-х человек (5,3%) и у 3-х человек (8,8%) контрольной группы. Через 6 мес. прогрессирование отмечено у 11 больных (19,3%) основной группы и у 5 пациентов (14,7%) группы контроля. В основной группе из 57 больных у 27 (47,4%) отсутствовало прогрессирование в течение всего срока наблюдения, и в контрольной группе у 7 пациентов (20,6%) из 34 человек прогрессирование также не подтвердилось. Данных еще по 16 пациентам из обеих групп не было получено, так как на контрольные осмотры пациенты не явились.

Обсуждение

Бронхиальные свищи – одно из наиболее серьезных осложнений после торакальных операций, встречаются с частотой 1,5–20% [1, 2], по данным нашего центра – 2,4% [4]. Среднее время появления БС после операции

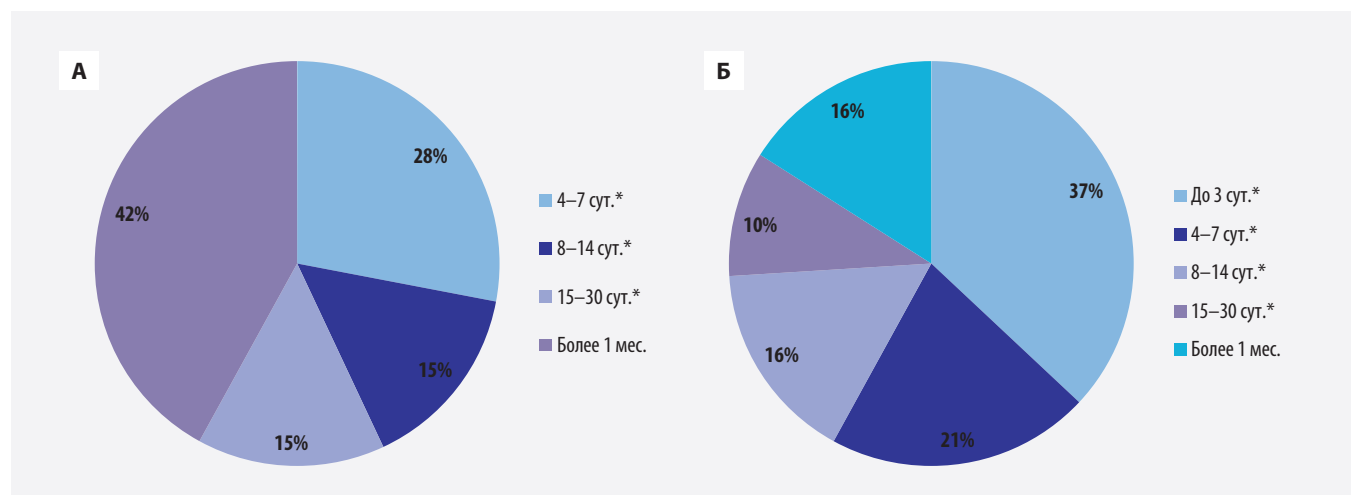


Рисунок 3. Время заживления БС. А) основная группа; Б) контрольная группа
Figure 3. Bronchial fistula healing time. A, main group; B, control group

составляет примерно 20 дней [7]. Риск развития БС возрастает у пациентов с ХОБЛ, у больных с онкологическими заболеваниями на неоадьювантной химио- и радиотерапии, при наличии пневмонии, остаточной опухоли, сахарном диабете и других состояниях. Технические аспекты, такие как выбранная методика ушивания бронхов и укрепления культи, также влияют на вероятность возникновения БС [2–4]. Существующие консервативные методы лечения БС малорезультативны и продолжительны, хирургические – рискованны и сопряжены с высокой летальностью (до 71%), а успех малоинвазивных эндоскопических техник зависит от размера дефекта [5, 6].

Клеточная терапия с применением аутологичных клеток, включая мезенхимальные стволовые клетки костного мозга (МСК) и дермальные фибробласты, демонстрирует потенциал в улучшении регенерации тканей. По данным литературы, МСК, вводимые локально в культю бронха, мигрируют к бронхиальной стенке, способствуют заживлению, уменьшению спаек и воспаления [8, 9]. Культивированные фибробласты стимулируют регенерацию за счет продукции иммунологически активных факторов [10]. Помимо этого, в исследовании М. Vitacolonna и соавт. (2017) показано, что трансплантированные фибробласты локально участвуют в заживлении ран бронхиального анастомоза, мигрируя из матрикса в ткань бронха и продолжая пролиферировать локально [11]. С применением ОБТП также доказано положительное влияние на процессы заживления, когда происходит уменьшение воспаления, улучшение регенерации тканей и ускорение эпителизации [12, 13]. В исследовании S.P. Riosco и соавт. (2015) на основе клинического случая применения ОБТП для заживления дефектов трахеи продемонстрирована эффективность и безопасность метода [14].

Аналогичные успешные результаты получены с использованием МСК, других клеточных культур, ОБТП и матрикса, засеянного клетками [6, 7, 15, 16, 19], однако в ряде случаев, особенно, у пожилых пациентов и пациентов с тяжелым коморбидным фоном, применение аутологичных клеток затруднено ввиду получения недостаточного количества клеточного материала и риска трансформации клеток при онкологии [5]. Применение аллогенных фибробластов является альтернативным подходом, способствующим заживлению ран путем миграции и пролиферации клеток-хозяев, тем самым ускоряя эпителизацию и формирование грануляций [17, 18].

В нашем исследовании участникам основной группы (57 человек) вводили клеточный продукт, состоящий из взвеси аутологичного лизата тромбоцитов и аллогенных дермальных фибробластов. Контролировалось содержание тромбоцитов в крови и ОБТП (не менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$) и проводился бактериологический

контроль. Фибробласты культивировались в стерильных условиях в соответствии с ГОСТом и стандартами GMP. Для оценки безопасности полученной культуры клеток проводилось исследование на стерильность, культура морфологически соответствовала дермальным фибробластам с жизнеспособностью не ниже 80%, иммунофенотип соответствовал мезенхимному происхождению, была исключена туморогенность и мутагенность до начала применения. Также проводились общеклинические исследования для оценки безопасности на организм пациента.

Настоящее исследование включало 91 человека, среди которых превалировал мужской пол – 92,3%, средний возраст больных составил $61,5 \pm 9,6$ лет, а основной нозологией был рак легкого (92,3%). Распределение по стадиям онкологического процесса было неоднородным, свищ развивался на любой стадии. При морфологической верификации опухоли в большинстве случаев был диагностирован плоскоклеточный рак (60,4%, $n=55$). Помимо этого, 76% пациентов (69 человек) имели коморбидный фон, чаще всего, патологию сердечно-сосудистой системы. Наиболее распространенным вариантом операции была пневмонэктомия с лимфодиссекцией – 46,2% случаев (42 человека из 91).

В литературе описано, что БС развивается чаще после правосторонней пневмонэктомии [3]. В нашем исследовании были получены иные данные, локализацию БС наблюдали как с правой, так и с левой стороны. Для ушивания культи бронха чаще всего использовался аппаратный шов (67%, $n=61$). Пациенты были разделены на 2 группы – основную, с применением клеточной терапии (57 человек), и контрольную (34 человека), среднее время выявления свища в которой составило 19 дней после первичной операции. Размеры БС варьировали от 1 до 10 мм и более, включая полную несостоятельность культи бронха. Наиболее частой локализацией свища были правый и левый главные бронхи.

По результатам исследования, в основной группе БС закрылся у 93% пациентов (53 человека), у 28% (15 человек) из которых на 4–7-е сут., у 15% (8 человек) – через 2 недели, у 49% (26 человек) – через 12 мес. (рис. 4). В контрольной группе свищ закрылся у 17 человек (50%), из которых у 7 самостоятельно и у 10 благодаря повторной операции. В основной группе не было зарегистрировано летальных исходов в течение 3 мес. после первичной операции, в то время как в контрольной – 12 случаев летальности (35,3%), среди которых 2 случая закрывшихся БС.

В обеих группах прогрессирование онкологического процесса наблюдалось в основном через 6 мес. и более, без различий между группами и в соответствии с общепринятыми данными по раку легкого.

Таким образом, полученные данные указывают на эффективность клеточной терапии бронхиальных свищей разных размеров и локализации, немаловажным аспектом является изучение безопасности терапии, которая демонстрирует отсутствие увеличения риска прогрессирования онкологического процесса.

Ограничениями исследования стали факты отсутствия данных о 16 пациентах из обеих групп, так как на контрольные осмотры больные не являлись, в связи с чем выбыли из наблюдения.

Выводы

Результаты нашего исследования свидетельствуют о перспективах использования клеточных технологий для лечения бронхоплевральных свищей. Несмотря на недостаточное количество работ, посвященных применению этих технологий в торакальной хирургии, а также на их ограниченность, обусловленную описанием единичных клинических случаев, интерес к данному направлению продолжает расти. Полученные данные о безопасности и эффективности послужат основой для разработки более масштабных проектов, направленных на применение инновационных методов клеточной терапии с целью дальнейшего повышения клинических результатов.

Вклад авторов

Разработка концепции: И.С. Поляков, В.А. Порханов, В.Д. Паршин

Сбор, анализ и интерпретация данных: И.В. Гилевич, В.Р. Чернованова, А.Л. Коваленко

Подготовка и редактирование текста: И.С. Поляков, И.В. Гилевич, В.Р. Чернованова

Визуализация: А.Л. Коваленко, И.В. Гилевич

Ресурсное обеспечение исследования: А.Л. Коваленко, И.С. Поляков, В.А. Порханов, И.В. Гилевич

Утверждение окончательного варианта статьи:

И.С. Поляков, В.А. Порханов, В.Д. Паршин

Author contributions

Conceptualization: Polyakov, Porhanov, Parshin

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Gilevich, Chernovanova, Kovalenko

Manuscript drafting and revising: Polyakov, Gilevich, Chernovanova

Visualization: Kovalenko, Gilevich

Resources: Kovalenko, Polyakov, Porhanov, Gilevich

Final approval of the version to be published: Polyakov, Porhanov, Parshin

Литература/References

1. Gursoy S, Yazgan S, Ucvet A, et al. Postpneumectomy bronchopleural fistula in non-small cell lung cancer patients: incidence, survival, mortality, and treatment analysis. *Surg Today*. 2018;48(7):695–702. PMID: 29516277. <https://doi.org/10.1007/s00595-018-1648-5>
2. Ceylan KC, Bathian G, Kaya ŞÖ. Novel method for bronchial stump coverage for prevents postpneumectomy bronchopleural fistula: pedicled thymopericardial fat flap. *J Cardiothorac*

Surg. 2022;17(1):286. PMID: 36369041. PMCID: PMC9652921. <https://doi.org/10.1186/s13019-022-02032-0>

3. Mammana M, Marulli G, Zuin A, et al. Postpneumectomy bronchopleural fistula: analysis of risk factors and the role of bronchial stump coverage. *Surg Today*. 2020;50(2):114–122. PMID: 31493198. <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01871-0>

4. Поляков И.С., Порханов В.А., Коваленко А.Л., Поталова В.Р. Клеточная терапия свищей верхних дыхательных путей. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;8(3):105–113. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-105-113>

Polyakov IS, Porhanov VA, Kovalenko AL, Potapova VR. Cell therapy for upper respiratory tract fistulas. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;8(3):105–113. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-105-113>

5. Порханов В.А., Поляков И.С., Коваленко А.Л. и др., авторы; ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Коваленко А.Л., Порханов В.А. и др., патентообладатели. Способ лечения бронхиальных свищей, возникших после резекционных операций на легких. Патент РФ № RU2691323C1. 11.06.2019.

Porkhanov VA, Polyakov IS, Kovalenko AL, et al, inventors; GBUZ «NII-KKB N 1 im. prof. S.V. Ochapovskogo», Kovalenko AL, Porkhanov VA, et al, assignees. Method of treating bronchial fistulas caused by resection of lungs. Russian patent RU2691323C1. June 11, 2019.

6. Petrella F, Spaggiari L. Stem cells application in thoracic surgery: current perspective and future directions. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1089:143–147. PMID: 29492898. https://doi.org/10.1007/5584_2018_180

7. Aho JM, Dietz AB, Radel DJ, et al. Closure of a recurrent bronchopleural fistula using a matrix seeded with patient-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Transl Med*. 2016;5(10):1375–1379. PMID: 27343169. PMCID: PMC5031186. <https://doi.org/10.5966/scrm.2016-0078>

8. Gomez-de-Antonio D, Zurita M, Santos M, Salas I, Vaqueiro J, Varela A. Stem cells and bronchial stump healing. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(6):1397–1401. PMID: 20400125. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.03.009>

9. Petrella F, Toffalorio F, Brizzola S, et al. Stem cell transplantation effectively occludes bronchopleural fistula in an animal model. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(2):480–483. PMID: 24370201. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2013.10.032>

10. Lynch MD, Watt FM. Fibroblast heterogeneity: implications for human disease. *J Clin Invest*. 2018;128(1):26–35. PMID: 29293096. PMCID: PMC5749540. <https://doi.org/10.1172/JCI93555>

11. Vitacolonna M, Doyon F, Belharazem D, Tsagogiorgas C, Hohenberger P, Roessner ED. Transplanted fibroblasts proliferate in host bronchial tissue and enhance bronchial anastomotic healing in a rodent model. *Int J Artif Organs*. 2017;40(9):515–521. PMID: 28623643. <https://doi.org/10.5301/ijao.5000601>

12. Ahmad Z, Howard D, Brooks RA, et al. The role of platelet rich plasma in musculoskeletal science. *JRSM Short Rep*. 2012;3(6):40. PMID: 22768374. PMCID: PMC3386662. <https://doi.org/10.1258/shorts.2011.011148>

13. Harrison P; Subcommittee on Platelet Physiology. The use of platelets in regenerative medicine and proposal for a new classification system: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(9):1895–1900. PMID: 30099839. <https://doi.org/10.1111/jth.14223>

14. Rioseco SP, Tapia ZS, Céspedes SV, Silva CJP, Lozano FP. Use of platelet rich plasma (PRP) in the treatment of acute post intubation tracheal rupture: report of two cases. *International Journal of Clinical Medicine*. 2015;6(7):487–495. <https://doi.org/10.4236/ijcm.2015.67065>

15. Díaz-Agero Álvarez PJ, Bellido-Reyes YA, Sánchez-Girón JG, García-Olmo D, García-Arranz M. Novel bronchoscopic treatment for bronchopleural fistula using adipose-derived stromal cells. *Cytotherapy*. 2016;18(1):36–40. PMID: 26552766. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2015.10.003>

16. Dua KS, Hogan WJ, Aadam AA, Gasparri M. In-vivo oesophageal regeneration in a human being by use of a non-biological scaffold and extracellular matrix. *Lancet*. 2016;388(10039):55–61. PMID: 27068836. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01036-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01036-3)

17. Егоров В.И., Ионов П.М., Юркевич Ю.В., Адылов Ш.Ф., Беседина Н.К. Клеточные технологии в лечении бронхиальных свищей. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2015;10(2):707–708.

Egorov VI, Ionov PM, Yurkevich YuV, Adylov ShF, Besedina NK. Cellular technologies in treatment bronchial fistulas. *Zdorov'e - osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya*. 2015;10(2):707–708. (In Russ.).

18. You HJ, Han SK. Cell therapy for wound healing. *J Korean Med Sci*. 2014;29(3):311–319. PMID: 24616577. PMID: PMC3945123. <https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.3.311>

19. Spartalis E, Tomos P, Konofaos P, et al. The effect of autologous platelet-rich plasma on bronchial stump tissue granulation after pneumonectomy: experimental study. *ISRN Surg*. 2013;2013:864350. PMID: 24455307. PMID: PMC3876827. <https://doi.org/10.1155/2013/864350>

Сведения об авторах

Поляков Игорь Станиславович, к. м. н., заведующий отделением онкологии, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФКП и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4572-4750>

Гилевич Ирина Валериевна, к. м. н., заведующая лабораторией разработки и изучения новых технологий лечения, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9766-1811>

Чернованова Валентина Рафаиловна, научный сотрудник лаборатории разработки и изучения новых технологий лечения, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6720-0355>

Коваленко Алексей Львович, заведующий отделением торакальной хирургии № 1, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3290-1183>

Порханов Владимир Алексеевич, академик РАН, д. м. н., профессор, главный врач, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующий кафедрой

онкологии с курсом торакальной хирургии ФКП и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Паршин Владимир Дмитриевич, д. м. н., профессор, руководитель центра торакальной хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; заведующий кафедрой торакальной хирургии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0104-481X>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Igor S. Polyakov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Oncology Unit, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Associate Professor at 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/0000-0003-4572-4750>

Irina V. Gilevich, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Development and Study of Novel Treatment Technologies, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9766-1811>

Valentina R. Chernovanova, Researcher, Laboratory for Development and Study of Novel Treatment Technologies, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6720-0355>

Alexey L. Kovalenko, Head of the Thoracic Surgery Unit No. 1, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3290-1183>

Vladimir A. Porhanov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, 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>

Vladimir D. Parshin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Thoracic Center, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; Head of the Thoracic Surgery Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0104-481X>

Conflict of interest: none declared.



Клинико-экономический анализ стратегии реабилитации пациентов после хирургического лечения рака предстательной железы

©А.В. Ухарский^{1*}, М.С. Лось^{2,3}, П.В. Нестеров⁴, Ю.С. Шах-Пароньянц⁴, М.В. Косенко⁵

¹ Негосударственное учреждение здравоохранения «Клиника современной медицины», Ярославль, Россия

² Городская клиническая больница № 8, Иваново, Россия

³ Ивановский государственный медицинский университет, Иваново, Россия

⁴ Областная клиническая онкологическая больница, Ярославль, Россия

⁵ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

* А.В. Ухарский, Негосударственное учреждение здравоохранения «Клиника современной медицины», 150040, Ярославль, ул. Некрасова, 46, 8229990@gmail.com

Поступила в редакцию 28 декабря 2024 г. Исправлена 3 апреля 2025 г. Принята к печати 20 апреля 2025 г.

Резюме

Цель исследования: Провести сравнительную оценку клинико-экономической эффективности моделей реабилитации пациентов с недержанием мочи после радикальной простатэктомии.

Материалы и методы: Нами дана оценка прямым расходам на реабилитацию в рамках существующего подхода у пациентов с недержанием мочи после радикальной простатэктомии в Ярославской области, а также разработана клинико-экономическая модель стратегии реабилитации этих пациентов путем имплантации искусственного сфинктера уретры. Проведен сравнительный анализ прямых расходов между стратегиями.

Результаты: Использование в качестве средств реабилитации абсорбирующих средств у пациентов с недержанием мочи после радикальной простатэктомии требует среднего финансирования в размере 293,3 тыс. рублей ежегодно на пациента, признанного инвалидом. Стратегия реабилитации путем имплантации искусственного мочевого сфинктера обходится в 486 215 тыс. рублей и в первый год приводит к увеличению затрат на 65%. Однако уже во второй год реализации программы реабилитации очевидным экономическим преимуществом уже обладает подход с имплантацией искусственного сфинктера уретры, а за 10 лет экономия бюджета на реабилитацию одного пациента трудоспособного возраста может составить 2,44 млн рублей без учета инфляционных ожиданий.

Заключение: Внедрение программы реабилитации пациентов с недержанием мочи после радикальной простатэктомии путем установки уретрального сфинктера обладает не только значимым социальным эффектом, но и является экономически обоснованным.

Ключевые слова: рак предстательной железы, реабилитация онкоурологических пациентов, клинико-экономический анализ, имплантация искусственного мочевого сфинктера

Цитировать: Ухарский А.В., Лось М.С., Нестеров П.В., Шах-Пароньянц Ю.С., Косенко М.В. Клинико-экономический анализ стратегии реабилитации пациентов после хирургического лечения рака предстательной железы. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(2):87–95. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-87-95>

Cost-Effectiveness Analysis of Rehabilitation Strategies for Patients After Prostate Cancer Surgery

©Andrey V. Ukgarskiy^{1*}, Marina S. Los^{2,3}, Pavel V. Nesterov⁴, Yulia S. Shakh-Paronyants⁴, Maxim V. Kosenko⁵

¹ Nongovernmental Health Care Institution "Klinika sovremennoy meditsiny" LLC, Yaroslavl, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 8, Ivanovo, Russian Federation

³ Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russian Federation

⁴ Regional Clinical Oncological Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

⁵ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

* Andrey V. Ukgarskiy, Nongovernmental Health Care Institution "Klinika sovremennoy meditsiny" LLC, ulitsa Nekrasova 46, Yaroslavl, 150040, Russian Federation, 8229990@gmail.com

Received: December 28, 2024. Received in revised form: April 3, 2025. Accepted: April 20, 2025.



Abstract

Objective: To compare cost-effectiveness of rehabilitation models for patients with urinary incontinence following radical prostatectomy.

Materials and methods: We evaluated direct costs of rehabilitation as part of the existing approach in patients with urinary incontinence following radical prostatectomy in the Yaroslavl Region and developed a rehabilitation strategy (artificial urethral sphincter placement). We conducted a comparative analysis of the direct costs of the strategies.

Results: The use of absorbent products for rehabilitation of patients with urinary incontinence following radical prostatectomy requires an average of P293 300 (US \$2650) per patient annually. The rehabilitation strategy with artificial urinary sphincter placement costs P486 215 (US \$4420) and results in a 65% increase in costs in the first year. However, in the second year of the rehabilitation program, artificial urinary sphincter placement has an obvious economic advantage, and within 10 years rehabilitation of a working-age patient using this strategy can save P2 400 000 (US \$22 244) (inflation expectations were not accounted for).

Conclusions: The implementation of the rehabilitation program involving artificial urinary sphincter placement for patients with urinary incontinence following radical prostatectomy has significant social and economic impacts.

Keywords: prostate cancer, rehabilitation of urologic cancer patients, cost-effectiveness analysis, artificial urinary sphincter placement

Cite this article as: Ukgarskiy AV, Los MS, Nesterov PV, Shakh-Paronyants YS, Kosenko MV. Cost-effectiveness analysis of rehabilitation strategies for patients after prostate cancer surgery. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(2):87–95. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-87-95>

Введение

Актуальность проблемы увеличения количества онкологических заболеваний не вызывает сомнений. Помимо сложившейся ситуации высокой распространенности и сложности лечения, в настоящее время наблюдается тенденция роста числа пациентов трудоспособного возраста и, как следствие, – инвалидизации больных. Дополнительные сложности возникают в вопросах экспертизы трудоспособности и рационального трудоустройства, составляющих основу социально-трудовой реабилитации больных [1, 2].

Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из самых распространенных заболеваний у мужчин. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин РПЖ занимает второе место (14,5%) после рака легкого и бронхов (17,4%). При этом РПЖ является второй по частоте причиной смерти, опять же, после рака легкого и бронхов [3, 4]. Рак простаты является возраст-ассоциированным заболеванием, что особо актуальным ввиду старения населения Российской Федерации (РФ) [5].

За последние десять лет в РФ отмечается постоянный рост заболеваемости РПЖ, который составил 28,8% (40,02 на 100 тыс. населения в 2010 г. до 56,22 на 100 тыс. населения в 2020 г.), и стал «лидером» по темпам увеличения среди онкологических заболеваний [6]. В 2023 г. в РФ выявлено 57 373 новых случаев РПЖ [7].

Благодаря открытию простатического специфического антигена в крови, в 80-х гг. начался всплеск выявляемости РПЖ с ростом доли локализованных форм, и, как следствие, увеличением 5-ти летней выживаемости пациентов с данным заболеванием [8].

Радикальная простатэктомия (РПЭ) является одним из основных методов радикального лечения локализованных форм РПЖ при ожидаемой продолжительности жизни более 10 лет и высокой онкологической эффективности, подтвержденной многими исследованиями [9–11].

Кроме стандартных послеоперационных осложнений, радикальная простатэктомия имеет ряд характерных только для данной операции отдаленных состояний, к которым относятся прежде всего стриктура уретры, эректильная дисфункция и недержание мочи (НМ) разной степени выраженности [12–14].

Несмотря на то что основным критерием успешности лечения онкологического пациента являются общая продолжительность жизни и раковоспецифическая выживаемость, в отдаленном периоде не меньшую значимость приобретают функциональные результаты. У пациентов с раком простаты после перенесенной РПЭ качество жизни в основном определяется двумя критериями: проявление симптомов недержания мочи и качество эректильной функции [15–18]. При этом именно недержание мочи является ведущим фактором негативной оценки качества жизни пациента и причиной его социальной дезадаптации, депрессии и выбывания мужчины из экономической деятельности [19–22]. Важно то, что с ростом хирургической агрессии при РПЖ увеличивается и распространенность случаев недержания мочи [23, 24].

Заслуживают внимания результаты опроса мужчин, согласно которому с потенциальной эректильной дисфункцией после РПЭ готовы согласиться более 80% пациентов, а недержание мочи каждый пациент воспринимает с выраженным негативом [25]. Возникшее НМ оказывает отрицательное эмоциональное воздействие не только на пациента, но и на его супруга или опекуна [26].

По данным разных авторов, частота встречаемости недержания мочи после радикальной простатэктомии составляет от 6,8 до 90,2%. Столь широкий разброс является следствием различных методов диагностики, оценки степени тяжести, различного качества предоставляемой информации и недостаточно разработанных критериев понятия «недержание» ментального статуса пациента [27–33].

Социально-экономическая дезадаптация пациента с недержанием мочи после перенесенной РПЭ в конечном счете находит свою реализацию в стойкой

утрате трудоспособности и присвоении группы инвалидности. Ежегодно в России около 190 тыс. человек впервые признаются инвалидами по онкологическому заболеванию (30% – инвалиды I группы, 55% – инвалиды II группы, 15% – инвалиды III группы) [34].

В структуре причин первичной инвалидности по поводу онкологических заболеваний, по данным различных регионов РФ, рак предстательной железы составляет 7,4–9,7% [35–37].

Для борьбы с недержанием мочи у мужчин возможно использование различных методик и подходов: физиотерапия, упражнения лечебной физкультуры, наружные компрессионные устройства, введение объемообразующих веществ, установка субуретральных слингов. Однако наибольшей эффективностью в лечении недержания мочи у мужчин после радикальной простатэктомии обладает первичная имплантация искусственного сфинктера уретры (ИСУ), которая эффективна при любой степени недержания [38].

В настоящий момент в РФ искусственный сфинктер уретры не входит в перечень имплантируемых устройств, которые могут быть установлены в рамках программы государственных гарантий оказания медицинской помощи (распоряжением Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2018 г. N 3053-р). Таким образом, единственным классом технических средств реабилитации пациентов с недержанием мочи после простатэктомии, которое они могут получать бесплатно, остаются адсорбирующие средства. Такое положение дел и стало основанием для проведения настоящей работы.

Цель исследования

Сравнительная медико-экономическая оценка расходов в реабилитации пациентов с недержанием мочи после радикальной простатэктомии с применением адсорбирующих изделий и установкой искусственного сфинктера уретры.

Материалы и методы

Клинико-экономический анализ предполагал сравнение двух или более медицинских технологий по результативным клиническим параметрам с оценкой затрат на их осуществление [39]. В настоящее время выполнение клинико-экономического анализа является неотъемлемой частью комплексной оценки эффективности медицинской технологии.

Для реализации поставленной цели нами проведен анализ прямых затрат при различных подходах в реабилитации пациентов со стрессовым недержанием мочи, возникшим как осложнение РПЭ как для отдельно взятого пациента, так и для данного контингента больных Ярославской области.

Данные о структуре заболеваемости раком простаты нами получены из онкологического регистра ГБУЗ

Ярославской области «Клиническая онкологическая больница».

Информация о структуре первичной инвалидизации пациентов с раком простаты и количестве рекомендованных средств реабилитации у пациентов с недержанием мочи в виде адсорбирующих устройств (подгузники для взрослых) получена из ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Ярославской области» Минтруда РФ.

Сведения о размерах выплат различных пособий по инвалидности, о льготах для инвалидов, а также о размерах финансовых расходов на средства реабилитации у пациентов с недержанием мочи в Ярославской области представлены по информации отделения социального фонда РФ по Ярославской области.

На данный момент в РФ зарегистрированы к медицинскому применению только 2 искусственных сфинктера уретры: AMS 800™ (Boston Scientific Corp., США) и ZSI (Zephyr Surgical Implants, Швейцария). Стоимость устройства оценивали путем запроса коммерческих предложений и анализа заключенных контрактов на поставку данного устройства на портале единой информационной системы в сфере государственных закупок РФ. При расчетах учитывали минимальную полученную цену – 459 700,00 рублей.

В рамках исследования мы оценивали прямые государственные расходы на реабилитацию пациентов, которыми получена инвалидность после радикального хирургического лечения рака предстательной железы. Затраты на реабилитацию включают в себя покупку адсорбирующих средств (урогенитальные прокладки и/или взрослые памперсы), выплату пенсии по инвалидности.

После этого нами оценивались прямые расходы на реабилитацию пациентов с недержанием мочи после простатэктомии, у которых была проведена установка ИСУ.

Нами не предпринималась попытка оценить косвенные расходы в обоих подходах. Это связано с тем, что пациенты, получившие группу инвалидности, имеют право на предоставление различных льгот (оплата проезда, уменьшение коммунальных платежей, льготное лекарственное обеспечение, компенсация расходов на коммунальные услуги и т. д.), размер которых крайне вариателен и не представляется возможным привести их к некоему среднему значению. Оценка же потерь внутреннего валового продукта (ВВП), связанных с инвалидизацией и преждевременным прекращением трудоспособности, станет предметом наших последующих исследований.

Результаты

В настоящий момент на территории Ярославской области зарегистрировано 568 097 мужчин, из которых 34 569 имеют статус инвалида (6,08%). В 2023 г. первично признаны инвалидами по онкологическому

заболеванию как основному 2 174 мужчины. Среди онкологических пациентов I группу получили 587 мужчин, (27%), II группу – 1081 мужчина (49,7%), III группу – 506 мужчин (23,3%).

Из них в 2023 г. 447 пациентов получили инвалидность по основному диагнозу «рак предстательной железы». Структура по группам инвалидности у данных пациентов: I группа – 102 человека (22,8%), II группа – 218 (48,7%), III группа – 127 (28,5%) (табл. 1).

Среди всех мужчин с раком предстательной железы после радикального хирургического лечения, получивших инвалидность, недержание мочи средней или тяжелой степени установлено у 151 пациента. Из числа пациентов, которым впервые в 2023 г. была установлена группа инвалидности по онкологическому заболеванию, пациенты с недержанием мочи после радикальной простатэктомии составили 5,03%. Таким образом каждый 20-й пациент мужского пола, которому присвоен статус «инвалид» по ведущему онкологическому заболеванию, основным фактором инвалидизации имеет стойкое недержание мочи.

В качестве средств реабилитации фондом социального страхования по Ярославской области пациенты обеспечивались взрослыми подгузниками. При мониторинге портала государственных закупок цена на одно изделие варьировалась от 34,9 до 43,3 рублей, при средней стоимости 39,8 рублей за штуку. Цена зависела прежде всего от размера подгузника. Пациент обеспечивался 3 подгузниками в сутки.

Существуют различные виды выплат при наступлении инвалидности:

- Социальная пенсия, которая выплачивается инвалидам, не имеющим трудового стажа, а также детям-инвалидам и инвалидам детства.

- Страховая пенсия, назначаемая лицам, имеющим хотя бы один день трудового стажа.
- Государственная пенсия выплачивается отдельным категориям граждан, независимо от стажа.

Кроме того, согласно закону, выплаты неработающему пенсионеру не могут быть меньше, чем прожиточный минимум на пенсионера в регионе. Для обеспечения реализации данного закона предусмотрена социальная доплата. Социальная доплата положена пенсионерам, чьи выплаты меньше прожиточного минимума. Размер и условия назначения зависят от региона проживания [40].

Таким образом, независимо от группы инвалидности и вида получаемого пособия, размер пенсии не может быть ниже прожиточного минимума, который для Ярославской области для пенсионеров в 2024 г. составляет 13 024 рублей [41].

По данным социального фонда Ярославской области, средний размер пенсии по инвалидности для инвалидов I группы составляет 25 178 рублей, II группы – 20 912 рублей, III группы – 15 152 рублей (данные представлены в ответ на официальный запрос со стороны ГБУЗ ЯО «Областная онкологическая больница» от 27.09.2024 г.).

Важным обстоятельством является тот факт, что пенсия по инвалидности выплачивается только гражданам до достижения пенсионного возраста, после чего она заменяется на трудовую пенсию. По этой причине в наших расчетах мы приняли решение учитывать только лиц трудоспособного возраста, число которых из определенной нами когорты пациентов составило 64 человека.

Расходы на выплату пенсии по инвалидности составляют 15,98 млн рублей в год (табл. 2).

Таблица 1
Показатели инвалидизации онкологических пациентов в Ярославской области в 2023 г.
Table 1

Disability of cancer patients in the Yaroslavl Region in 2023

Всего инвалидов мужского пола в Ярославской области по состоянию на 2023 г.	34569
Из них признаны инвалидами впервые в 2023 г. по основному онкологическому заболеванию	2174
Из них с основным диагнозом «рак простаты»	447
I группа инвалидности	102
в том числе с основной причиной «недержание мочи» – 25 человек	
II группа инвалидности	218
в том числе с основной причиной «недержание мочи» – 108 человек	
III группа инвалидности	127
в том числе с основной причиной «недержание мочи» – 18 человек	
Всего пациентов с раком простаты после радикального хирургического лечения, которые в качестве ведущей причины установки инвалидности имеют недержание мочи	151
Из них трудоспособного возраста	64

Таблица 2
Ежегодные расходы на выплату пенсии по инвалидности мужчинам трудоспособного возраста с раком простаты и недержанием мочи

Table 2

Annual disability pension costs for working-age men with prostate cancer and urinary incontinence

Группа инвалидности	Число мужчин	Размер ежемесячной выплаты (в среднем), руб.	Итого размер выплаты ежегодно, руб.
I группа	12	25178	3 625 632
II группа	42	20912	10 539 648
III группа	10	15152	1 818 240
Всего	64	—	15 983 520

Расходы на средства реабилитации в виде абсорбирующих подгузников для данной категории пациентов могут составлять 2 789 184 рубля.

С учетом всего вышесказанного прямые расходы бюджета на пациентов с недержанием мочи после простатэктомии, у которых основной причиной установления инвалидности является именно недержание мочи, могут составить 18 772 704 рублей в год, или в среднем 293 323 рубля на одного пациента.

Согласно технологической карте, подготовленной в ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница», стоимость операции по установке ИСУ составляет 486 215 рублей с учетом стоимости устройства и 5-дневного пребывания пациента в круглосуточном стационаре. Таким образом, в рамках нашей модели расходы на проведение оперативного лечения недержания мочи после радикальной простатэктомии потенциально могут составить 31 117 760 рублей в первый год после установления диагноза (рис.).

Из полученных данных видно, что реабилитация путем проведения операции по имплантации ИСУ на 65% больше по стоимости, нежели использование абсорбирующих средств в течение первого года. Однако уже во 2-й год реализации программы реабилитации очевидным экономическим преимуществом обладает подход с имплантацией искусственного сфинктера уретры.

За 10 лет экономия бюджета на реабилитацию одного пациента трудоспособного возраста при использовании ИСУ составит 2,44 млн рублей без учета инфляционных ожиданий.

Не остается сомнений, что хирургическое лечение недержания мочи с использованием ИСУ после радикального хирургического лечения рака простаты, является экономически целесообразным.

Обсуждение

Инвалидизация населения вследствие заболеваний является важным индикатором развития медицинских технологий. Лечение любых заболеваний, в том числе и онкологических, должно быть направлено не только

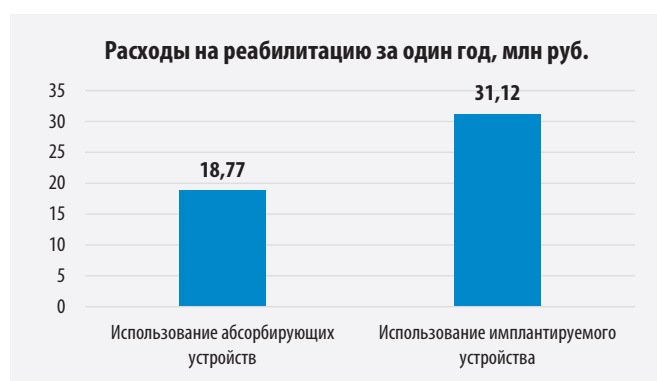


Рисунок. Расходы на реабилитацию пациентов с недержанием мочи после радикальной простатэктомии в первый год после установления диагноза

Figure. Rehabilitation costs for patients with urinary incontinence following radical prostatectomy in the first year after diagnosis

на снижение смертности, но и на последующую эффективную реабилитацию.

Работа системы здравоохранения оценивается не только по показателям медицинской, но и экономической и социальной эффективности. Согласно определению ВОЗ, под экономической эффективностью в здравоохранении понимают соотношение расходов на значимую единицу показателя медицинской эффективности (отношение расходов к сохраненным годам жизни с поправкой на ее качество) [42].

Радикальное хирургическое лечение РПЖ зачастую имеет послеоперационные осложнения, которые резко снижают качество жизни пациентов. Незакрытая потребность в последующем проведении реабилитации является важной и социально значимой проблемой. После проведенного лечения пациенты становятся социально дезадаптированными к резко сниженному качеству жизни. Типичным осложнением радикального лечения РПЖ является недержание мочи, а борьба с ним требует внимания и внедрения реабилитационных программ [43].

В настоящее время не вызывает сомнения клиническая и социальная обоснованность реабилитации пациентов с недержанием мочи после радикального

хирургического лечения РПЖ. Однако из-за ограниченности ресурсов системы здравоохранения, используемые подходы должны быть еще и экономически обоснованы, и поэтому должны быть подвергнуты клинико-экономическому анализу [44]. Цена единицы полезности медицинской технологии должна быть меньше, чем у конкурирующих медицинских вмешательств, что даст основание для широкого внедрения ее в рутинную практику.

При проведенном нами анализе не вызывает сомнения экономическая эффективность оперативного подхода при реабилитации пациентов с недержанием мочи после радикальной простатэктомии. Однако проведенное исследование является ограниченным, так как учитывались не все потенциальные расходы, связанные с оказанием медицинской помощи.

Финансовое бремя болезни складывается из нескольких составляющих [45]:

- прямые медицинские затраты, которые связаны непосредственно с расходами на оказание медицинской помощи в стационаре и на амбулаторном этапе;
- прямые немедицинские затраты (выплаты пенсии по инвалидности, выплаты в связи с временной утратой трудоспособности, расходы на средства реабилитации пациентов);
- косвенные затраты (потери ВВП вследствие временного или постоянного прекращения участия больных в трудовом процессе).

Ограничениями нашего исследования являлось то, что нами оценивались только прямые затраты на граждан, которые были признаны инвалидами после проведенного лечения рака простаты. А именно: выплата пособий по инвалидности и расходы на средства реабилитации. Однако расходы бюджета в связи с признанием человека инвалидом значительно превышают указанные, так как лицо признанное инвалидом получает и другие виды социальной поддержки, такие как компенсация 50% на оплату ЖКХ, компенсация 50% стоимости ОСАГО, бесплатная парковка, скидка от 50 до 100% на лекарства вне набора социальных услуг, в зависимости от группы инвалидности, трудовые льготы, освобождение от налога на имущество за одну единицу каждого вида, и многие другие.

Оценка потерь ВВП в связи с преждевременным выбытием мужчин из трудовой деятельности при установлении инвалидности является задачей наших будущих работ. Но уже сейчас можно предположить, что эти потери будут значительными, многократно превышающими расходы на реабилитацию пациентов.

Однако, даже не учитывая эти потери, становится очевидным, что проведение реабилитации пациентам

с недержанием мочи является как социально, так и экономически выгодным.

Также мы не учитывали расходы, связанные с потенциальными нежелательными исходами проведения хирургического лечения недержания мочи в виде поломки устройства и инфекционных осложнений.

Результаты

Выполненное исследование показывает высокую клинико-экономическую эффективность проведения реабилитации пациентов с недержанием мочи после радикальной простатэктомии путем хирургического лечения данного осложнения.

Отдельным пунктом нельзя не отметить, что стратегия активной реабилитации обладает не только экономическими преимуществами, но мощным социальным эффектом, который невозможно оценить в денежном эквиваленте, поскольку полностью реабилитированный пациент остается активным членом социума и принимает активное участие не только в экономической деятельности.

Выводы

Проведенный анализ показывает не только высокую социальную значимость реабилитации пациентов с недержанием мочи после радикальной простатэктомии путем установки ИСУ, но и ее высокую экономическую целесообразность. Это выражается в снижении расходов на реабилитацию за 10 лет на 244,7 млн рублей на каждые 100 пациентов трудоспособного возраста. Действующее Федеральное законодательство пока не позволяет реализовывать данную стратегию в рамках системы Государственных гарантий оказания медицинской помощи населению, поэтому актуальными вопросами являются разработка и внедрение региональной программы на территории Ярославской области. В первый год это потребует привлечения дополнительного финансирования, однако уже со второго года реализации приобретет экономическую эффективность.

Вклад авторов

Разработка дизайна исследования: А.В. Ухарский

Сбор и обработка материала: П.В. Нестеров,

Ю.С. Шах-Пароньянц

Обзор публикаций: М.С. Лось, М.В. Косенко

Анализ данных: А.В. Ухарский, М.С. Лось,

Ю.С. Шах-Пароньянц, М.В. Косенко

Написание текста: А.В. Ухарский, М.С. Лось, М.В. Косенко

Author contributions

Study design: Ukgarskiy

Data collection and processing: Nesterov, Shakh-Paronyants

Literature review: Los, Kosenko

Data analysis: Ukgarskiy, Los, Shakh-Paronyants, Kosenko

Manuscript drafting: Ukgarskiy, Los, Kosenko

Литература/References

1. Qi J, Li M, Wang L, et al. National and subnational trends in cancer burden in China, 2005-20: an analysis of national mortality surveillance data. *Lancet Public Health*. 2023;8(12):e943–e955. PMID: 38000889. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(23\)00211-6](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(23)00211-6)
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229–263. PMID: 38572751. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
3. Duffy MJ. Biomarkers for prostate cancer: prostate-specific antigen and beyond. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(3):326–339. PMID: 31714881. <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0693>
4. Taitt HE. Global trends and prostate cancer: a review of incidence, detection, and mortality as influenced by race, ethnicity, and geographic location. *Am J Mens Health*. 2018;12(6):1807–1823. PMID: 30203706. PMCID: PMC6199451. <https://doi.org/10.1177/1557988318798279>
5. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М. Комбинированное лечение рака предстательной железы: клинические наблюдения. *Онкоурология*. 2012;(4):77–82.
- Alekseev BYa, Nyushko KM. Combination therapy for prostate cancer: clinical observations. *Cancer Urology*. 2012;(4):77–82. (In Russ.).
6. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. *Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность)*. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021.
- Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO, eds. *Malignant Neoplasms in 2020 Russia (Morbidity and Mortality)*. MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2021. (In Russ.).
7. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. *Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году*. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024.
- Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO, eds. *State of Cancer Care in 2023 Russia*. MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2024. (In Russ.).
8. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol*. 2017;71(4):618–629. PMID: 27568654. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.003>
9. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, et al. Prostate cancer, Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(1):19–30. PMID: 26733552. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0004>
10. Абоян И.А., Орлов Ю.Н., Шевченко А.Н., Пакус С.М., Хасигов А.В. Недержание мочи после радикальной простатэктомии: факторы прогноза. *Онкоурология*. 2021;17(1):159–166. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-1-159-166>
- Aboyan IA, Orlov YuN, Shevchenko AN, Pakus SM, Hasigov AV. Urinary incontinence after radical prostatectomy: prognostic factors. *Cancer Urology*. 2021;17(1):159–166. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-1-159-166>
11. Bergengren O, Pekala KR, Matsoukas K, et al. 2022 update on prostate cancer epidemiology and risk factors-a systematic review. *Eur Urol*. 2023;84(2):191–206. PMID: 37202314. PMCID: PMC10851915. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.04.021>
12. Weber BA, Roberts BL, Mills TL, Chumblor NR, Algood CB. Physical and emotional predictors of depression after radical prostatectomy. *Am J Mens Health*. 2008;2(2):165–171. PMID: 19477780. <https://doi.org/10.1177/1557988307312222>
13. Кызласов П.С., Соколышник М.М., Байкова Н.В., Самойлов А.С., Забелин М.В. Недержание мочи после радикальной простатэктомии (обзор литературы). *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;(3):38–41.
- Kizlasov PS, Sokolshchik MM, Baikova NV, Samoilov AS, Zabelin MV. Urinary incontinence after radical prostatectomy (literature review). *Experimental & Clinical Urology*. 2015;(3):38–41. (In Russ.).
14. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al; ProtecT Study Group. Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(17):1547–1558. PMID: 36912538. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214122>
15. MacKenzie KR, Davis J, Harding C, Aning JJ. Patient-reported outcomes and urodynamic findings in men with persistent lower urinary tract symptoms following robot-assisted radical prostatectomy. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(5):1353–1362. PMID: 30980415. <https://doi.org/10.1002/nau.23986>
16. King AJ, Evans M, Moore TH, et al. Prostate cancer and supportive care: a systematic review and qualitative synthesis of men's experiences and unmet needs. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2015;24(5):618–634. PMID: 25630851. PMCID: PMC5024073. <https://doi.org/10.1111/ecc.12286>
17. Аль-Харири М.Ф., Лукьянов И.В. Недержание мочи после радикальной позадилонной простатэктомии. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. 2013;(13–3):10.
- Al-Khariri MF, Loukianov IV. Urinary incontinence after radical retropubic prostatectomy. *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii*. 2013;(13–3):10. (In Russ.).
18. Wittmann D, Mehta A, McCaughan E, et al. Guidelines for sexual health care for prostate cancer patients: recommendations of an international panel. *J Sex Med*. 2022;19(11):1655–1669. Published correction appears in *J Sex Med*. 2023;20(5):704. PMID: 36192299. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2022.08.197>
19. Coyne KS, Sexton CC, Irwin DE, Kopp ZS, Kelleher CJ, Milsom I. The impact of overactive bladder, incontinence and other lower urinary tract symptoms on quality of life, work productivity, sexuality and emotional well-being in men and women: results from the EPIC study. *BJU Int*. 2008;101(11):1388–1395. PMID: 18454794. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07601.x>
20. Mehnert A, Lehmann C, Graefen M, Huland H, Koch U. Depression, anxiety, post-traumatic stress disorder and health-related quality of life and its association with social support in ambulatory prostate cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010;19(6): 736–745. PMID: 19832893. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2009.01117.x>
21. Орлов А.Е., Яшков А.В., Сивохина Т.А. и др. Коррекция недержания мочи как осложнения радикального лечения рака предстательной железы. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2015;17(2–3):618–621.
- Orlov AE, Yashkov AV, Sivokhina TA, et al. The correction of urinary incontinence as a complication of prostate cancer radical treatment. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk*. 2015;17(2–3):618–621. (In Russ.).
22. Nahon I. Physiotherapy management of incontinence in men. *J Physiother*. 2021;67(2):87–94. PMID: 33753017. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2021.02.010>
23. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(5):436–445. PMID: 23363497. PMCID: PMC3742365. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209978>
24. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012;62(3):405–417. PMID: 22749852. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.05.045>

25. Рамазанов К.К., Ахвледиани Н.Д., Садченко А.В., Пушкарь Д.Ю. Имплантация искусственного мочевого сфинктера при недержании мочи после радикальной простатэктомии (современные аспекты). *Андрология и генитальная хирургия*. 2022;23(1):21–29. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2022-23-1-21-29>
- Ramazanov KK, Akhvlediani ND, Savchenko AV, Pushkar DY. Implantation of an artificial urinary sphincter for urinary incontinence after radical prostatectomy (current aspects). *Andrology and Genital Surgery*. 2022;23(1):21–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2022-23-1-21-29>
26. Fultz NH, Rahrig Jenkins K, Østbye T, Taylor DH Jr, Kabeto MU, Langa KM. The impact of own and spouse's urinary incontinence on depressive symptoms. *Soc Sci Med*. 2005;60(11):2537–2548. PMID: 15814179. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2004.11.019>
27. Herranz-Amo F. Radical retropubic prostatectomy: preservation of urinary continence. *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. 2020;44(10):674–681. PMID: 32739124. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2020.06.006>
28. Azal W Neto, Capibaribe DM, Dal Col LSB, Andrade DL, Moretti TBC, Reis LO. Incontinence after laparoscopic radical prostatectomy: a reverse systematic review. *Int Braz J Urol*. 2022;48(3):389–396. PMID: 35168312. PMCID: PMC9060170. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2021.0632>
29. Yafi FA, Powers MK, Zurawin J, Hellstrom WJ. Contemporary review of artificial urinary sphincters for male stress urinary incontinence. *Sex Med Rev*. 2016;4(2):157–166. PMID: 27872025. <https://doi.org/10.1016/j.xsmr.2015.11.004>
30. Anderson CA, Omar MI, Campbell SE, Hunter KF, Cody JD, Glazener CM. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1(1):CD001843. PMID: 25602133. PMCID: PMC7025637. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001843.pub5>
31. Hudolin T, Kolar Mitrović H, Bakula M, et al. Pelvic rehabilitation for urinary incontinence after radical prostatectomy. *Acta Clin Croat*. 2022;61(Suppl 3):71–75. PMID: 36938558. PMCID: PMC10022410. <https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.s3.10>
32. Tunn R, Baessler K, Knüpfer S, Hampel C. Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women. *Dtsch Arztebl Int*. 2023;120(5):71–80. PMID: 36647585. PMCID: PMC10080228. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0406>
33. Alouini S, Memic S, Couillandre A. Pelvic floor muscle training for urinary incontinence with or without biofeedback or electrostimulation in women: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(5):2789. PMID: 35270480. PMCID: PMC8910078. <https://doi.org/10.3390/ijerph19052789>
34. Рыбалкина Д.Х., Дюсембаева Н.К., Шпаков А.Е., Салимбаева Б.М., Дробченко Е.А., Иманбеков М.М. Обзор современных эпидемиологических аспектов по онкопатологии. *Гигиена труда и медицинская экология*. 2015;(4):31–48.
- Rybalkina DKh, Dyusembaeva NK, Shpakov AE, Salimbaeva BM, Drobchenko EA, Imanbekov MM. Review of current epidemiologic aspects of oncopathology. *Gigiena truda i meditsinskaya ekologiya*. 2015;(4):31–48. (In Russ.).
35. Мухаметгалеева Е.Д., Попов А.В. Первичная инвалидность вследствие злокачественных новообразований городского и сельского населения Удмуртской республики. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2015;17(2–3):593–596.
- Mukhametgaleeva ED, Popov AV. Primary disability owing to malignant tumors of urban and rural population in Udmurt Republic. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk*. 2015;17(2–3):593–596. (In Russ.).
36. Кароль Е.В., Корнеева С.Ю., Войнова Т.А., Шелепин А.Е., Путьова О.Н., Поляков Д.А. Основные показатели первичной инвалидности вследствие заболеваний, вызванных злокачественными новообразованиями, в Санкт-Петербурге в 2017–2021 гг. *Вопросы онкологии*. 2022;68(S3):293–294.
- Karol EV, Korneeva SYu, Voinova TA, Shelepin AE, Putova ON, Polyakov DA. Main indicators of primary disability due to diseases caused by malignant neoplasms in Saint Petersburg in 2017–2021. *Problems in Oncology*. 2022;68(S3):293–294. (In Russ.).
37. Кириченко Ю.Н., Разиньков Д.В., Иванова С.И. Онкозаболеваемость и первичная инвалидность среди взрослого населения Курской области. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2014;(1):105–109.
- Kirichenko YuN, Razinkov DV, Ivanova SI. Incidence of oncological diseases and associated disability in Kursk Region. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"*. 2014;(1):105–109. (In Russ.).
38. Bauer RM, Gozzi C, Hübner W, et al. Contemporary management of postprostatectomy incontinence. *Eur Urol*. 2011;59(6):985–996. PMID: 21458914. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.03.020>
39. Арустамян Г.Н. Клинико-экономический анализ и его роль в управлении качеством медицинской помощи. *Государственное управление. Электронный вестник*. 2011;(29):1.
- Arustamyan GN. Clinical and economic analysis and its role in managing the quality of health care. *Gosudarstvennoe upravlenie. Elektronnyi vestnik*. 2011;(29):1. (In Russ.).
40. Федеральный закон от 15.12.2001 г. № 166-ФЗ «О государственном пенсионном обеспечении в Российской Федерации». Дата обращения: 16.10.2024. <http://government.ru/docs/all/97173/>
- Federal Law No. 166-ФЗ dated December 15, 2001 “On State Pension Insurance in the Russian Federation”. Accessed October 16, 2024. (In Russ.). <http://government.ru/docs/all/97173/>
41. Постановление Правительства Ярославской области от 29.08.2023 № 849-п «Об установлении величины прожиточного минимума на душу населения и по основным социально-демографическим группам населения Ярославской области на 2024 год». Дата обращения: 16.10.2024. <http://publication.pravo.gov.ru/document/7600202308310006>
- Resolution of the Yaroslavl Region Government No. 849-p dated August 29, 2023 “On Establishment of the Minimum Living Wage per Capita and for the Main Socio-Demographic Groups of the Yaroslavl Region Population for Year 2024”. Accessed October 16, 2024. (In Russ.). <http://publication.pravo.gov.ru/document/7600202308310006>
42. Cylus J, Papanicolas I, Smith PS, eds. *Health System Efficiency: How to Make Measurement Matter for Policy and Management*. European Observatory on Health Systems and Policies; 2016. PMID: 28783269.
43. Коровкина А.А., Ухарский А.В., Нестеров П.В., Белоногов С.Б., Лось М.С., Шкребко А.Н. Физиотерапия при стрессовом недержании мочи у пациентов после радикальной простатэктомии. *Медицинская наука и образование Урала*. 2023;24(2):198–207.
- Korovkina AA, Ukharskii AV, Nesterov PV, Belonogov SB, Los MS, Shkrebo AN. Physiotherapy for stress urinary incontinence in patients after radical prostatectomy. *Medical Science and Education of Ural*. 2023;24(2):198–207. (In Russ.).
44. Нестеров П.В., Ухарский А.В., Кислов Н.В. Региональная клинико-экономическая модель скрининга колоректального рака. *Исследования и практика в медицине*. 2020;7(3):146–159. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-3-15>
- Nesterov PV, Ukharskiy AV, Kislov NV. Regional clinical and economic model of colorectal cancer screening. *Research*

and Practical Medicine Journal. 2020;7(3):146–159. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-3-15>

45. Игнатьева В.И., Деркач Е.В., Омеляновский В.В., Авксентьева М.В. Социально-экономическое бремя злокачественных новообразований в Российской Федерации. *Медицинские технологии. Оценка выборов*. 2013;(4):73–80.

Ignatyeva VI, Derkach EV, Omelyanovsky VV, Avxentyeva MV. The social and economic burden of cancer in the Russian Federation. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2013;(4):73–80. (In Russ.).

Сведения об авторах

Ухарский Андрей Вячеславович, к. м. н., главный врач, ООО «Негосударственное учреждение здравоохранения «Клиника современной медицины» (Ярославль, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5777-2261>

Лось Марина Сергеевна, к. м. н., главный врач, Городская клиническая больница № 8; доцент кафедры урологии и нефрологии, Ивановский государственный медицинский университет (Иваново, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3824-9066>

Нестеров Павел Владимирович, к. м. н., главный врач, Областная клиническая онкологическая больница (Ярославль, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-7405-0305>

Шах-Пароньянц Юлия Семеновна, врач-онколог, Областная клиническая онкологическая больница (Ярославль, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5487-1691>

Косенко Максим Вадимович, ассистент кафедры урологии с нефрологией, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия). <https://orcid.org/0009-0005-2193-2979>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Andrey V. Ukgarskiy, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Nongovernmental Health Care Institution “Klinika sovremennoy meditsiny” LLC (Yaroslavl, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5777-2261>

Marina S. Los, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, City Clinical Hospital No. 8; Associate Professor at the Department of Urology and Nephrology, Ivanovo State Medical University (Ivanovo, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3824-9066>

Pavel V. Nesterov, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Regional Clinical Oncological Hospital (Yaroslavl, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-7405-0305>

Yulia S. Shakh-Paronyants, Oncologist, Regional Clinical Oncological Hospital (Yaroslavl, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5487-1691>

Maxim V. Kosenko, Assistant Professor at the Department of Urology and Nephrology, Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0005-2193-2979>

Conflict of interest: none declared.



Physicochemical and Biological Properties of O-carboxymethyl Chitosan Obtained From Chitosan of Dead Bees

©**Feruza N. Kurbonova**^{1*}, **Gulnora A. Ixtiyarova**², **Arsen Yu. Grigoryan**³, **Olga Avilova**⁴,
Dilmurod Ya. Khojiev⁵, **Gulbahor A. Xudoynazarova**⁶

¹ Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan

² Tashkent State Technical University, Tashkent, Uzbekistan

³ Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

⁴ Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, USA

⁵ Termez Branch of the Tashkent Medical Academy, Termez, Uzbekistan

⁶ Bukhara State University, Bukhara, Uzbekistan

* Feruza N. Kurbonova, Bukhara State Medical Institute, G'ijduvon ko'chasi, 23, Bukhara, 200118, Uzbekistan,
gurbonova_f86@mail.ru

Received: February 6, 2025. Received in revised form: March 2, 2025. Accepted: March 17, 2025.

Abstract

Objective: To synthesize carboxymethyl chitosans (CMCS) from local raw material *Apis mellifera*, study their physicochemical properties, determine molecular weight and biological activity, and make CMCS-based antibacterial biodegradable polymer compositions.

Methods: CMCS was synthesized from dead bees; its molecular weight was determined by viscometry, and the degree of acetylation was established by conductometric titration. Its physicochemical properties were studied using infrared, nuclear magnetic resonance, and X-ray spectroscopy, and the results obtained were compared with quantum chemical calculations. The study presents the results of histological analysis to investigate the biological activity of CMCS.

Results: For the first time, O-CMCS was synthesized from *Apis mellifera* chitosan, and we determined its optimal conditions: sodium hydroxide concentration, alkylating agent ratio, process temperature and duration, and kinetic parameters.

For the first time, ointments for burn wounds based on *Apis mellifera* O-CMCS were prepared and tested on white rats.

The sodium hydroxide concentration was found to be 30%; the required temperature for the reaction was 650 °C; the polymer formation reaction process lasted 3 hours; the ratio of chitosan to monochloroacetic acid was 1:1, and the ratio of chitosan to isopropyl alcohol was 1:50.

Conclusions: The CMCS-based ointment has an antimicrobial effect and a unique antiseptic property. It does not disrupt the physiological functions of the skin or cause allergic reactions and toxicological problems.

Keywords: chitosan, carboxymethyl chitosan, degree of substitution, infrared spectroscopy, nuclear magnetic resonance spectroscopy, X-ray spectroscopy, quantum chemical calculation, histological examination

Cite this article as: Kurbonova FN, Ixtiyarova GA, Grigoryan AY, Avilova O, Khojiev DY, Xudoynazarova GA. Physicochemical and biological properties of O-carboxymethyl chitosan obtained from chitosan of dead bees. *Innovative Medicine of Kuban.* 2025;10(2):96–102. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-96-102>

Изучение физико-химических и биологических свойств О-карбоксиметилхитозана, полученного из хитозана пчелиного подмора

©**Ф.Н. Курбонова**^{1*}, **Г.А. Ихтиярова**², **А.Ю. Григорьян**³, **О. Авилова**⁴,
Д.Ю. Ходжиев⁵, **Г.А. Худойназарова**⁶

¹ Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

² Ташкентский государственный технический университет, Ташкент, Узбекистан

³ Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

⁴ Юго-восточный университет Нова, Форт-Лодердейл, США

⁵ Термезский филиал Ташкентской медицинской академии, Термез, Узбекистан

⁶ Бухарский государственный университет, Бухара, Узбекистан

* Ф.Н. Курбонова, Бухарский государственный медицинский институт, 200118, Узбекистан, Бухара, ул. Гиждувана, 23,
kurbonova_f86@mail.ru

Поступила в редакцию 6 февраля 2025 г. Исправлена 2 марта 2025 г. Принята к печати 17 марта 2025 г.



Резюме

Цель: Синтез карбоксиметилхитозанов из местного сырья *Apis Mellifera*, изучение их физико-химических свойств, определение молекулярной массы и биологической активности и создание на их основе антибактериальных биоразлагаемых полимерных композиций.

Методы: Синтезирован карбоксиметилхитозан из подмора пчел, определена его молекулярная масса методом вискозиметрии, степень ацетилирования методом кодуктометрического титрования. Изучены его физико-химические свойства методами ИК-, ЯМР- и РСА-спектроскопии, полученные результаты сопоставлены с квантово-химическими расчетами. В работе представлены результаты гистологического анализа для изучения биологической активности карбоксиметилхитозана.

Результаты: Впервые синтезирован О-карбоксиметилхитозан из хитозана *Apis Mellifera* и определены оптимальные условия: концентрация гидроксида натрия, соотношение алкилирующего агента, температура и продолжительность процесса, кинетические параметры.

Впервые приготовлены и испытаны на белых крысах мази для ожоговых ран на основе О-карбоксиметилхитозана *Apis Mellifera*. Определена концентрация гидроксида натрия 30%, необходимая температура для проведения реакции 650 °С, продолжительность процесса реакции полимерообразования 3 часа, соотношение хитозана к монохлоруксусной кислоте 1:1, а соотношение хитозана к алкилирующему агенту ИПС 1:50.

Заключение: Мазь на основе карбоксиметилхитозана оказывает противомикробное действие, обладает фармакологической активностью в виде уникального антисептического свойства, препарат не нарушает физиологические функции кожи, не вызывает аллергического состояния организма, не вызывая в нем токсикологических проблем.

Ключевые слова: хитозан, карбоксиметилхитозан, степень замещения, ИК- и ЯМР-спектроскопия, рентгеноструктурный анализ, квантово-химический расчет, гистологическое исследование

Цитировать: Курбонова Ф.Н., Ихтиярова Г.А., Григорьян А.Ю., Авилова О., Ходжиев Д.Ю., Худойназарова Г.А. Сравнительное исследование хирургических подходов к лечению объемных образований средостения. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(2):96–102. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-96-102>

Introduction

Chitosan is a natural biopolymer of the 21st century, which distinctive properties attract many researchers. Biopolymers play an important role in our daily lives, in the chemical and food industries, pharmacy and medicine, and agriculture.¹

Chemistry and chemical technology have been taking a lot of interest in natural polymers—chitin, chitosan, and its derivatives, chemically, physically, or enzymatically modified chitosan. Thus, it is thought to be pertinent to conduct both scientific and applied research to enhance the chitosan modification^{2,3} in order to produce chitosan carboxymethyl ethers. Over the past 10 years, interest in research and application of chitosan and carboxymethyl chitosan (CMCS) has significantly grown.^{4,5}

Chitin and chitosan are useful materials because they are nontoxic, biocompatible, and biodegradable into innocuous products.⁶ CMCS, a carboxymethylated derivative of chitosan, exhibits better water solubility and biocompatibility compared with chitosan and possesses superior microbiological properties.⁷

Methods

Chitosan with molecular weight of 162 kDa and deacetylation degree of 85% was used for chemical synthesis of O-CMCS (Figure 1). Dead honeybees were a source of chitin utilized for deacetylation.⁸ Monochloroacetic acid (ClCH_2COOH), double-distilled water ($18 \text{ M}\Omega \cdot \text{cm}^{-1}$), isopropyl alcohol ($\text{C}_3\text{H}_7\text{OH}$), sodium hydroxide (NaOH), acetic acid (CH_3COOH), and ethanol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) were used to create CMCS from chitosan. Every intermediate that formed during the chemical reaction and was a part of the final product did not undergo further purification.⁹ Table 1 compares characteristics of chitosan synthesized from *Bombyx mori*¹⁰ and chitosan from dead bees.

Infrared Spectroscopy

The IRTracer-100 (Shimadzu Corp, Japan) Fourier transform infrared spectrometer was used to perform infrared spectroscopic studies of the synthesized biopolymers. It had the MIRacle-10 attenuated total reflection attachment with a diamond/ZnSe prism, a spectral range of $4000 \pm 400 \text{ cm}^{-1}$ on the wavenumber scale, a resolution of 4 cm^{-1} , a signal-to-noise ratio of 60 000:1, and a scanning speed of 20 spectra per second.

X-ray phase analysis was conducted using CuK radiation and the Rotaflex RU-200 diffractometer (Rigaku Corp, Japan).

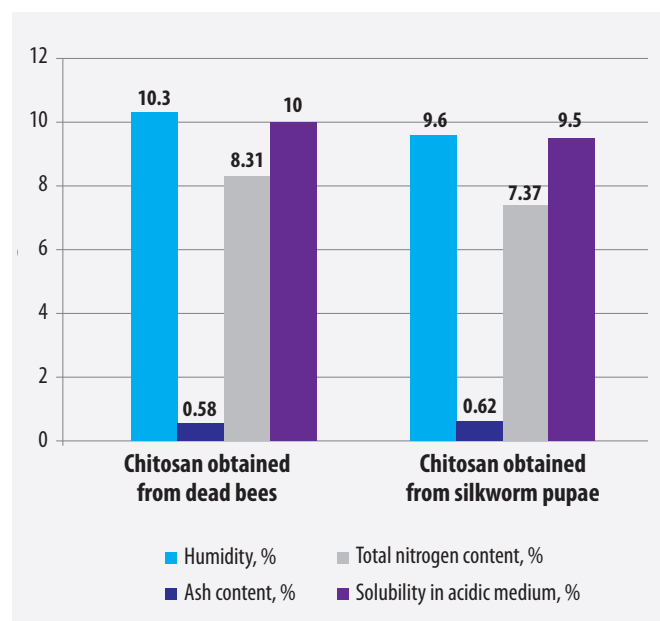


Figure 1. Certain physical characteristics of chitosan obtained from dead bees

Рисунок 1. Некоторые физические характеристики хитозана, полученного из подмора пчел

A pulsed nuclear magnetic resonance (NMR) relaxometer (Bruker Corp, USA) was used for NMR spectroscopy. NMR characteristics were tested using phase detection at 298 K and an operating frequency of 20 MHz. The duration of the $\pi/2$ pulse was 4 μ s. The receiver dead time was 3.5 μ s. Following a single pulse of 900 μ s duration, free induction decay was used to obtain T2 measurements. The Carr-Purcell pulse sequence was applied when the T2 values were high. A model function, comprising a sum of terms representing different sample components, was used for heterogeneous systems:

$$M(t) = M_a(0) \cdot (P_a \cdot e^{\frac{-t}{T_{2a}}}) + M_b(0) \cdot (P_b \cdot e^{\frac{-t}{T_{2b}}}),$$

where P_a and P_b are the apparent populations for phases a and b , respectively.

Quantum Chemical Calculations

Quantum chemical calculations were performed using HyperChem 8.0 (Hypercube Inc, Canada) to determine the molecular geometry and electronic structure of O-CMCS.

Histological Analysis

Following laboratory experiments on white rats, skin tissue was removed, preserved in a 10% formaldehyde solution, and stained with hematoxylin and eosin. Microslides (sizes $x=4 \times 10$, 10×10 , 20×10 , 40×40 , 60×10 , and 80×10) were photographed through a microscope.¹¹

Results and Discussion

It is well known that the amount of chitin in raw materials varies depending on the organisms' age and environment in addition to their kind.¹² The composition of the bee-derived chitosan used in this study is presented in Figure 1, alongside literature data for raw materials of different origins. The results indicate that the chitosan composition from the dead bees is comparable to that of mulberry moth pupae.¹³

A carboxymethyl group was introduced into the chitosan structure using carboxymethyl chitosan (CMCS). This modification enhances solubility in neutral and basic solutions without compromising other essential properties. Carboxymethylation of chitosan's hydroxyl and amine groups produces CMCS.^{14,15} Key factors influencing the carboxymethylation process include temperature, reaction duration, and the molar ratio of monochloroacetic acid (MCAA) to chitosan. Variations in these parameters result in CMCS samples with differing concentrations of carboxymethyl groups.

By adjusting the CMCS:MCAA ratio, the carboxymethylation process was optimized (Table 1).

The ionic carboxymethyl groups in CMCS enhance its solubility. Increasing the proportion of the alkylating agent (MCAA) in the reaction medium increases the number of carboxymethyl groups and, consequently, the solubility of the samples. However, a higher molar concentration of MCAA generates significant amounts

Table 1
Dependence of the degree of substitution in CMCS samples on the CMCS:MCAA ratio ($T = 65^\circ\text{C}$, $\tau = 3\text{ h}$)

Таблица 1

Зависимость степени замещения образцов карбоксиметилхитозана от соотношения карбоксиметилхитозан:моноклоруксусная кислота, $T=650\text{C}$, $\tau=3\text{ ч}$

MCAA conc., mol/L	CMCS: MCAA ratio	N _{amin} , %	Degree of substitution	Solvent, %
0.05	1:0.5	4.9	80	78.5
0.1	1:1	4.75	91.5	90.2
0.15	1:2	4.50	94	93.4
0.2	1:3	3.8	96	96.2

Note: CMCS, carboxymethyl chitosan; conc., concentration; MCAA, monochloroacetic acid

Прим.: CMCS – карбоксиметилхитозан; конц. – концентрация; MCAA – моноклоруксусная кислота

of low molecular weight salts, leading to excessive ethyl alcohol consumption during CMCS purification.

A chitosan:MCAA molar ratio of 1:1 was determined to be optimal for the carboxymethylation process, as it achieves sufficient solubility for evaluating biological activity while minimizing purification challenges.

Reaction rate calculations were performed for CMCS samples prepared at various CMCS:MCAA ratios.

By adjusting the chitosan:MCAA ratio, the carboxymethylation process was optimized in terms of temperature, alkaline solution concentration, reaction duration, and MCAA quantity. Notably, the solubility of chitosan samples subjected to alkaline treatment increased from 70%-75% to 85% when the NaOH concentration was raised from 20% to 30%.⁹

The kinetic parameters for the carboxymethylation of O-CMCS derived from dead bees were established as follows: a NaOH concentration of 30%, a reaction temperature of 65 $^\circ\text{C}$, a reaction duration of 3 hours, a chitosan:MCAA ratio of 1:1, and a chitosan:isopropanol (CS:IPA) ratio of 1:50. Under these conditions, O-CMCS was synthesized from chitosan for the first time, and its optimal production parameters were defined (Figure 2).

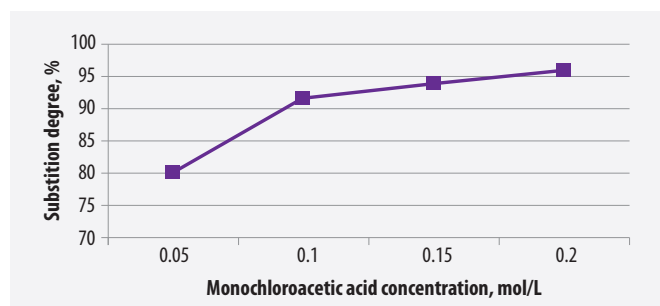


Figure 2. Dependence of the degree of substitution of CMCS on the MCAA concentration

Рисунок 2. Зависимость степени замещения карбоксиметилхитозана от концентрации моноклоруксусной кислоты

The nitrogen mass fraction decreased from 8.31% in chitosan to 4.75% in CMCS following carboxymethylation, reflecting structural changes in the polymer. Conductometric titration revealed a degree of substitution ranging from 80% to 96%. The molecular weight of CMCS, determined by viscometry, was approximately 46 700 g/mol.⁹

Infrared (IR) spectroscopy was used to investigate the molecular structural differences between chitosan (CS) and CMCS. The IR spectrum of chitin exhibits characteristic absorption bands at approximately 3270 cm⁻¹, attributed to -N-H bond stretching vibrations, at 1375 cm⁻¹, indicating the presence of -CH₃ groups, and at 1625 cm⁻¹, characteristic of C=O stretching in amide groups. The IR spectrum of chitosan shows peaks at around 3300 cm⁻¹, corresponding to -NH₂ group stretching, and in the 1390-1000 cm⁻¹ range, reflecting C-N bond skeletal vibrations associated with amine groups.

All amine types in chitosan exhibit absorption bands in the 1360-1000 cm⁻¹ range due to C-N bond vibrations. Additionally, bands at 1433 cm⁻¹, corresponding to -CH₂ group bending vibrations, and at 1373 cm⁻¹, indicating -OH bond bending (inflection), were observed in both chitin and chitosan samples. A broad band of moderate intensity in the 1320-1387 cm⁻¹ range, attributed to -OH bond vibrations, was also detected in the chitosan sample (Figure 3). In the CMCS IR spectrum, an absorption peak characteristic of hydroxyl groups appears in the 3399-3167 cm⁻¹ range. The C=O group is identified by an absorption band at approximately 1552 cm⁻¹ (Figure 4).¹⁶

These results indicate that only the -OH groups in O-CMCS undergo substitution, while the -NH₂ groups

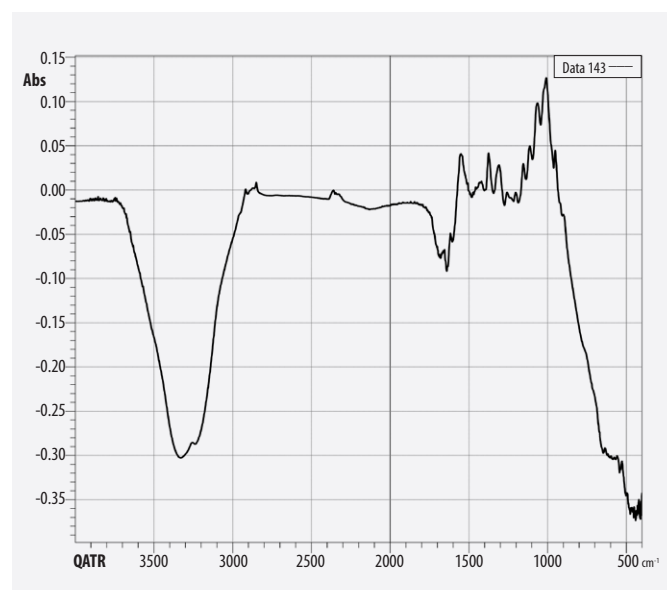


Figure 3. Infrared (IR) spectrum of chitosan obtained from dead bees¹⁷

Рисунок 3. ИК-спектр хитозана, полученного из подмора пчел¹⁷

remain unaffected. Furthermore, the -COOH groups in O-CMCS can form intramolecular and intermolecular interactions with -NH₂ and charged -NH₃⁺ groups. Consequently, O-CMCS contains a higher proportion of -NH₃⁺ groups than chitosan under identical conditions, which likely contributes to its enhanced antibacterial properties.

After synthesizing O-CMCS from dead bees, its X-ray diffraction (XRD) pattern was obtained and analyzed (Figure 5). A flat profile in the 2θ range of 20-30° indicates an amorphous structure. Compared with the XRD pattern of the original CS, the appearance of a new singlet peak in the 2θ range of 35-40° suggests the formation of a single, pure O-CMCS phase.

The nuclear magnetic resonance (NMR) spectra of O-CMCS and the *Apis mellifera* CS sample were

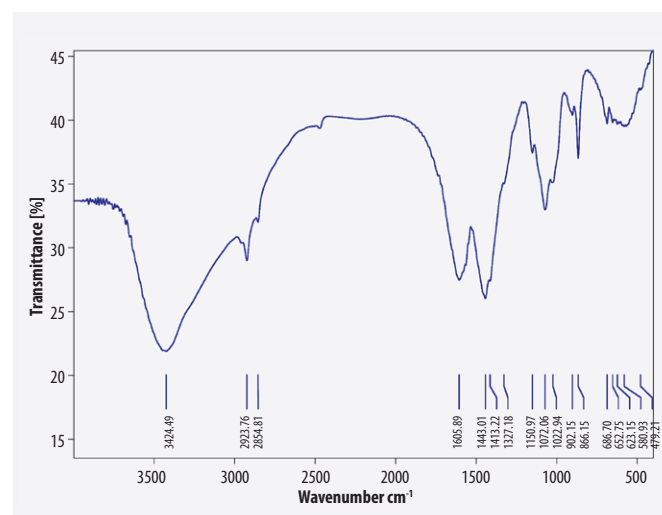


Figure 4. IR spectra of O-CMCS obtained from dead bees
Рисунок 4. ИК-спектры О-карбоксиметилхитозана, полученные из подмора пчел

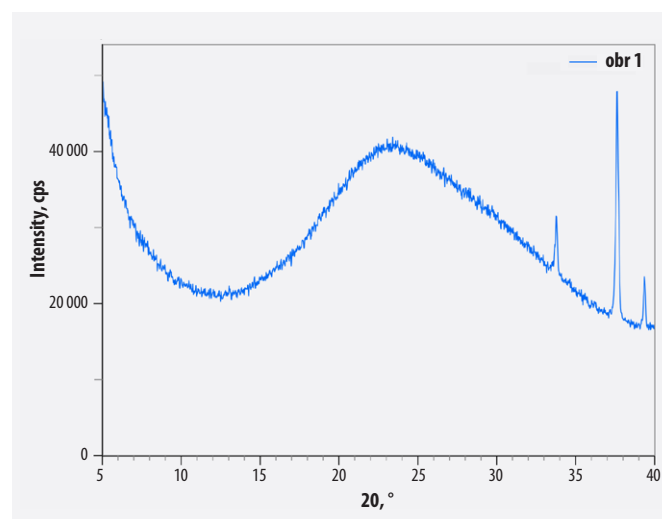


Figure 5. XRD pattern of O-carboxymethyl chitosan derived from chitosan of dead bees

Рисунок 5. Рентгенограмма О-карбоксиметилхитозана, полученного из хитозана пчелиного подмора

acquired and analyzed. In the ^1H NMR spectrum of CS, additional signals at 1.89–1.91 ppm correspond to protons on carbon atoms 1, 2, 3, 5, and 6 of the acetamide ring. A peak at 3.01 ppm, attributed to the $-\text{NH}_2$ group protons, appears as a doublet due to coupling with the $-\text{OH}$ group protons on the third and sixth carbon atoms of the ring, which resonate at 3.58–3.75 ppm (Table 2 and Table 3).

In the ^1H NMR spectrum of O-CMCS, the protons attached to the 2, 3, and 6 carbons of the acetamide ring resonate at 3.09 ppm. This value is derived by integrating the signals observed at 3.24 ppm and 3.41 ppm. The methylene protons of the carboxyl group in O-CMCS appear at 2.52 ppm. The protons of the NH_2 group resonate at 3.90 ppm, while the protons of carbon atoms 1 and 4 in the glucosidic bonds of the polymer chain are detected at 3.52–3.54 ppm. The protons associated with the $-\text{OH}$ groups contribute to a triplet peak in the spectrum.

The introduction of a carboxymethyl group scatters the chemical shifts of the acetamide ring's protons, as observed in the ^1H NMR spectra of O-CMCS. Specifically, protons associated with carbons 1 and 4 are detected at 1.50 ppm. Protons bound to carbon 7 and 6 are observed at 3.24–3.41 ppm, while protons attached to carbon 2 resonate at 2.52 ppm, carbon 3 at 2.73 ppm, and carbon 5 at 3.09 ppm. Due to the presence of the carboxymethyl group, the protons of the NH_2 group shift to 3.52 ppm, and the protons of the $-\text{OH}$ group attached to carbon 3 shift to 3.57 ppm. The protons of the carboxyl group in O-CMCS are observed at 3.59 ppm.

Quantum chemistry techniques were employed to investigate the electronic structure of chitosan and its derivative, O-CMCS, focusing on the interactions between their chemical groups. Molecular orbitals of chitosan and structural models of O-CMCS were calculated to evaluate the influence of the carboxymethyl group on the molecule's electrostatic potential and donor-acceptor properties, including ionization potential.

The electrical and spatial structure of O-CMCS was analyzed using computational modeling (Figure 6). Semi-empirical methods, including AM1, CNDO, and MNDO, were applied to the sodium salt of O-CMCS to calculate the energy of the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO), the highest occupied molecular orbital (HOMO), the heat of formation, and other energetic properties (Table 4).¹⁸

The HOMO energy values obtained from these 3 semi-empirical methods are comparable, and the numerical results align with quantum chemical reactivity indices.¹⁹

These findings indicate that the electronic structure of the chitosan macromolecule is modified by the introduction of substituents. The donor or acceptor properties of electrons in various chemical groups contribute to changes in the effective atomic charge.

Table 2
Results of ^1H NMR spectroscopy of chitosan derived from dead bees

Таблица 2
Результаты ^1H -ЯМР-спектроскопии хитозана пчелиного подмора

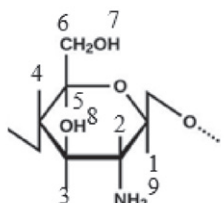
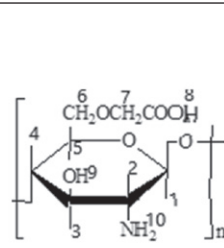
1H, 2H, 3H, 4H, 5H, 6H	(C – H)	1.89–1.91 ppm	
7H, 8H	(O – H)	3.58–3.75 ppm	
6H	(NH_2)	3.01 ppm	

Table 3
Results of ^1H NMR spectroscopy of CMCS obtained from dead bees

Таблица 3
Результаты ^1H -ЯМР-спектроскопии карбоксиметилхитозана пчелиного подмора

1H, 4H	(C – H)	1.5 ppm	
2H	(C – H)	2.52 ppm	
3H	(C – H)	2.73 ppm	
5H	C – H	3.09 ppm	
7H, 6H	C – H	3.24–3.41 ppm	
10H	($-\text{NH}_2$)	3.52 ppm	
9H	(O – H)	3.57 ppm	
8H	($\text{COO} - \text{H}$)	3.9 ppm	

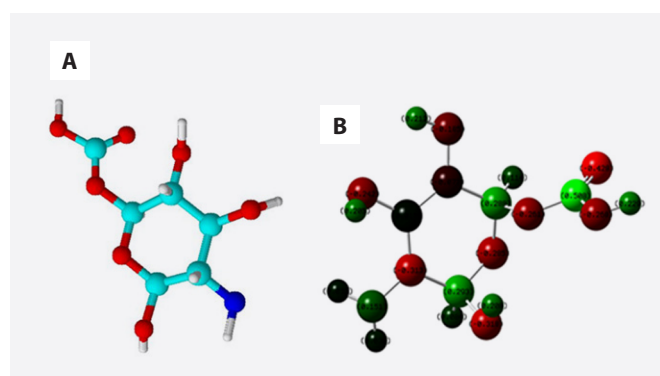


Figure 6. Molecular model (A) and atomic partial charge distribution (B) of O-CMCS derived from *Apis mellifera* chitosan
Рисунок 6. Молекулярная модель О-карбоксиметилхитозана (A) и атомный заряд (B) О-карбоксиметилхитозана *Apis Mellifera*

To evaluate the biological activity of O-CMCS derived from chitosan extracted from dead bees, an ointment containing O-CMCS was applied to burn wounds in white rats. Previous studies have demonstrated the efficacy of animal models in assessing treatments for skin wounds.²⁰

Histological and morphological analyses were conducted, comparing the O-CMCS ointment to a conventional treatment, Levomecol ointment. The O-CMCS ointment yielded promising results²¹ (Figure 7).

Table 4

Energies of the highest occupied E_{HOMO} , lowest unoccupied E_{LUMO} molecular orbitals, heats of formation and energy characteristics calculated by various methods for the structure of O-CMC Na

Таблица 4

Энергии высших занятых E_{HOMO} , низших незанятых E_{LUMO} молекулярных орбиталей, теплоты образования и энергетические характеристики, рассчитанные различными методами для структуры О-СМС Na

Structure	Method	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	Total energy (kJ/mol)	Electronic energy (kJ/mol)	Energy formation (kJ/mol)
O-carboxy methyl chitosan	AM1	7866.2	1300660	334369.2	1635029	76.32
	CNDO	5923.6	139502	516025.8	1911028.6	16858.6
	MNDO	8020.6	1159613	335491.2	1495068.2	78.08

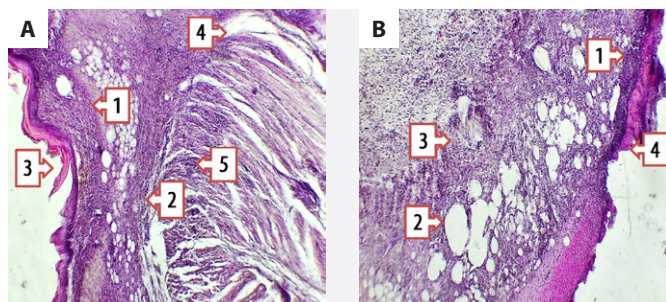


Figure 7. Histological appearance of the burn on the 22nd day. A) CMCS B) Levomecol

A) Healing. Formation of extensive granulation tissue in the dermis (1). Contraction of the wound (2). Eschar (3). Edema (4) with single inflammatory cells (5). Hematoxylin-eosin staining. Lens 10×20 eyepiece.

B) Healing. Cell proliferation (1). Edema (2) with multiple inflammatory cells (3). Eschar (4). Hematoxylin-eosin staining. Lens 10×20 eyepiece.

Рисунок 7. Гистологическая картина ожога на 22-й день.

A) Карбоксиметилхитозан Б) Левомеколь

A) Заживление. Образование обширной грануляционной ткани в дерме (1). Контракция раны (2). Струп (3). Отек (4) с единичными воспалительными клетками (5). Окраска гематоксилином и эозином. Окуляр 10×20 .

B) Заживление. Пролиферация клеток (1). Отек (2) с множественными воспалительными клетками (3). Струп (4). Окраска гематоксилином и эозином. Окуляр 10×20 .

Conclusions

The optimal conditions for producing O-CMCS were investigated, focusing on the carboxymethylation reaction of chitosan derived from *Apis mellifera* and the determination of its kinetic parameters. Physicochemical characterization techniques were employed to study the synthesis of O-CMCS from *Apis mellifera* chitosan. In vivo studies evaluating the biological activity of O-CMCS derived from this novel raw material yielded positive results, supporting its potential use in medical applications.

Author contributions

Concept and design: Kurbonova, Ikhtiyarova

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Kurbonova, Ikhtiyarova

Manuscript drafting and revising: Avilova, Grigoryan, Khojiev, Khudoynazarova

Statistical analysis: Kurbonova, Khojiev

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования:

Ф.Н. Курбонова, Г.А. Ихтиярова

Сбор, анализ и интерпретация данных: Ф.Н. Курбонова, Г.А. Ихтиярова

Подготовка и редактирование текста: О. Авилова,

А.Ю. Григорьян, Д.Ю. Ходжиев, Г.А. Худойназарова

Проведение статистического анализа: Ф.Н. Курбонова, Д.Ю. Ходжиев

Acknowledgments:

We are grateful to the Department of Anatomy and Clinical Anatomy of the Bukhara State Medical Institute, which provided direct assistance in conducting in vivo experiments to determine the biological activity of carboxymethyl chitosan.

Благодарности

Авторы выражают благодарность кафедре анатомии и клинической анатомии Бухарского государственного медицинского института, которая оказала непосредственную помощь в проведении экспериментов in vivo по определению биологической активности карбоксиметилхитозана.

Литература/References

- Jiménez-Gómez CP, Cecilia JA. Chitosan: a natural biopolymer with a wide and varied range of applications. *Molecules*. 2020;25(17):3981. PMID: 32882899. PMCID: PMC7504732. <https://doi.org/10.3390/molecules25173981>
- Rinaudo M, Milas M, Le Dung P. Characterization of chitosan. Influence of ionic strength and degree of acetylation on chain expansion. *Int J Biol Macromol*. 1993;15(5):281–285. PMID: 8251442. [https://doi.org/10.1016/0141-8130\(93\)90027-J](https://doi.org/10.1016/0141-8130(93)90027-J)
- le Dung P, Milas M, Rinaudo M, Desbrières J. Water soluble derivatives obtained by controlled chemical modifications of chitosan. *Carbohydrate Polymers*. 1994;24(3):209–214. [https://doi.org/10.1016/0144-8617\(94\)90132-5](https://doi.org/10.1016/0144-8617(94)90132-5)
- Anitha A, Maya S, Deepa N, et al. Efficient water soluble O-carboxymethyl chitosan nanocarrier for the delivery of curcumin to cancer cells. *Carbohydrate Polymers*. 2011;83(2):452–461. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.08.008>
- Azuma K, Izumi R, Osaki T, et al. Chitin, chitosan, and its derivatives for wound healing: old and new materials. *J Funct Biomater*. 2015;6(1):104–142. Retracted in: *J Funct Biomater*. 2018;9(2):E38. PMID: 25780874. PMCID: PMC4384104. <https://doi.org/10.3390/jfb6010104>
- Sudha PN, Gomathi T, Aisverya S. Recent research in the applications of chitin, chitosan and oligosaccharides. In: Khalaf MN. *Green Polymers and Environmental Pollution Control*. Apple Academic Press; 2015:304–322.

7. Sun T, Zhan B, Zhang W, et al. Carboxymethyl chitosan nanoparticles loaded with bioactive peptide OH-CATH30 benefit nonscar wound healing. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:5771–5786. PMID: 30310280. PMCID: PMC6165789. <https://doi.org/10.2147/IJN.S156206>
8. Mengliyev A, Ikhtiyarova G. Obtaining chitin and chitosan *Apis mellifera* using them in the process of fabric dying. *Universum: Chemistry & Biology*. 2024;121(7):4–8. <https://doi.org/10.32743/unichem.2024.121.7.17788>
9. Kurbanova F, Djumaeva M, Khudoynazarova G. Preparation of *Apis mellifera* carboxymethylchitosan and determination of its molecular weight and degree of acetylation. *E3S Web of Conferences*. 2023;460:10029. <https://doi.org/10.1051/e3s-conf/202346010029>
10. Vokhidova NR, Khudoyberdiyev SS, Nurgaliev IN, Rashidova SS. On obtaining binary polyelectrolyte complexes of chitosan *Bombyx mori* with collagen. *Progress on Chemistry and Application of Chitin and its Derivatives*. 2023;28:188–203. <https://doi.org/10.15259/pcacd.28.017>
11. Khojiev DY, Kurbonova FN. Creation of a new model of burns in rats with the determination of their degree and the use of carboxymethylchitosan *Apis mellifera*. *Eurasian Journal of Academic Research*. 2022;2(6):1115–1120.
12. Mourya VK, Inamdara NN, Tiwari A. Carboxymethyl chitosan and its applications. *Advanced Materials Letters*. 2010;1(1):11–33. <https://doi.org/10.5185/amlett.2010.3108>
13. Рашидова С.Ш., Милушева Р.Ю. *Хитин и хитозан Bombyx mori: синтез, свойства и применение*. Фан; 2009.
- Rashidova SS, Milusheva RY. *Bombyx mori Chitin and Chitosan: Synthesis, Properties, and Application*. FAN; 2009. (In Russ.).
14. Ahmadi F, Oveisi Z, Samani SM, Amoozgar Z. Chitosan based hydrogels: characteristics and pharmaceutical applications. *Res Pharm Sci*. 2015;10(1):1–16. PMID: 26430453. PMCID: PMC4578208.
15. Kłosiński KK, Wach RA, Girek-Bąk MK, et al. Biocompatibility and mechanical properties of carboxymethyl chitosan hydrogels. *Polymers (Basel)*. 2022;15(1):144. PMID: 36616494. PMCID: PMC9823898. <https://doi.org/10.3390/polym15010144>
16. Ихтиярова Г.А., Маматова Ш.Б., Курбанова Ф. Получение хитина и хитозана из медоносного местного пчелиного подмора *Apis Mellifera*. *Universum: технические науки*. 2018;(5):49–52.
- Ikhtiyarova G, Mamatova Sh, Kurbanova F. Separation of chitin and chitosan from local honey bee *Apis mellifera*. *Universum: tekhnicheskije nauki*. 2018;(5):49–52. (In Russ.).
17. Kurbonova FN, Ikhtiyarova GA, Khojiev DY. Creation of a new model of burns in rats with the determination of their degree and use of *Apis mellifera* carboxymethyl chitosan. *The Austrian Journal of Technical and Natural Sciences*. 2022;(5–6):13–17. <https://doi.org/10.29013/AJT-22-5.6-13-17>
18. Kurbanova FN, Ikhtiyarova GA. Method of obtaining and physico-chemical properties of carboxymethyl ethers of chitosan from bees inanimate. *Eurasian Journal of Academic Research*. 2022;2(2):467–472.
19. Qurbanova FN, Ixtiyarova GA. Molecular structure and charge of an atom O-carboxymethylchitosan *Apis Mellifera*. In: *Actual Problems of the Chemistry of Natural Compounds*. Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan; 2022: 190.
20. Kurbonova FN. *Apis Mellifera jonsiz asalaridan O- karboksimetilxitozan olinishi va ularning fizik -kimyoviy xossalariini o'rganish*. Dissertation abstract. Bukhara State University; 2023. (In Uzbek).
21. Терехов А.Г., Мишина Е.С., Ключева Е.Г., Буканова П.А., Хожиев Д.Я., Григорьян А.Ю. Особенности процесса заживления кожной раны в условиях ишемии при местном лечении комбинацией бензалкония хлорида с декспантенолом. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;(1):113–121. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-113-121>
- Terekhov AG, Mishina ES, Klyueva EG, Bukanova PA, Khojiev DY, Grigoryan AY. Peculiarities of skin wound healing under ischemic conditions with topical treatment using a combination of benzalkonium chloride and dexpanthenol. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;(1):113–121. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-113-121>

Author credentials

Feruz N. Kurbonova, PhD, Associate Professor at the Department of Medical Chemistry, Bukhara State Medical Institute (Bukhara, Uzbekistan). <https://orcid.org/0009-0009-3371-4054>

Gulnora A. Ixtiyarova, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Tashkent State Technical University (Tashkent, Uzbekistan). <https://orcid.org/0000-0002-1687-682X>

Arsen Yu. Grigoryan, Dr. Sci. (Med.), 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>

Olga Avilova, PhD, Assistant Professor of Medical Education, Nova Southeastern University (Fort Lauderdale, USA). <https://orcid.org/0000-0003-4508-8336>

Dilmurod Y. Khojiev, PhD, Associate Professor at the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Termez Branch of the Tashkent Medical Academy (Termez, Uzbekistan). <https://orcid.org/0009-0004-7833-6986>

Gulbahor A. Xudoynazarova, Cand. Sci. (Chem.), Professor at the Department of Chemistry and Oil and Gas Technology, Bukhara State University (Bukhara, Uzbekistan). <https://orcid.org/0000-0001-5890-5636>

Conflict of interest: none declared.

Сведения об авторах

Курбанова Феруза Нуруллоевна, доктор философии, доцент кафедры медицинской химии, Бухарский государственный медицинский институт (Бухара, Узбекистан). <https://orcid.org/0009-0009-3371-4054>

Ихтиярова Гулнора Акмаловна, д. хим. н., профессор, Ташкентский государственный технический университет (Ташкент, Узбекистан). <https://orcid.org/0000-0002-1687-682X>

Григорьян Арсен Юрьевич, д. м. н., доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5039-5384>

Авилова Ольга, доктор философии, ассистент-профессор (медицинское образование), Юго-восточный университет Нова (Форт-Лодердейл, США). <https://orcid.org/0000-0003-4508-8336>

Ходжиев Дилмурод Яхшиевич, доктор философии, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Термезский филиал Ташкентской медицинской академии (Термез, Узбекистан). <https://orcid.org/0009-0004-7833-6986>

Худойназарова Гулбахор Акиевна, к. хим. н., профессор кафедры химии и технологии нефти и газа, Бухарский государственный университет (Бухара, Узбекистан). <https://orcid.org/0000-0001-5890-5636>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Оценка клинически значимых маркеров PDX-модели тройного негативного рака молочной железы

©И.С. Ляшенко, А.А. Шульга*, К.С. Еремин, А.С. Гончарова, Д.В. Ходакова, И.В. Головинов, А.В. Галина, С.В. Гурова, Ю.С. Шатова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия

* А.А. Шульга, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, 344037, Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, 63, slip.anka96@mail.ru

Поступила в редакцию 15 января 2025 г. Исправлена 5 марта 2025 г. Принята к печати 7 апреля 2025 г.

Резюме

Цель исследования: Оценить соответствие клинически значимых маркеров PDX-модели тройному негативному раку молочной железы (ТНРМЖ).

Материалы и методы: Для создания PDX-модели ТНРМЖ использовали опухолевый материал от пациентки Е., обратившейся в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России по поводу рака правой молочной железы. Полученные фрагменты опухоли пациента имплантировали мышам линии Balb/c Nude в подкожный сайт, получив первую генерацию ксенографта. Исследование ксеногенной модели проводили на четвертой генерации. Ткани PDX-модели и пациентской опухоли анализировали с помощью гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического методов. Для иммуногистохимического исследования использовались следующие антитела: ER (рецептор эстрогена); PR (рецептор прогестерона); HER2/neu (рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2-го типа); Ki-67 (маркер пролиферации). Молекулярно-генетическое исследование генов *BRCA1* и *BRCA2* выполняли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты: Проведенное гистологическое исследование выявило соответствие гистотипа опухолевой ткани пациентки Е. и ксенографта. Иммуногистохимический анализ данных образцов опухолей показал отсутствие экспрессии маркеров ER, PR и HER2. При этом в опухолевом материале пациентки было выявлено 80% клеток, экспрессирующих Ki-67, а в ксеногенном материале – 90%. Также в исследуемом опухолевом фрагменте пациентки и соответствующем ему ксенографте не было обнаружено мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*.

Заключение: В ходе данной работы была проведена оценка клинически значимых маркеров PDX-модели ТНРМЖ, которая показала совпадение с соответствующими характеристикам опухоли пациентки Е. Таким образом, нами получена PDX-модель, которую можно применять как для фундаментальных, так и доклинических исследований в области онкологии, в том числе для изучения противоопухолевой эффективности новых препаратов в отношении ТНРМЖ, а также для выявления механизмов чувствительности или резистентности к различным терапевтическим воздействиям.

Ключевые слова: тройной негативный рак молочной железы, ER, PR, HER2, Ki67, *BRCA*, PDX-модель

Цитировать: Ляшенко И.С., Шульга А.А., Еремин К.С. и др. Оценка клинически значимых маркеров PDX-модели тройного негативного рака молочной железы. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(2):103–111. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-103-111>

Evaluation of Clinically Relevant Markers in a Patient-Derived Xenograft Model of Triple-Negative Breast Cancer

©Inna S. Lyashenko, Anna A. Shulga*, Konstantin S. Eremin, Anna S. Goncharova, Darya V. Khodakova, Igor V. Golovinov, Anastasiya V. Galina, Sophia V. Gurova, Iuliana S. Shatova

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

* Anna A. Shulga, National Medical Research Centre for Oncology, ulitsa 14-ya Liniya 63, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, slip.anka96@mail.ru

Received: January 15, 2025. Received in revised form: March 5, 2025. Accepted: April 7, 2025.

Abstract

Objective: To evaluate a correlation of clinically relevant markers between a patient-derived xenograft (PDX) model and triple-negative breast cancer (TNBC).

Materials and methods: For the PDX model of TNBC, we used tumor tissue from patient E. who presented with right-sided breast cancer at the National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). The tumor fragments were



subcutaneously implanted into BALB/c nude mice; thus, the first-generation xenograft was obtained. The xenogeneic model was studied on the fourth generation. The PDX model tissues and the patient's tumor were analyzed by histological, immunohistochemical, and molecular genetic methods. For the immunohistochemical study we used antibodies against ER (estrogen receptor), PR (progesterone receptor), HER2/neu (human epidermal growth factor receptor 2), and Ki-67 (proliferation marker). Molecular genetic testing of the *BRCA1* and *BRCA2* genes was performed using real-time polymerase chain reaction.

Results: The histological examination demonstrated a correlation between the histotype of the original tumor tissue and the xenograft. Immunohistochemical analysis of the tumor samples revealed no expression of ER, PR, and HER2 markers. We identified 80% of Ki-67-expressing cells in the patient's tumor and 90% in the xenograft. Furthermore, no mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes were found in the patient's tumor and the corresponding xenograft.

Conclusions: We evaluated clinically relevant markers in the PDX model of TNBC and found the correlation with the corresponding characteristics of the patient's tumor. Thus, we generated the PDX model that can be utilized for both fundamental and preclinical research in oncology, eg, to study antitumor efficacy of novel drugs in TNBC and identify mechanisms of sensitivity or resistance to various therapeutic interventions.

Keywords: triple-negative breast cancer, ER, PR, HER2, Ki-67, *BRCA*, PDX model

Cite this article as: Lyashenko IS, Shulga AA, Eremin KS, et al. Evaluation of clinically relevant markers in a patient-derived xenograft model of triple-negative breast cancer. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(2):103–111. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-103-111>

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) в настоящее время в большинстве стран является наиболее часто диагностируемым злокачественным заболеванием. По последним данным, в 2020 г. было зарегистрировано около 2,26 млн случаев РМЖ, зафиксировано 685 тыс. летальных исходов, заболевание является основной причиной смертности от онкологии среди женщин во всем мире [1]. В России за 2018 г. было выявлено 70 682 новых случая, что составляет в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин 20,9%. Средний возраст пациенток соответствует значению 61,5 года, при этом в структуре смертности женского населения РМЖ находится на первом месте (16,2%) [2].

Согласно литературным данным, большинство случаев РМЖ представляет собой аденокарциному, при этом в 85% случаев аденокарцинома возникает из протоков молочной железы и в 15% – из долькового эпителия [3]. Преобладающим гистологическим типом РМЖ является инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа. Гистотип опухоли, степени злокачественности новообразования, размер первичного узла, а также наличие или отсутствие лимфоваскулярной инвазии и метастазирования в подмышечные лимфатические узлы определяют тактику лечения пациенток [4]. Обязательным условием при карциноме молочной железы является оценка экспрессии ER (рецептор эстрогена), PR (рецептор прогестерона), HER2/neu (рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2-го типа) и Ki-67 (маркер пролиферации) [5]. В молекулярной классификации РМЖ среди всех типов тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) (статус опухоли соответствует ER, PR, HER2) считается менее благоприятным, а его лечение представляет наиболее сложную задачу по сравнению с другими вариантами карцином [6–9]. У пациентов с тройным негативным молекулярным статусом РМЖ наблюдается более агрессивное клиническое течение, регистрируется более поздняя стадия на момент

постановки первоначального диагноза, ранние рецидивы с метастатическим распространением и низкие показатели общей выживаемости [10]. Поскольку в опухолях ТНРМЖ отсутствует экспрессия ER, PR и HER2, они не чувствительны к эндокринной терапии или молекулярной таргетной терапии [11]. Таким образом, химиотерапия является основным системным лечением, но эффективность традиционной послеоперационной адъювантной химиолучевой терапии недостаточно удовлетворительная. Остаточные метастатические поражения в конечном итоге приводят к рецидиву опухоли [12].

Согласно клиническим рекомендациям, при ТНРМЖ рекомендуется применение химиотерапии антрациклинами, их родственными соединениями и таксанами [2]. Однако для лечения карцином молочной железы с тройным негативным молекулярным профилем до сих пор не определен какой-либо предпочтительный режим лекарственной терапии, а ее эффективность недостаточна для лечения неоперабельных или рецидивирующих опухолей ТНРМЖ [13].

Гетерогенность РМЖ является серьезным препятствием для применения подходов персонализированной медицины, для успешности стратегии необходим полный набор клинически значимых и проверенных биомаркеров, а также разработка сопутствующих диагностических тестов для оценки ответа опухоли на лечение [14]. Использование доклинических моделей для проверки гипотез занимает центральное место в исследованиях карцином различных локализаций. К сожалению, давно существующие клеточные линии человека и многие модели трансгенных мышей часто не могут воспроизвести ключевые аспекты злокачественных новообразований человека и, следовательно, не могут адекватно прогнозировать эффекты лекарственных препаратов в клинике. Ксенотрансплантаты, полученные от пациента (patient-derived xenograft, PDX) из образцов свежей нефиксированной опухолевой ткани, повторяют разнообразие РМЖ, отражают гистопатологию, поведение опухоли

и метастатические свойства исходной карциномы молочной железы [15]. В связи с этим перспективным и важным является создание PDX-моделей и проверка их соответствия исследуемой нозологии злокачественного новообразования.

Цель исследования

Оценить соответствие клинически значимых маркеров PDX-модели тройному негативному раку молочной железы.

Материалы и методы

Опухолевый материал

Для создания ксенографта ТНРМЖ использовали фрагмент опухоли, полученный от пациентки Е., обратившейся в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ по поводу рака правой молочной железы. Гистологически опухоль была определена как инвазивная карцинома неспецифического типа G3 и соответствовала стадии cT4bN2M0 St IIIb. Пациенткой было предоставлено письменное согласие на передачу биологического материала.

Животные-реципиенты

Для создания PDX-модели ТНРМЖ использовали иммунодефицитных мышей линии Balb/c Nude (n=12, самки возрастом 5–6 недель и весом 25–27 г), полученных из собственного разведения вивария ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ. Животных содержали в системе ИБК (индивидуально вентилируемые клетки), корм и воду предоставляли по мере необходимости.

Создание PDX-модели ТНРМЖ

После того, как опухолевый образец был получен от пациентки Е., он был доставлен в SPF-виварий в специальной транспортной среде, состоящей из DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) и 10% FBS (Fetal Bovine Serum) производства Gibco, Thermo Fisher Scientific (США). Затем данный образец был разделен на более мелкие фрагменты размером примерно 3×3×3 мм. Предварительно наркотизированным мышам имплантировали по одному такому фрагменту подкожно для получения 1-й генерации ксенографта. Для последующих генераций полученные опухолевые узлы при достижении необходимого размера (примерно 1–1,5 см в диаметре) перевивались от предыдущей генерации к следующей вышеуказанным способом (n=3 для каждой генерации). В данной работе использовали четвертую генерацию ксенографта.

Гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование

Фрагменты донорской и ксеногенной опухолей фиксировали в 10%-м формалине в течение 24 ч, затем выполняли проводку в процессоре Tissue-Tek Xpress x120 (Sakura Finetek, Япония), после чего заключали в парафин. При помощи роторного микротомы HM 325

(Thermo Shandon Limited, Великобритания) делали микросрезы, которые в дальнейшем подвергали депарафинизации. Для оценки гистологической картины препаратов проводили окрашивание гематоксилином и эозином. ИГХ-окрашивание проводили в автоматическом режиме в иммуногистостейнере BenchMark ULTRA Ventana (Roche, Швейцария). В работе использовали следующие антитела: ER (клон SP1), Cell Marque в разведении 1:100; PR (клон SP2), DBS в разведении 1:100; Ki-67 (клон SP6), Cell Marque в разведении 1:200; HER2/neu (клон 4B5), Ventana Roche RTU. Для демаскировки применяли Трис-ЭДТА буфер, pH=9 (CC1). В полученных препаратах анализ экспрессии ER, PR и Ki-67 опухолевыми клетками осуществляли вычислением доли клеток с окрашенными ядрами (процент от общего количества опухолевых клеток) не менее чем в 10 случайных полях зрения при увеличении ×400. При оценке Her2/neu анализировали полное или частичное мембранное окрашивание. Отсутствие или наличие слабого окрашивания (ядер и/или мембраны) менее, чем в 10% опухолевых клеток, интерпретировалось как негативная ИГХ-реакция. Позитивной реакцией ИГХ считалось яркое равномерное окрашивание более 10% всех опухолевых клеток.

Молекулярно-генетическое исследование

Молекулярно-генетическое исследование донорской и ксеногенной опухолей на предмет наличия или отсутствия мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* выполняли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (real-time polymerase chain reaction) с использованием набора реагентов «BRCA1,2-ткань» (ТестГен, Россия).

Соблюдение этических стандартов

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (выписка из протокола заседания биоэтической комиссии № 19/123 от 03.08.2021 г.). Информированное согласие получено от участника исследования. Пациенткой было предоставлено письменное согласие на передачу биологического материала. Работу с животными проводили в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 2010/63/EU), а также в соответствии с Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных и Приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 19/123 от 03.08.2021 г.).

Результаты исследования и их обсуждение

Известно, что PDX-модели способны более точно отражать биологические характеристики человеческих опухолей по сравнению с другими модельными объектами [15]. Это позволяет рассматривать PDX-модели в качестве наиболее подходящей экспериментальной модельной системы как для доклинических испытаний лекарственных средств, так и для фундаментальных исследований в области онкологии. На данный момент многие академические и фармацевтические сообщества работают над расширением спектра стабильно трансплантируемых моделей PDX, представляющих разные подтипы РМЖ [16]. Однако эти модели требуют тщательной характеристики и проверки на наличие клинически значимых маркеров для возможности использования их наиболее рациональным образом.

В связи с этим важным этапом, предшествующим трансляционным исследованиям с использованием PDX, является оценка ее соответствия типу изучаемого злокачественного новообразования.

Гистологическое исследование материала, полученного от пациентки Е., выявило опухоль с инвазивным ростом, криброзного, солидного, местами железистоподобного и трабекулярного строения, из полиморфных клеток с выраженной ядерной атипией, патологическими митозами; с очагами некроза, фиброзом стромы, неравномерной перитуморальной лимфоцитарной инфильтрацией; с наличием периваскулярной и периневральной инвазии. Опухолевый образец PDX-модели воспроизводил морфологию и гистотип донорской опухоли и соответствовал карциноме неспецифического типа Grade 3 (рис. 1).

В ходе иммуногистохимического исследования препаратов опухолевых образцов, полученных от па-

циентки Е. и от PDX-модели, на ER, PR, HER2, было выявлено отсутствие экспрессии данных маркеров. При этом наблюдалась позитивная реакция в клетках внешнего контроля, что нам дает возможность оценить достоверность полученных данных и исключить ложноотрицательный результат анализа.

Статус ER имеет важное значение для принятия клинических решений и прогнозирования результатов лечения пациентов с раком молочной железы. Экспрессия ER указывает на биологическую зависимость от активности циркулирующего эстрогена. В частности, терапевтические эффекты напрямую коррелируют с уровнями ER в опухолевых клетках [17]. В данной работе иммуногистохимическое окрашивание по ER показало отсутствие экспрессии в опухолевых клетках как донорской, так и ксеногенной опухолей (рис. 2).

Следует отметить, что экспрессия PR зависит от уровня эстрогена, поскольку ген PR является мишенью ER. Существует взаимное регуляторное взаимодействие между экспрессией PR и ER, где ER регулирует экспрессию PR и, в свою очередь, PR модулирует экспрессию ER [18]. Наличие PR указывает на то, что ER функционально активен. Кроме того, PR играет роль в контроле нескольких важных клеточных функций, включая целостность клеток, рост и пролиферацию [19]. ИГХ-анализ исследуемых образцов опухоли пациентки Е. и PDX-модели показал, что в них отсутствует экспрессия не только ER, но и PR (рис. 3).

Опухоли типа ТНРМЖ, помимо всего вышеуказанного, также отличаются низкой экспрессией HER2 или полным ее отсутствием. Клинически доказано, что такие опухоли сложнее поддаются лечению и чаще метастазируют, чем опухоли, которые

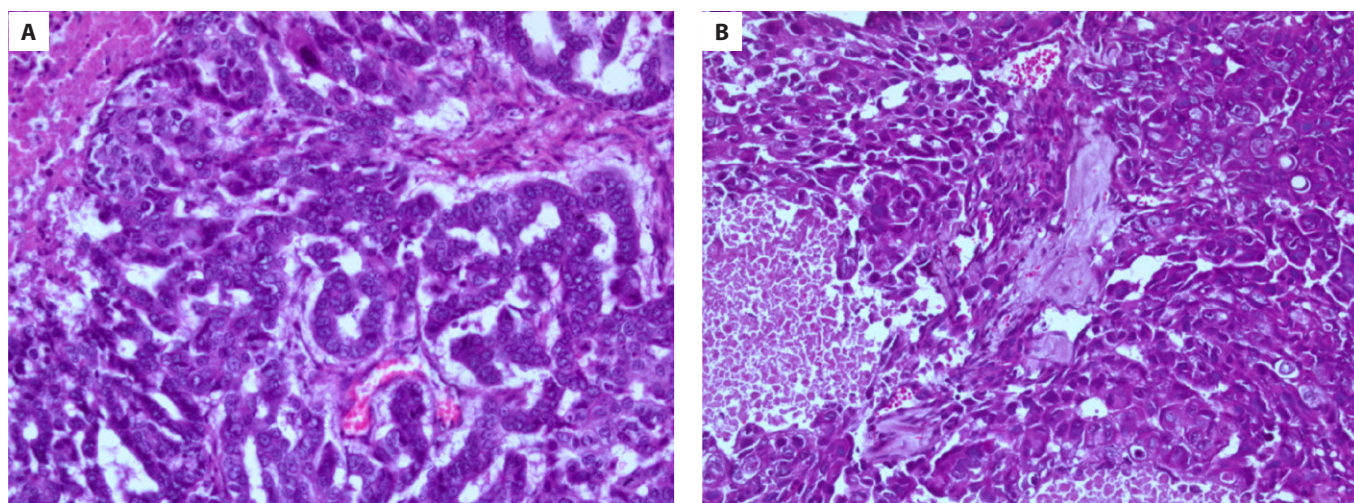


Рисунок 1. Гистологический препарат: А – опухолевый материал ТНРМЖ пациентки Е. В – опухолевый материал PDX-модели ТНРМЖ. Увеличение $\times 200$

Figure 1. Histological specimen: A, tumor tissue (triple-negative breast cancer, TNBC) from patient E.; B, tumor tissue from the patient-derived xenograft (PDX) model of TNBC. Magnification $\times 200$

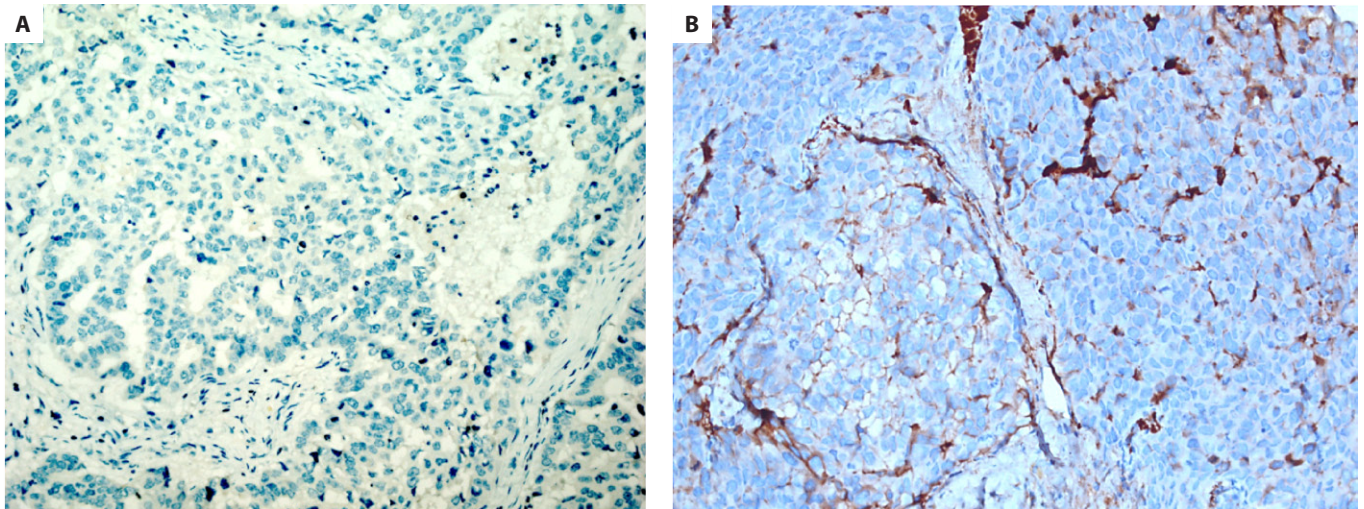


Рисунок 2. Иммуногистохимический препарат опухоли, обработанный антителами к ER: А – опухолевый материал ТНPMЖ пациентки Е.; В – опухолевый материал PDX-модели ТНPMЖ. Увеличение $\times 200$

Figure 2. Immunohistochemical specimen of the tumor treated with anti-ER antibodies: A, tumor tissue from patient E.; B, tumor tissue from the PDX model of TNBC. Magnification $\times 200$

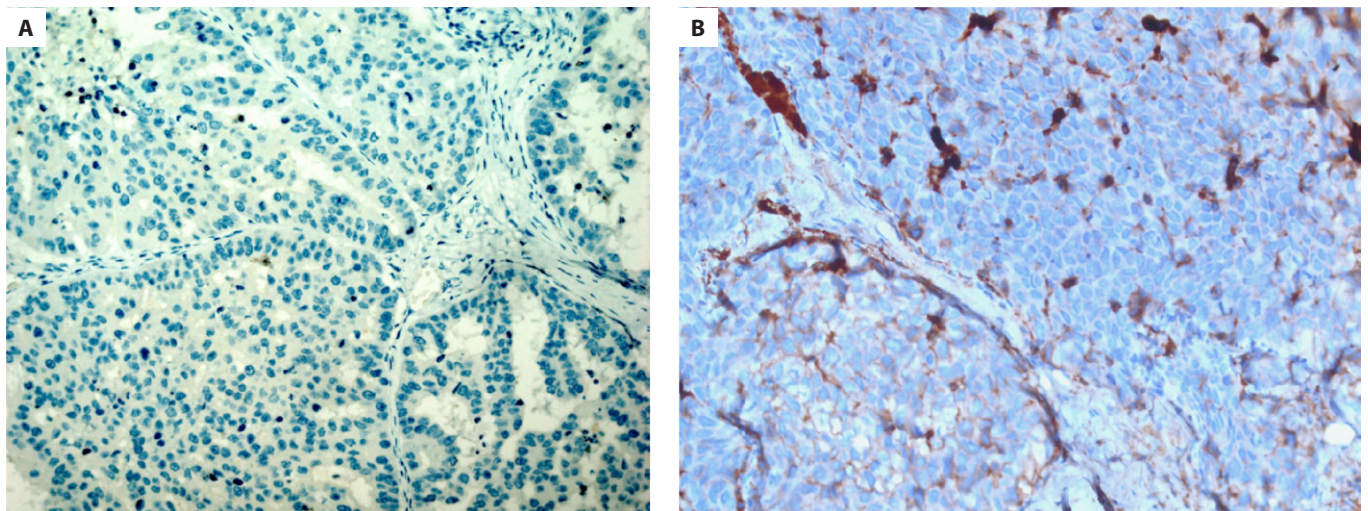


Рисунок 3. Иммуногистохимический препарат опухоли, обработанный антителами к PR: А – опухолевый материал ТНPMЖ пациентки Е.; В – опухолевый материал PDX-модели ТНPMЖ. Увеличение $\times 200$

Figure 3. Immunohistochemical specimen of the tumor treated with anti-PR antibodies: A, tumor tissue from patient E.; B, tumor tissue from the PDX model of TNBC. Magnification $\times 200$

являются HER2-положительными [20]. Следовательно, исследование данного маркера необходимо ввиду его прогностической значимости для назначения лечения. ИГХ-анализ препаратов показал отсутствие экспрессии HER2 как в опухоли пациентки Е., так и в ксеногенной модели (рис. 4). Единственное отличие препаратов состоит в том, что в случае ксенографта присутствует неспецифическое фоновое окрашивание. Однако оно не является истинным мембранным окрашиванием, которое могло бы соответствовать иммунопозитивной реакции (рис. 4B).

В аналогичном исследовании была получена ортотопическая PDX модель ТНPMЖ путем трансплантации опухоли в жировую ткань молочной железы. Данная модель также хорошо сохраняла паттерн

экспрессии перечисленных маркеров в сравнении с исходной опухолью [21]. С учетом различий в месте трансплантации, полученная нами гетеротопическая (подкожная) модель показала схожий результат.

ТНPMЖ представляет собой высокопролиферативный подтип рака молочной железы, часто связанный с высокой экспрессией Ki-67 [22]. Среди биомаркеров РМЖ Ki-67 применяется для количественной оценки пролиферации клеток в опухолевых образцах, как один из наиболее широко используемых антигенов пролиферации. Также индекс Ki-67 исследуется как прогностический маркер ответа на терапию [23]. В исследуемых нами образцах процент клеток, экспрессирующих Ki-67, достаточно высок (рис. 5). В опухолевом материале, полученном

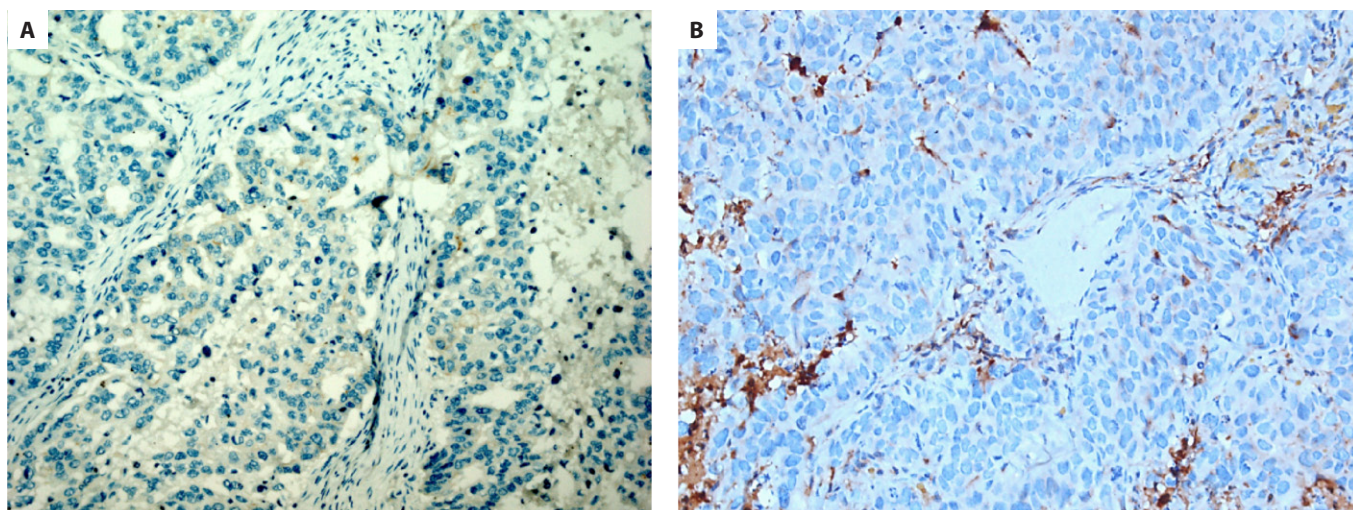


Рисунок 4. Иммуногистохимический препарат опухоли, обработанный антителами к HER2: А – опухолевый материал ТНPMЖ пациентки Е.; В – опухолевый материал PDX-модели ТНPMЖ. Увеличение $\times 200$

Figure 4. Immunohistochemical specimen of the tumor treated with anti-HER2 antibodies: A, tumor tissue from patient E.; B, tumor tissue from the PDX model of TNBC. Magnification $\times 200$

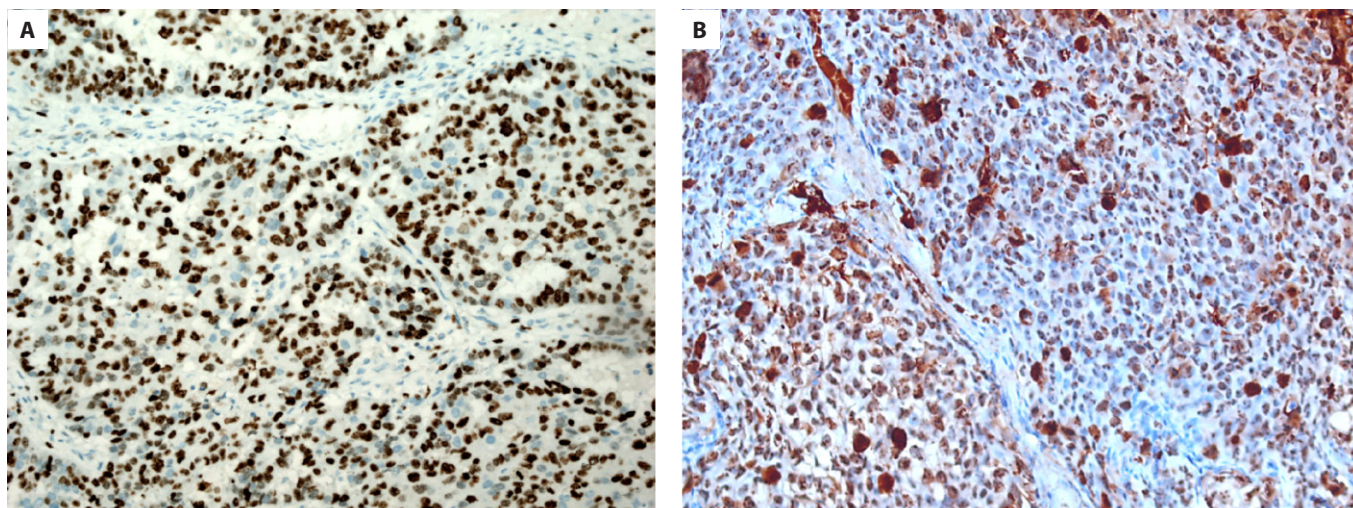


Рисунок 5. Иммуногистохимический препарат опухоли, обработанный антителами к Ki-67: А – опухолевый материал ТНPMЖ пациентки Е. В – опухолевый материал PDX-модели ТНPMЖ. Увеличение $\times 200$

Figure 5. Immunohistochemical specimen of the tumor treated with anti-Ki-67 antibodies: A, tumor tissue from patient E.; B, tumor tissue from the PDX model of TNBC. Magnification $\times 200$

от пациентки Е., было выявлено 80% иммунопозитивных клеток (рис. 5А). В ксеногенной модели уровень пролиферации клеток немного больше – 90% (рис. 5Б, табл. 1). Указанная разница в количестве иммунопозитивных клеток может быть связана с тем, что для трансплантации был взят образец с более выраженной пролиферирующей активностью.

Проведенное молекулярно-генетическое исследование опухолевого материала, полученного от пациентки Е. и от PDX-модели, выявило отсутствие мутаций в генах *BRCA1* (*c.5266dup.C*, *c.181T>G*, *c.5251C>T*, *c.4035delA*, *c.5161C>T*, *c.4675G>A*, *c.68_69del*, *c.3700_3704del*, *c.1961delA*, *c.4689C>G*, *c.3756_3759del*) и *BRCA2* (*c.3749dupA*, *c.961_962insAA*, *c.2897_2898del*, *c.8754+1G>A*, *6174delT*) (табл. 1).

Генетическая предрасположенность к ТНPMЖ связана с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Почти в 70% случаев рака молочной железы у женщин с наследственными мутациями в *BRCA1/2* экспрессия гистологических маркеров PR, ER и HER2 низкая или отсутствует [24]. В среднем от 10 до 15% всех пациентов с ТНPMЖ являются носителями мутаций зародышевой линии *BRCA1* или *BRCA2*, а у носителей мутации *BRCA1* более вероятно развитие ТНPMЖ [25]. Однако частота встречаемости мутаций *BRCA1* или *BRCA2* в общей популяции достаточно низкая, примерно 1 случай на 400 человек (1:400) [26, 27].

Белки *BRCA1/BRCA2* играют важную роль в репарации ДНК посредством гомологичной рекомбинации. Следовательно, эти мутации обычно приводят

к нарушению данного процесса. В настоящее время большинство пациентов с ТНРМЖ, независимо от того, являются ли они носителями мутации *BRCA* или нет, лечатся химиотерапией по стандартной схеме. Классические схемы адъювантной или неоадъювантной химиотерапии включают антрациклины, их родственные соединения и таксаны [2, 28]. Хотя антрациклины являются основой химиотерапии рака молочной железы, эти агенты связаны со значительной токсичностью, включая риск вторичного лейкоза и кардиотоксичности [29]. Подобно антрациклинам, препараты платины повреждают ДНК и проявляют синергическую активность при введении в сочетании с таксанами в доклинических моделях ТНРМЖ [30].

Из-за нарушения восстановления повреждений ДНК может наблюдаться разница в реакции на лечение. В двух исследованиях сообщалось, что у пациентов с мутацией *BRCA1* наблюдался более высокий уровень ответа на лечение, чем у пациентов без мутации *BRCA* [25, 31]. Возможно, это объясняется тем, что повреждения ДНК опухолевых клеток, происходящие в процессе химиотерапии, вследствие мутаций *BRCA1/2* не могут нивелироваться за счет механизма репарации.

Заключение

В ходе данной работы была проведена оценка клинически значимых маркеров опухолевого материала пациентки Е. и PDX-модели ТНРМЖ. Выявлено, что гистологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические характеристики образцов исследуемого ксенографта соответствовали характеристикам образцов опухолевой ткани донора с ТНРМЖ. Ксенографт четвертой генерации сохранил все основные клинические характеристики исходной опухоли после нескольких серийных ксенотрансплантаций. Таким образом, мы получили стабильную модель ТНРМЖ, которая соответствует опухоли пациента.

На полученной PDX-модели можно проводить как фундаментальные, так и доклинические исследования *in vivo* препаратов классов антрациклины и таксаны, которые входят в стандартную химиотерапию, а также для изучения противоопухолевой эффективности новых препаратов в отношении ТНРМЖ, в том числе для выявления механизмов чувствительности или резистентности к различным терапевтическим воздействиям.

Вклад авторов

Проведение эксперимента: И.С. Ляшенко, А.В. Галина, С.В. Гурова

Гистологический и иммуногистохимический анализ: К.С. Еремин

Анализ полученных результатов: А.В. Галина

Обзор литературы: А.А. Шульга, Д.В. Ходакова

Подготовка текста: А.А. Шульга

Редактирование текста: А.С. Гончарова, И.В. Головинов

Научное руководство: Ю.С. Шатова

Author contributions

Experimentation: Lyashenko, Galina, Gurova

Histological and immunohistochemical analysis: Eremin

Data analysis: Galina

Literature review: Shulga, Khodakova

Manuscript drafting: Shulga

Manuscript revising: Goncharova, Golovinov

Supervision: Shatova

Литература/References

1. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol.* 2022;95(1130):20211033. PMID: 34905391. PMCID: PMC8822551. <https://doi.org/10.1259/bjr.20211033>
2. Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии, Российское общество онкомаммологов. *Клинические рекомендации : Рак молочной железы.* Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии, Российское общество онкомаммологов; 2021.
3. Association of Oncologists of Russia, Russian Society of Clinical Oncology, Russian Association of Oncological Mammology. *Clinical Guidelines : Breast Cancer.* Association of Oncologists of Russia, Russian Society of Clinical Oncology, Russian Association of Oncological Mammology; 2021. (In Russ.).
4. Feng Y, Spezia M, Huang S, et al. Breast cancer development and progression: risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis.* 2018;5(2):77–106. PMID: 30258937. PMCID: PMC6147049. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.05.001>
5. Wen HY, Collins LC. Breast cancer pathology in the era of genomics. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2023;37(1):33–50. PMID: 36435613. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2022.08.004>
6. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н. и др. Рак молочной железы. *Злокачественные опухоли.* 2023;13(3S2–1):157–200. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200>
7. Tyulyandin SA, Artamonova EV, Zhigulev AN, et al. Breast cancer. *Malignant Tumours.* 2023;13(3S2–1):157–200. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200>
8. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(7):1688–1698. PMID: 25208879. PMCID: PMC4362882. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0432>
9. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011;121(7):2750–2767. PMID: 21633166. PMCID: PMC3127435. <https://doi.org/10.1172/JCI45014>
10. Berrada N, Delaloge S, André F. Treatment of triple-negative metastatic breast cancer: toward individualized targeted treatments or chemosensitization?. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 7:vii30–vii35. PMID: 20943632. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq279>
11. Кит О.И., Шлык О.С., Гуськова Н.К. и др. Оценка эффективности остеомоделирующей терапии у больных с гормонозависимым раком молочной железы. *Современные проблемы науки и образования.* 2021;(3):105. <https://doi.org/10.17513/spno.30695>
12. Kit OI, Shlyk OS, Guskova NK, et al. Assessment of efficacy of osteomodelling therapy in patients with hormone-dependent breast cancer. *Modern Problems of Science and Education.* 2021;(3):105. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.30695>
13. Boyle P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 6:vi7–vi12. PMID: 23012306. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds187>

11. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):61. PMID: 32517735. PMCID: PMC7285581. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01296-5>
12. Chaudhary LN, Wilkinson KH, Kong A. Triple-negative breast cancer: who should receive neoadjuvant chemotherapy?. *Surg Oncol Clin N Am.* 2018;27(1):141–153. PMID: 29132557. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2017.08.004>
13. Смирнова О.В., Борисов В.И., Вельшер Л.З. Лекарственное лечение метастазов тройного негативного рака молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2015;4(6):74–82. <https://doi.org/10.17116/onkolog20154674-82>
- Smirnova OV, Borisov VI, Velsher LZ. Drug treatment for triple-negative metastatic breast cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A.Gertsena.* 2015;4(6):74–82. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20154674-82>
14. Hait WN. Anticancer drug development: the grand challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(4):253–254. PMID: 20369394. <https://doi.org/10.1038/nrd3144>
15. Whittle JR, Lewis MT, Lindeman GJ, Visvader JE. Patient-derived xenograft models of breast cancer and their predictive power. *Breast Cancer Res.* 2015;17(1):17. PMID: 25849559. PMCID: PMC4323263. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0523-1>
16. Dobrolecki LE, Airhart SD, Alferez DG, et al. Patient-derived xenograft (PDX) models in basic and translational breast cancer research. *Cancer Metastasis Rev.* 2016;35(4):547–573. PMID: 28025748. PMCID: PMC5396460. <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9653-x>
17. Fei F, Siegal GP, Wei S. Characterization of estrogen receptor-low-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;188(1):225–235. PMID: 33694051. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06148-0>
18. Lashen AG, Toss MS, Mongan NP, Green AR, Rakha EA. The clinical value of progesterone receptor expression in luminal breast cancer: A study of a large cohort with long-term follow-up. *Cancer.* 2023;129(8):1183–1194. PMID: 36653923. <https://doi.org/10.1002/cncr.34655>
19. Cui X, Schiff R, Arpino G, Osborne CK, Lee AV. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7721–7735. PMID: 16234531. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.004>
20. Karim AM, Eun Kwon J, Ali T, et al. Triple-negative breast cancer: epidemiology, molecular mechanisms, and modern vaccine-based treatment strategies. *Biochem Pharmacol.* 2023;212:115545. PMID: 37044296. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115545>
21. DeRose YS, Wang G, Lin YC, et al. Tumor grafts derived from women with breast cancer authentically reflect tumor pathology, growth, metastasis and disease outcomes. *Nat Med.* 2011;17(11):1514–1520. PMID: 22019887. PMCID: PMC3553601. <https://doi.org/10.1038/nm.2454>
22. Oshi M, Newman S, Murthy V, et al. ITPKC as a prognostic and predictive biomarker of neoadjuvant chemotherapy for triple negative breast cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(10):2758. PMID: 32992708. PMCID: PMC7601042. <https://doi.org/10.3390/cancers12102758>
23. Andre F, Arnedos M, Goubar A, Ghouadni A, Delaloge S. Ki67--no evidence for its use in node-positive breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(5):296–301. PMID: 25781576. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.46>
24. Howard FM, Olopade OI. Epidemiology of triple-negative breast cancer: a review. *Cancer J.* 2021;27(1):8–16. PMID: 33475288. <https://doi.org/10.1097/PP0.0000000000000500>
25. Paluch-Shimon S, Friedman E, Berger R, et al. Neo-adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel in triple-negative breast cancer among BRCA1 mutation carriers and non-carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;157(1):157–165. PMID: 27113739. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3800-5>
26. Nelson HD, Fu R, Goddard K, et al. *Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation.* Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013. PMID: 24432435.
27. Anglian Breast Cancer Study Group. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. Anglian Breast Cancer Study Group. *Br J Cancer.* 2000;83(10):1301–1308. PMID: 11044354. PMCID: PMC2408797. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1407>
28. Zhu M, Liang C, Zhang F, Zhu L, Chen D. A nomogram to predict disease-free survival following neoadjuvant chemotherapy for triple negative breast cancer. *Front Oncol.* 2021;11:690336. PMID: 34745934. PMCID: PMC8566908. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.690336>
29. Muss HB, Berry DA, Cirincione C, et al; Cancer and Leukemia Group B Experience. Toxicity of older and younger patients treated with adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: the Cancer and Leukemia Group B Experience. *J Clin Oncol.* 2007;25(24):3699–3704. PMID: 17704418. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.10.9710>
30. Sharma P, Kimler BF, O'Dea A, et al. Randomized phase II trial of anthracycline-free and anthracycline-containing neoadjuvant carboplatin chemotherapy regimens in stage I-III triple-negative breast cancer (NeoSTOP). *Clin Cancer Res.* 2021;27(4):975–982. PMID: 33208340. PMCID: PMC7887017. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-3646>
31. Wang C, Zhang J, Wang Y, et al. Prevalence of BRCA1 mutations and responses to neoadjuvant chemotherapy among BRCA1 carriers and non-carriers with triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2015;26(3):523–528. PMID: 25480878. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu559>

Сведения об авторах

Ляшенко Инна Сергеевна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9688-9550>

Шульга Анна Александровна, младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0009-0006-1125-2897>

Еремин Константин Станиславович, врач патологоанатомического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9331-3353>

Гончарова Анна Сергеевна, к. б. н., заведующий испытательным лабораторным центром, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>

Ходакова Дарья Владиславовна, младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>

Головинов Игорь Викторович, младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3011-6904>

Галина Анастасия Владимировна, младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7823-3865>

Гурова Софья Валерьевна, младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9747-8515>

Шатова Юлиана Сергеевна, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей мягких тканей и костей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1748-9186>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Inna S. Lyashenko, Postgraduate Student, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9688-9550>

Anna A. Shulga, Junior Researcher, Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0006-1125-2897>

Konstantin S. Eremin, Pathologist, Division of Anatomic Pathology, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9331-3353>

Anna S. Goncharova, Cand. Sci. (Bio.), Head of the Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>

Darya V. Khodakova, Junior Researcher, Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>

Igor V. Golovinov, Junior Researcher, Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3011-6904>

Anastasiya V. Galina, Junior Researcher, Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7823-3865>

Sophia V. Gurova, Junior Researcher, Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9747-8515>

Iuliana S. Shatova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Division of Soft Tissue and Bone Tumors, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1748-9186>

Conflict of interest: *none declared.*



Случай успешного хирургического лечения пациента с центральным плоскоклеточным раком легкого IIIB стадии из видеоторакоскопического доступа после неоадьювантной химиоиммунотерапии

©Е.И. Зинченко^{1,2}, А.С. Петров^{1,2}, Д.Л. Фатеева^{1*}, В.Г. Пищик¹⁻⁴

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Россия

³ Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Россия

* Д.Л. Фатеева, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9, daria.l.fateeva@mail.ru

Поступила в редакцию 24 октября 2024 г. Исправлена 26 января 2025 г. Принята к печати 21 марта 2025 г.

Резюме

У пациентов с IIIA–IIIB стадиями немелкоклеточного рака легкого в случаях, когда использование хирургического метода ограничено, улучшить отдаленные результаты позволяет комбинированное лечение: химиотерапия в неоадьювантном режиме с целью уменьшения размера опухоли с последующей возможностью радикального хирургического лечения.

В последние годы стандартная индукционная химиотерапия может дополняться иммунотерапией чек-пойнт-ингибиторами, что активно обсуждается в современном научном сообществе. В то время как в одних публикациях демонстрируется эффективность неоадьювантной химиоиммунотерапии, другие авторы отмечают дополнительные трудности при оперативном вмешательстве после данного вида индукционного лечения.

В представленном нами клиническом наблюдении продемонстрированы особенности хирургического лечения пациента с центральным немелкоклеточным раком легкого IIIB стадии после химиоиммунотерапии; обсуждаются трудности, связанные с оперативным вмешательством при выполнении сложной анатомической резекции легкого из малотравматичного видеоторакоскопического доступа, а также рассматриваются способы профилактики интра- и послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: неоадьювантная химиоиммунотерапия, немелкоклеточный рак легкого, лечение немелкоклеточного рака легкого III стадии, хирургическое лечение немелкоклеточного рака легкого, видеоторакоскопический доступ

Цитировать: Зинченко Е.И., Петров А.С., Фатеева Д.Л., Пищик В.Г. Случай успешного хирургического лечения пациента с центральным плоскоклеточным раком легкого IIIB стадии из видеоторакоскопического доступа после неоадьювантной химиоиммунотерапии. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(2):112–118. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-112-118>

Successful Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Following Neoadjuvant Chemoimmunotherapy for Stage IIIB Central Squamous Cell Lung Cancer: A Case Report

©Evgenii I. Zinchenko^{1,2}, Andrey S. Petrov^{1,2}, Daria L. Fateeva^{1*}, Vadim G. Pischik¹⁻⁴

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

² Sokolov Northwestern District Research and Clinical Center, Saint Petersburg, Russian Federation

³ City Clinical Oncological Dispensary, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Health Committee of St. Petersburg, Saint Petersburg, Russian Federation

* Daria L. Fateeva, Saint Petersburg State University, Universitetskaya naberezhnaya 7-9, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation, daria.l.fateeva@mail.ru

Received: October 24, 2024. Received in revised form: January 26, 2025. Accepted: March 21, 2025.

Abstract

When surgical treatment is limited in patients with stage IIIA–IIIB non–small cell lung cancer (NSCLC), multimodality treatment can improve long-term outcomes: neoadjuvant chemotherapy to reduce the tumor size followed by radical surgery.



In recent years, the combination of standard induction chemotherapy with immune checkpoint inhibitors has been the subject of active debate in the literature. Some studies demonstrate the efficacy of neoadjuvant chemoimmunotherapy, whereas other authors note additional difficulties of surgery after it.

In this case report we demonstrate features of surgery in a male patient with stage IIIB central NSCLC after chemoimmunotherapy and discuss difficulties of surgery associated with a minimally invasive video-assisted thoracoscopic surgery approach in complex anatomical lung resection and methods for preventing intraoperative and postoperative complications.

Keywords: neoadjuvant chemoimmunotherapy, non-small cell lung cancer, stage III NSCLC treatment, surgery for NSCLC, video-assisted thoracoscopic surgery

Cite this article as: Zinchenko EI, Petrov AS, Fateeva DL, Pischik VG. Successful video-assisted thoracoscopic surgery following neoadjuvant chemoimmunotherapy for stage IIIB central squamous cell lung cancer: a case report. *Innovative Medicine of Kuban.* 2025;10(2):112–118. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-112-118>

Введение

Рак легкого – одно из наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний, его распространенность продолжает расти с каждым годом [1]. Смертность от данного заболевания также находится на одном из самых высоких мест среди онкологических заболеваний как у мужчин, так и у женщин [2].

Среди различных гистологических типов рака немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является наиболее распространенным (80–85%). Основным методом радикального лечения НМРЛ на данный момент остается хирургическое лечение [3]. Однако примерно у трети пациентов с диагнозом рака легких диагностируется местно-распространенная опухоль с вовлечением окружающих структур и/или метастазами в лимфатические узлы средостения (IIIA–IV стадия), когда использование хирургического метода ограничено. У такого контингента пациентов улучшить отдаленные результаты позволяет применение multimodalного лечения: в качестве первого этапа назначается неoadъювантная химиотерапия, в том числе с целью уменьшения размера опухоли, и обеспечение возможности радикального хирургического лечения в дальнейшем [4].

В последние годы стали появляться сообщения о дополнении к стандартной неoadъювантной химиотерапии иммунотерапией чек-пойнт-ингибиторами у пациентов с IIIA–IIIV стадией НМРЛ [5, 6]. В первой публикации серии наблюдений хирургического лечения НМРЛ после неoadъювантной химиоиммунотерапии проанализированы 20 пациентов [7]. Авторы обращают внимание на выраженные периваскулярные изменения в корне легкого, что приводит к высокой (до 54%) частоте конверсии видеоторакоскопического (ВТС) доступа в торакотомию [8]. Кроме того, в литературе описаны случаи развития бронхоплевральной фистулы после подобных вмешательств, а в качестве факторов риска развития этого тяжелого жизнеугрожающего осложнения рассматриваются центральная локализация и III стадия опухоли [9].

В одной из первых отечественных публикаций, посвященных данному вопросу, описан случай успешного использования неoadъювантной иммунотерапии с последующей нижней лобэктомией справа, выполненной из торакотомного доступа [10]. Однако, к со-

жалению, в отечественной литературе встречаются лишь единичные упоминания о выполнении хирургических вмешательств после неoadъювантной химиоиммунотерапии при центральном раке легкого IIIA–IV стадии.

Таким образом, наряду с публикациями об эффективности неoadъювантной химиоиммунотерапии, некоторые авторы отмечают дополнительные трудности при выполнении анатомической резекции легкого после данного вида индукционного лечения, обсуждают оптимальный вариант хирургического доступа, анализируют факторы риска развития послеоперационных осложнений и способы их профилактики. Именно на эти аспекты данной проблемы, которая недостаточно освещена в отечественной литературе, хотелось бы обратить внимание в описании клинического случая.

Клинический случай

Мужчина П., 59 лет, курильщик с многолетним стажем, страдающий хронической обструктивной болезнью легких, с жалобами на общую слабость, одышку при физических нагрузках, периодический кашель со скудной слизистой мокротой, с индексом коморбидности Чарльсона 3, поступил в клинику в плановом порядке для дополнительного обследования и определения дальнейшей тактики. Из анамнеза известно, что по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлены признаки центрального новообразования правого нижнедолевого бронха.

По данным бронхоскопии (рис. 1) просвет промежуточного бронха obtурирует экзофитное мелкобугристое образование с выраженной контактной ранимостью, пройти в более дистальные отделы не представляется возможным. По результатам исследования

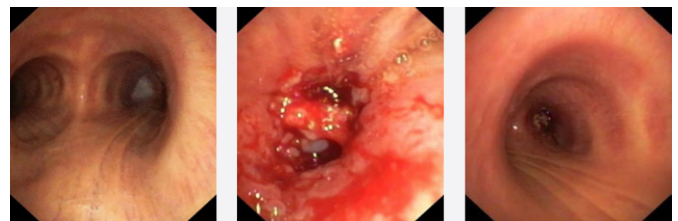


Рисунок 1. Картина при бронхоскопии до начала неoadъювантной терапии

Figure 1. Bronchoscopy prior to neoadjuvant therapy

биопсийного материала: гистологическая картина и иммунофенотип опухоли легкого характерны для низкодифференцированной плоскоклеточной карциномы, PD-L1 статус позитивный.

Для стадирования выполнена КТ органов грудной клетки (рис. 2) и брюшной полости, дополненная внутривенным болюсным контрастированием. По данным исследований, подтверждено наличие центрального рака нижнедолевого бронха справа с признаками инвазии структур корня, частичным распадом, ателектазом нижней доли справа, размерами 52×35×45 мм, а также малого плеврального выпота справа и вторичной лимфаденопатии средостения за счет бифуркационной группы (размерами 15×22 мм). Признаков метастатического поражения других органов грудной и брюшной полостей не выявлено. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастным усилением и остеосцинтиграфии отдаленных метастазов не выявлено. С диагностической целью выполнена пункция правой плевральной полости. При цитологическом исследовании плевральной жидкости атипичных клеток не обнаружено.

На основании комплексного обследования пациента установлен диагноз: центральный плоскоклеточный рак правого промежуточного бронха cT3N2M0, IIIb стадия, PD-L1 – позитивный. Осложнения: ателектаз нижней доли правого легкого, правосторонний экссудативный плеврит. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений 3; хроническая обструктивная болезнь легких, смешанный тип, категория B, вне обострения; облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей. Онкологическим консилиумом было принято решение о проведении неоадьювантного лекарственного лечения. Учитывая положительную экспрессию в опухоли PD-L1, в качестве предоперационного лечения была назначена химиоиммунотерапия в режиме: пембролизумаб + карбоплатин + паклитаксел.

В течение 4,5 мес. пациент прошел 4 цикла химиоиммунотерапии. По данным контрольной КТ органов грудной клетки (рис. 3) и брюшной полости с внутривенным контрастированием – частичный регресс опухоли и вторично пораженных лимфатических узлов; по данным контрольной бронхоскопии (рис. 4) отмечается положительная динамика в виде уменьшения обтурации центральной опухоли. Параллельно специфическому противоопухолевому лечению пациент на регулярной основе начал получать базовую терапию хронической обструктивной болезни легких.

Через 6 недель после завершения неоадьювантной терапии, с учетом положительной динамики по данным инструментального обследования, а также улучшения показателей функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ

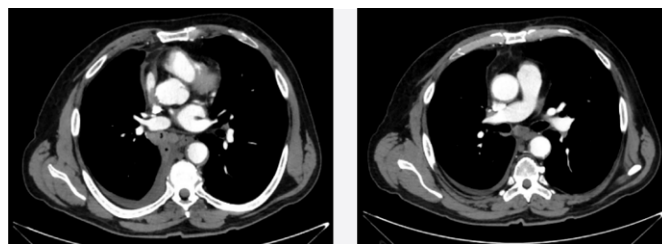


Рисунок 2. Компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным контрастированием до начала неоадьювантной терапии

Figure 2. Chest contrast-enhanced computed tomography (CT) prior to the neoadjuvant therapy

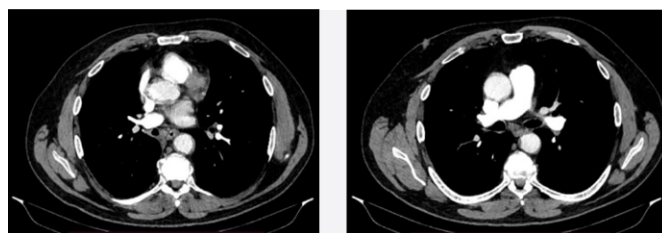


Рисунок 3. Контрольная компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным контрастированием после прохождения неоадьювантной терапии

Figure 3. Follow-up chest contrast-enhanced CT after the neoadjuvant therapy

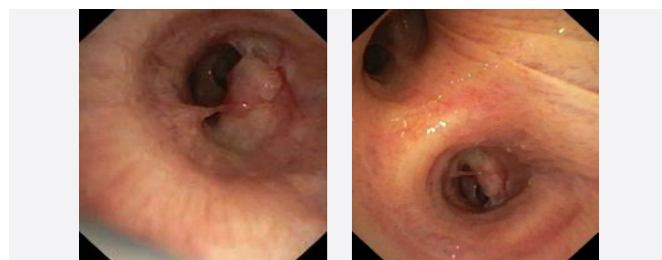


Рисунок 4. Контрольная бронхоскопия после прохождения неоадьювантной терапии

Figure 4. Follow-up bronchoscopy after the neoadjuvant therapy

(форсированная жизненная емкость легких) – 3,83 л, 95%, ОФВ1 (объем форсированного выдоха за первую секунду) – 3 л, 94%, по сравнению с предыдущими исследованиями ОФВ1 – 2,71 л, 78%) онкологическим консилиумом принято решение о возможности проведения радикального хирургического лечения в объеме расширенной нижней билобэктомии справа.

Операция была выполнена из двухпортового ВТС доступа. При интраоперационной ревизии отмечался выраженный спаечный процесс: нижняя доля правого легкого в состоянии ателектаза, полностью припаяна к диафрагме. При помощи гармонического скальпеля выполнен внутривидеоассистированный тотальный пневмолиз. По ходу междолевых щелей отмечался выраженный фиброз, затрудняющий визуализацию и выделение структур корня легкого, максимальные периваскулярные изменения отмечались в области промежуточного

ствола правой легочной артерии, где полностью отсутствовали слои диссекции. Учитывая высокий риск повреждения сосудистых структур корня легкого, выделена правая ветвь легочной артерии для центрального контроля. Артерии нижней и средней долей правого легкого с техническими трудностями выделены острым путем с помощью ножниц: отсутствие слоя диссекции не позволяло безопасно использовать для этого торакоскопические диссекторы и гармонический скальпель.

При помощи сшивающих эндоскопических аппаратов последовательно прошиты и пересечены вена и артерия средней доли, междолевые щели, артерии базального и шестого сегмента, нижняя легочная вена.

При выделении промежуточного бронха спереди и сзади отмечался выраженный перибронхиальный процесс, перибронхиальные лимфатические узлы с признаками истинной инвазии. Остро и при помощи гармонического скальпеля лимфатические узлы 10R группы сдвинуты к препарату. Бронх прошит и пересечен одним ходом эндоскопического сшивающего аппарата. При макроскопическом осмотре края резекции визуализирована ткань, подозрительная на опухоль. Принято решение о дополнительной резекции культи промежуточного бронха. Остро и при помощи гармонического скальпеля культя промежуточного бронха выделена до устья верхнедолевого бронха. После вентилиционной пробы аналогичной техникой выполнена перерезка культи промежуточного бронха. По данным срочного интраоперационного гистологического исследования край резекции – без атипичных клеток.

В ходе лимфатической диссекции при помощи гармонического скальпеля для анализа удалены нижние и верхние паратрахеальные, бифуркационные, лимфатические узлы нижней легочной связки, а также лимфатические узлы корня правого легкого.

Препарат извлечен в герметичном эвакуаторе-контейнере через отверстие мини-доступа размером 6 см.

Культи бронха укрыта сформированным плевральным лоскутом. Операция завершена постановкой одного дренажа в правую плевральную полость снизу до купола плевры, дренирование плевральной полости осуществлялось в пассивном режиме. Продолжительность операции составила 410 мин, кровопотеря – 230 мл.

В течение суток пациент находился под наблюдением в палате отделения реанимации и интенсивной терапии. На 2-е сут. в стабильном состоянии был переведен в палату профильного отделения. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Плевральный дренаж удален на 7-й день после операции. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 9-е сут. после операции.

По данным гистологического исследования операционного материала констатирован полный патоморфоз опухоли и отсутствие метастазов в лимфатические узлы: cT3N2M0/ypT0N0M0 (IIIB).

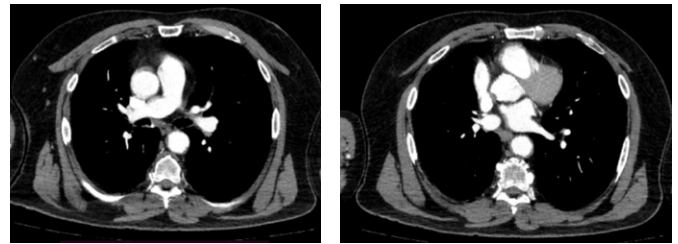


Рисунок 5. Контрольная компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным контрастированием через 6 мес. после операции

Figure 5. Follow-up chest contrast-enhanced CT 6 month after the surgery

По решению онкологического консилиума по месту жительства от назначения поддерживающей терапии пембролизумабом в адъювантном режиме было решено воздержаться. Через 6 мес. после операции по данным контрольного КТ-исследования и бронхоскопии у пациента не выявлено признаков прогрессирования или местного рецидива онкологического заболевания (рис. 5).

Обсуждение

Тактика лечения пациентов с НМРЛ III стадии на протяжении многих лет активно обсуждается в литературе [11]. Неоднозначность суждений различных авторов и отсутствие единого лечебного подхода во многом обусловлены тем, что нет общепризнанных правил назначения неоадъювантной и адъювантной терапии, их вариантов и схем проведения. Кроме того, развитие фундаментальной медицины и появление в арсенале онкологов чек-поинт-ингибиторов для иммунотерапии рака легкого заставляет пересмотреть подходы к периоперационному лечению подобных пациентов.

Для улучшения результатов лечения пациентов с НМРЛ IIIB стадии широко применяется неоадъювантная химиотерапия, которая в 75,4% случаев позволяет уменьшить стадию и обеспечить возможность хирургического лечения. А с появлением иммунотерапии, в том числе неоадъювантной, этот показатель повысился до 83,2% [6]. Однако при использовании только неоадъювантной иммунотерапии данный показатель не превышает 68% [12]. Авторы в своих исследованиях пришли к выводу, что использование неоадъювантной химиотерапии повышает чувствительность клеток к иммунотерапии, что может являться одной из причин улучшения результатов лечения пациентов с применением неоадъювантной химиоиммунотерапии.

Таким образом, наилучший результат можно получить при сочетании химиотерапии и иммунотерапии в неоадъювантном режиме.

Согласно исследованию CheckMate 816 [6], неоадъювантная терапия в режиме ниволумаб + химиотерапия

значимо увеличивает патоморфологический регресс опухоли по сравнению с неоадьювантной химиотерапией. К тому же эффективность неоадьювантной химиоиммунотерапии коррелировала со значением экспрессии PD-L1 – чем она выше, тем лучше был ответ.

В исследованиях ряда авторов также отмечается, что у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 наблюдалось значимое улучшение MPR (major pathologic response, наибольший патоморфологический ответ) и pCR (pathologic complete response, полный патоморфологический ответ) по сравнению с пациентами с низкой экспрессией [13]. Однако, согласно исследованию М. О'Brien и соавт. (2022), у пациентов с экспрессией PD-L1 50% и более, медиана безрецидивной выживаемости не была достигнута ни в группе неоадьювантной терапии пембролизумабом, ни в группе плацебо, однако нежелательные эффекты от терапии выше были в группе иммунотерапии [14].

Таким образом, применение неоадьювантной терапии не всегда улучшает результаты лечения у пациентов с резектабельным местно-распространенным раком легкого, особенно при центральной форме опухоли. Возможно, в некоторых случаях в рамках комбинированного лечения НМРЛ целесообразно выполнение хирургического вмешательства первым этапом с последующим адьювантным лечением. Данный вопрос требует дальнейшего изучения; в нашем клиническом наблюдении была избрана тактика неоадьювантной химиоиммунотерапии с последующей операцией в объеме расширенной нижней билобэктомии справа, которая имела ряд особенностей.

Базовым методом оценки эффективности и рестадирования после неоадьювантного лечения является ангио-КТ. Однако интерпретация результатов этого исследования после иммунотерапии затруднена в связи с феноменом «псевдопрогрессирования», который может ошибочно рассматриваться как прогрессирование заболевания или отсутствие ответа к проведенной терапии [10, 13].

В данном клиническом наблюдении операция была выполнена через 6 недель после окончания неоадьювантного лечения и эффекта псевдопрогрессирования мы не наблюдали. При КТ-контроле перед хирургическим лечением отмечался регресс за счет уменьшения размеров опухоли и бифуркационных лимфатических узлов, а также частичного разрешения ателектаза.

По данным ряда зарубежных авторов, выполнение анатомической резекции легкого после неоадьювантной химиоиммунотерапии сопряжено с дополнительными техническими трудностями, которые прежде всего обусловлены выраженными периваскулярными и перибронхиальными изменениями. Иммуно-опосредованное воспаление, а затем фиброзно-склеротический процесс приводят к отсутствию стандартных хирургических слоев диссекции, которые позволяют

безопасно выделять элементы корня легкого. Именно с такими изменениями мы столкнулись при выделении промежуточного ствола правой легочной артерии в описанном клиническом наблюдении. В таких условиях выделение сосудов с помощью традиционных торакоскопических диссекторов и гармонического скальпеля сопряжено с очень высоким риском повреждения сосудистой стенки и развитием массивного кровотечения. Для профилактики подобных осложнений мы использовали методику центрального контроля правой легочной артерии и острое выделение сосудов нижней и средней долей с помощью ножниц.

Стоит отметить, что при выполнении операции после неоадьювантной иммунотерапии из ВТС доступа в 17–54% случаев потребовалась конверсия в торакотомию [7, 8, 12]. Среднее время анатомической резекции после неоадьювантной иммунотерапии составляет, по данным разных авторов, от 180,6 [12] до 228 мин [7]. После неоадьювантной химиотерапии – 192,8 мин [12]. В нашем случае операция длилась еще дольше – 410 мин, что было связано с описанными выше техническими трудностями при выделении сосудов, необходимостью повторной резекции бронха, небольшим опытом выполнения подобных вмешательств. Как и в тех случаях, когда операция по поводу рака легкого выполняется первым этапом, миниинвазивный доступ имеет ряд неоспоримых преимуществ перед торакотомией, в том числе меньшей частотой послеоперационных осложнений. Так, например, в шкале оценки риска послеоперационных осложнений EuroLung выполнение резекции легкого из торакотомного (а не из ВТС доступа) рассматривается в качестве независимого фактора риска с наибольшим рейтингом (3 балла) [15]. Вместе с тем, особенности операций после неоадьювантной химиоиммунотерапии приводят к тому, что врачу-хирургу, имеющему опыт выполнения стандартных ВТС лобэктомий, приходится фактически заново проходить «кривую обучения». Это сопровождается увеличением длительности операции, высокой частотой конверсий в торакотомию, которой в нашем случае удалось избежать, что в существенной степени способствовало гладкому течению послеоперационного периода.

Большинство авторов сходятся во мнении, что время операции, объем кровопотери, частота резекций R0, частота осложнений и периоперационное течение после неоадьювантной иммунотерапии сопоставимы с пациентами, получающими неоадьювантную химиотерапию [7, 8, 12].

Одним из наиболее грозных хирургических осложнений после анатомической резекции легкого является несостоятельность культи бронха. Учитывая выраженные перибронхиальные изменения

и ухудшение репарации после химиоиммунотерапии, можно предположить увеличения частоты развития данного жизнеугрожающего осложнения. Несмотря на то что в первых сравнительных исследованиях, посвященных резекции легкого после неоадьювантной химиоиммунотерапии, не было обнаружено достоверно значимого повышения риска несостоятельности культи бронха [7], многие авторы высказывают справедливые опасения по этому важному вопросу. Так, R. Zhao и соавт. (2024) представили серию пациентов, у которых развилась бронхоплевральная фистула после неоадьювантной химиоиммунотерапии [9]. Авторы предлагают рассматривать в качестве факторов риска развития этого осложнения III стадию и центральную локализацию опухоли. Именно с такой клинической ситуацией мы столкнулись у нашего пациента. Для снижения риска развития несостоятельности мы использовали методику укрытия культи промежуточного бронха лоскутом париеальной плевры, что оказалось достаточным для надежного заживления.

В исследовании NADIM [5], пациенты, перенесшие 3 цикла неоадьювантной химиоиммунотерапии и последующее оперативное вмешательство, и получившие в последствии как минимум один цикл адьювантной терапии ниволумабом (медиана продолжительности адьювантной терапии – 10,8 мес.), не имели признаков местного рецидива или прогрессирования в 85% случаев. При этом в группе пациентов, получавших только неоадьювантное лечение, показатели общей и безрецидивной выживаемости были ниже. Вместе с тем, необходимость адьювантного лечения при полном патоморфологическом ответе опухоли требует дальнейшего изучения; в представленном наблюдении адьювантное лечение не проводилось, а при первом контрольном обследовании через 6 мес. после операции признаков прогрессирования опухоли выявлено не было.

Выводы

Бурное развитие фундаментальной медицины и онкологии привело к тому, что в арсенале торакальных врачей-онкологов появилась высокоэффективная для ряда пациентов иммунотерапия чек-пойнт-ингибиторами. Опубликованы первые данные, свидетельствующие об эффективности химиоиммунотерапии в неоадьювантном режиме при лечении местно-распространенного НМРЛ. В представленном клиническом наблюдении продемонстрированы особенности оперативного вмешательства у пациента с центральным НМРЛ IIIВ стадии после химиоиммунотерапии; трудности, с которыми сталкивается хирург особенно при выполнении сложной анатомической резекции легкого из малотравматичного ВТС доступа, а также способы профилактики интра- и послеоперационных осложнений.

Вклад авторов

Сбор, анализ и интерпретация данных: Д.Л. Фатеева, А.С. Петров
Подготовка и редактирование текста: Е.И. Зинченко, В.Г. Пищик

Author contributions

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Fateeva, Petrov
Manuscript drafting and revising: Zinchenko, Pischik

Литература/References

- Chhikara BS, Parang K. Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis. *Chemical Biology Letters*. 2023;10(1):451.
- Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med*. 2020;41(1):1–24. PMID: 32008623. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.10.001>
- Hoy H, Lynch T, Beck M. Surgical treatment of lung cancer. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2019;31(3):303–313. PMID: 31351552. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2019.05.002>
- Girard N, Perol M, Simon G, et al. Treatment strategies for unresectable locally advanced non-small cell lung cancer in the real-life ESME cohort. *Lung Cancer*. 2021;162:119–127. PMID: 34775215. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.10.017>
- Provencio M, Serna-Blasco R, Nadal E, et al. Overall survival and biomarker analysis of neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in operable stage IIIA non-small-cell lung cancer (NADIM phase II trial). *J Clin Oncol*. 2022;40(25):2924–2933. Published correction appears in *J Clin Oncol*. 2022;40(32):3785. PMID: 35576508. PMCID: PMC9426809. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02660>
- Forde PM, Spicer J, Lu S, et al; CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(21):1973–1985. PMID: 35403841. PMCID: PMC9844511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170>
- Bott MJ, Yang SC, Park BJ, et al. Initial results of pulmonary resection after neoadjuvant nivolumab in patients with resectable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;158(1):269–276. PMID: 30718052. PMCID: PMC6653596. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.11.124>
- Tong BC, Gu L, Wang X, et al. Perioperative outcomes of pulmonary resection after neoadjuvant pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;163(2):427–436. PMID: 33985811. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.02.099>
- Zhao R, Guan X, Zhang P, et al. Development of postoperative bronchopleural fistula after neoadjuvant immunochemotherapy in non-small cell lung cancer: case reports and review of the literature. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2024;150(4):175. PMID: 38573518. PMCID: PMC10995031. <https://doi.org/10.1007/s00432-024-05683-9>
- Петров А.С., Атюков М.А., Жемчугова О.А., Земцова И.Ю., Янчий М.Н., Яблонский П.К. Случай успешного лечения плоскоклеточного рака правого легкого IIIA стадии (иммунотерапия + хирургическое лечение), с последующей расширенной видеоторакоскопической сегментэктомией S6 по поводу метакронного рака левого легкого IA стадии. *Вопросы онкологии*. 2020;66(3):291–295. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-3-291-295>
- Petrov AS, Atyukov MA, Zhemchugova OA, Zemtsova IJu, Yanchii MN, Yablonskiy PK. Case of successful treatment of squamous-cell carcinoma IIIA (immunotherapy + surgical resection), followed by VATS S6 segmentectomy for metachronous squamous-cell carcinoma IA in contralateral lung. *Problems in Oncology*. 2020;66(3):291–295. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-3-291-295>

11. Franzi S, Mattioni G, Rijavec E, Croci GA, Tosi D. Neoadjuvant chemo-immunotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: a review of the literature. *J Clin Med*. 2022;11(9):2629. PMID: 35566754. PMCID: PMC9099888. <https://doi.org/10.3390/jcm11092629>

12. El Hussein K, Piton N, De Marchi M, et al. Lung cancer surgery after treatment with anti-PD1/PD-L1 immunotherapy for non-small-cell lung cancer: a case-cohort study. *Cancers (Basel)*. 2021;13(19):4915. PMID: 34638399. PMCID: PMC8508022. <https://doi.org/10.3390/cancers13194915>

13. Cao C, Guo A, Chen C, Zielinski R, Bott M. Neoadjuvant immunotherapy for patients with non-small cell lung cancer-current evidence. *Ann Transl Med*. 2020;8(22):1476. PMID: 33313221. PMCID: PMC7729370. <https://doi.org/10.21037/atm-20-5026>

14. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al; EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 – PEARLS/KEYNOTE-091 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(10):1274–1286. PMID: 36108662. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00518-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00518-6)

15. 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>

Сведения об авторах

Зинченко Евгений Игоревич, к. м. н., доцент кафедры госпитальной хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет; врач-торакальный хирург, Центр торакальной хирургии, Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3966-0407>

Петров Андрей Сергеевич, к. м. н., доцент кафедры госпитальной хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет; врач-торакальный хирург, Центр торакальной хирургии, Северо-Западный окружной научно-клинический

центр им. Л.Г. Соколова (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8422-1342>

Фатеева Дарья Леонидовна, ординатор по специальности «Торакальная хирургия», кафедра госпитальной хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0009-0006-7647-1759>

Пищик Вадим Григорьевич, д. м. н., профессор кафедры госпитальной хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет; руководитель Центра торакальной хирургии, Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова; главный хирург, Городской клинический онкологический диспансер; главный внештатный специалист-торакальный хирург, Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9602-0908>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Evgenii I. Zinchenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Hospital Surgery Department, Saint Petersburg State University; Thoracic Surgeon, Thoracic Surgery Center, Sokolov Northwestern District Research and Clinical Center (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3966-0407>

Andrey S. Petrov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Hospital Surgery Department, Saint Petersburg State University; Thoracic Surgeon, Thoracic Surgery Center, Sokolov Northwestern District Research and Clinical Center (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8422-1342>

Daria L. Fateeva, Thoracic Surgery Resident, Hospital Surgery Department, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0006-7647-1759>

Vadim G. Pischik, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Hospital Surgery Department, Saint Petersburg State University; Head of the Thoracic Surgery Center, Sokolov Northwestern District Research and Clinical Center; Chief Surgeon, City Clinical Oncology Dispensary; Chief Nonstaff Thoracic Surgeon, Health Committee of St. Petersburg (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9602-0908>

Conflict of interest: none declared.



Возможности КТ-ангиографии на примере клинического случая аномального отхождения правой подключичной и левой легочной артерий у ребенка с тетрадой Фалло

©Н.Г. Терентьев^{1,2*}, Е.А. Наумова¹, Д.Д. Зяблова^{1,2}, Е.И. Зяблова^{1,2}, Г.А. Ефимочкин¹, Е.И. Иофе¹

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

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Поступила в редакцию 18 февраля 2025 г. Исправлена 21 марта 2025 г. Принята к печати 4 апреля 2025 г.

* Н.Г. Терентьев, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, nik.terentev94@mail.ru

Резюме

Цель исследования: Продемонстрировать возможности мультиспиральной компьютерной томографии в детализации врожденного порока сердца (ВПС) – тетрады Фалло (ТФ) у младенца.

Описание клинического случая: Представлен клинический случай трехмесячного пациента с заподозренным врожденным пороком сердца ТФ. Пациенту в месте первичной госпитализации была проведена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ). С целью дальнейшего дообследования и планирования тактики ведения больной был госпитализирован в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» МЗ Краснодарского края, где обследование было дополнено компьютерной томографией (КТ) и КТ-ангиографией (КТА).

Результаты: При проведении трансторакальной ЭхоКГ был выставлен диагноз: ВПС, ТФ, открытый артериальный проток, функционирующее овальное окно, правосторонняя дуга аорты и большие аорто-легочные коллатерали. При выполнении КТ и КТА было выявлено бивентрикулярное отхождение аорты, стенозы инфундибулярного отдела легочной артерии и выводного тракта правого желудочка, аномальное отхождение левой легочной артерии и правой подключичной артерии.

Обсуждение: Трансторакальная ЭхоКГ является первоочередным скрининговым методом в поставке диагноза ТФ, однако ее данных недостаточно для планирования оперативного лечения. В качестве уточняющего метода необходимо выполнение КТА для детализации порока, объективной оценки аорты, легочных вен и артерий, а также для исключения экстракардиальной патологии.

Заключение: Успех хирургической коррекции ВПС у детей заключается в предоперационной оценке всех анатомических особенностей, определяющих последовательность проводимого лечения и потенциальные хирургические риски. Использование одного метода визуализации для получения достоверных и надежных результатов при выборе хирургической тактики у пациентов со сложными ВПС недостаточно. КТА грудной клетки показала себя высокоэффективным методом в оценке порока и клинически важных сопутствующих анатомических особенностей.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, изолированная правая подключичная артерия, тетрада Фалло, мультиспиральная компьютерная томография, КТ-ангиография

Цитировать: Терентьев Н.Г., Наумова Е.А., Зяблова Д.Д., Зяблова Е.И., Ефимочкин Г.А., Иофе Е.И. Возможности КТ-ангиографии на примере клинического случая аномального отхождения правой подключичной и левой легочной артерий у ребенка с тетрадой Фалло. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(2):119–126. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-119-126>

Capabilities of Computed Tomographic Angiography: A Case of Anomalous Origin of the Right Subclavian and Left Pulmonary Arteries in an Infant With Tetralogy of Fallot

©Nikita G. Terentyev^{1,2*}, Elizaveta A. Naumova¹, Darya D. Zyablova^{1,2}, Elena I. Zyablova^{1,2}, Georgii A. Efimochkin¹, Elena I. Iofe¹

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

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Nikita G. Terentyev, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, ulitsa 1 Maya 167, Krasnodar, 350086, Russian Federation, nik.terentev94@mail.ru

Received: February 18, 2025. Received in revised form: March 21, 2025. Accepted: April 4, 2025.



Abstract

Objective: To demonstrate capabilities of multislice computed tomography (CT) in detailing a congenital heart disease (CHD), tetralogy of Fallot (TOF), in an infant.

Case report: We report a case of suspected TOF in a 3-month-old patient who underwent transthoracic echocardiography (TTE) at an initial hospitalization site and was admitted to the Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation) for further examination and treatment planning. The examination was supplemented with CT and computed tomographic angiography (CTA).

Results: TTE diagnosed TOF, patent ductus arteriosus, functional foramen ovale, right-sided aortic arch, and major aortopulmonary collateral arteries. CT and CTA revealed biventricular origin of the aorta, infundibular pulmonary stenosis, right ventricular outflow tract stenosis, and abnormal origin of the left pulmonary artery and the right subclavian artery.

Discussion: TTE is the primary screening method for TOF; however, its data are insufficient for planning surgical treatment. As a clarifying method, CTA is needed to detail the CHD, objectively assess the aorta, pulmonary veins and arteries, and exclude an extracardiac pathology.

Conclusions: The success of CHD surgical correction in children lies in the preoperative assessment of all anatomical features that determine the sequence of treatment and potential surgical risks. Using a single imaging method is insufficient to obtain reliable and accurate results when choosing a surgical strategy for patients with complex CHDs. Chest CTA has proven to be a highly effective method in assessing the CHD and clinically significant anatomical features.

Keywords: congenital heart disease, isolated right subclavian artery, tetralogy of Fallot, multislice computed tomography, computed tomographic angiography

Cite this article as: Terentyev NG, Naumova EA, Zyablova DD, Zyablova EI, Efimochkin GA, Iofe EI. Capabilities of computed tomographic angiography: a case of anomalous origin of the right subclavian and left pulmonary arteries in an infant with tetralogy of Fallot. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(2):119–126. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-119-126>

Введение

Врожденные пороки сердца (ВПС) встречаются у 0,5–0,8% новорожденных детей, из числа всех ВПС тетрада Фалло (ТФ) выявляется у 8–13% всех пациентов [1]. В основе формирования ТФ лежит недоразвитие инфундибулярного отдела правого желудочка (или конуса), в результате которого возникают четыре ее классических признака: большой дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), обструкция выводного отдела правого желудочка, гипертрофия правого желудочка и декстрапозиция аорты [2]. На рисунке 1 продемонстрирована схема нормальной анатомии сердца и магистральных сосудов, а также схема ТФ.

Нарушение гемодинамики при ТФ зависит прежде всего от степени инфундибулярного стеноза и характеризуется гиповолемией малого круга кровообращения, увеличением минутного объема большого круга кровообращения, снижением преднагрузки левого желудочка (ЛЖ) с объемной редукцией его полости и концентрическим ремоделированием миокарда ЛЖ. Немаловажное значение в обеспечении легочного кровотока могут играть открытый артериальный проток (ОАП) и большие аорто-легочные коллатерали (БАЛКи). С увеличением стеноза легочной артерии (ЛА), закрытием ОАП и коллатеральных артерий состояние ребенка резко становится критическим [3].

Летальность при таких ВПС без своевременно оказанной медицинской помощи в течение первого года жизни – 25%, к 3 годам – 40%, к 10 годам – 70%, к 40 годам жизни – 95% [3].

Тетрада Фалло может сочетаться с другими аномалиями развития, такими как: дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), атриовентрикулярная коммуникация (чаще у пациентов с синдромом Дауна), праворасположенная дуга аорты. Также возможны аномалии развития коронарных артерий, часто это

конусные ветви от правой коронарной артерии, пересекающие выводной тракт правого желудочка [3].

Сочетание ТФ с аномальным отхождением правой подключичной артерии от правой ЛА и с аномальным отхождением левой ЛА от заднего отдела дуги аорты через ОАП – редкая находка, которая усложняет планирование операции. Правая дуга аорты может быть классифицирована на 3 типа: зеркальное ветвление, aberrantная подключичная артерия и изолированная подключичная артерия от ОАП или ЛА.

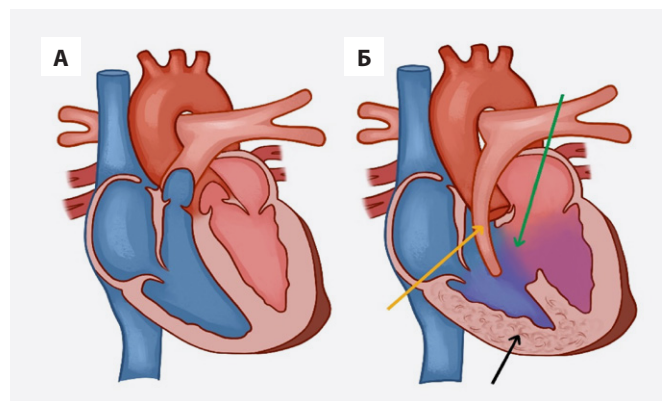


Рисунок 1. Схема

А – схема нормальной анатомии сердца и магистральных сосудов.

Б – схема ВПС, ТФ. Бивентрикулярная аорта, устье которой расположено над ДМЖП (зеленая стрелка). Гипертрофия миокарда правого желудочка (черная стрелка). Инфундибулярный стеноз ствола ЛА (желтая стрелка).

Рисунок – собственность авторов

Figure 1. Diagram

А, Normal anatomy of the heart and great vessels;

Б, Congenital heart disease, tetralogy of Fallot. Biventricular aorta with its orifice above the ventricular septal defect (green arrow). Right ventricular hypertrophy (black arrow). Infundibular pulmonary stenosis (yellow arrow).

The figure is the property of the authors

Изолированная подключичная артерия встречается реже всего – в 0,8% случаев [4]. Согласно модели гипотетической двойной дуги аорты J.E. Edwards (1948), формирование аномального отхождения правой подключичной артерии от правой ЛА происходит при резорбции части правой аорты между правой подключичной артерией и правой общей сонной артерией, а также части аорты дистальнее правого артериального протока (рис. 2) [5].

Отхождение подключичной артерии от ЛА может иметь значительные последствия, такие как врожденный синдром обкрадывания ЛА, обкрадывание подключичной артерии и вертебро-базилярная недостаточность [6].

Обкрадывание подключичной артерии и вертебро-базилярная недостаточность возникают когда кровь из левой позвоночной артерии, отходящей от подключичной артерии, поступает через вертебробазилярный переход в правую позвоночную артерию и в конечном итоге в подключичную артерию, лишая базилярную артерию адекватной перфузии. Обкрадывание легких связано с ретроградным легочным потоком [7]. Многие пациенты с изолированной аномалией отхождения правой подключичной артерии бессимптомны, но у части из них развивается ишемия пораженной конечности с изменением температуры, слабостью, болью и парестезией. У пациентов с симптоматической вертебро-базилярной недостаточностью могут наблюдаться головокружения, головные боли, обмороки, изменения полей зрения, шум в ушах, головные боли или атаксия [8].

Аномальное отхождение левой ЛА от дуги аорты является редким пороком развития, на долю которого приходится 0,12% всех врожденных пороков сердца [9]. Предполагаемые механизмы формирования аномального отхождения левой ЛА от аорты включают резорбцию левой 6-й аортальной дуги или сохранение левой 5-й аортальной дуги (в норме регрессирует). При этом клиническая картина порока с гипертонемией малого круга кровообращения может «маскироваться» под заболевания легких.

Цель исследования

Продемонстрировать возможности мультиспиральной компьютерной томографии в детализации врожденного порока сердца (ВПС) – тетрады Фалло (ТФ) у младенца. Использованы обезличенные данные. От родителей ребенка получено добровольное информированное согласие на публикацию данных о ребенке.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ж., 3 мес., поступила в ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» МЗ Краснодарского края в кардиохирургическое отделение № 1 с предварительным диагнозом ВПС, ТФ. Из анамнеза: сразу после рождения находилась в отделении

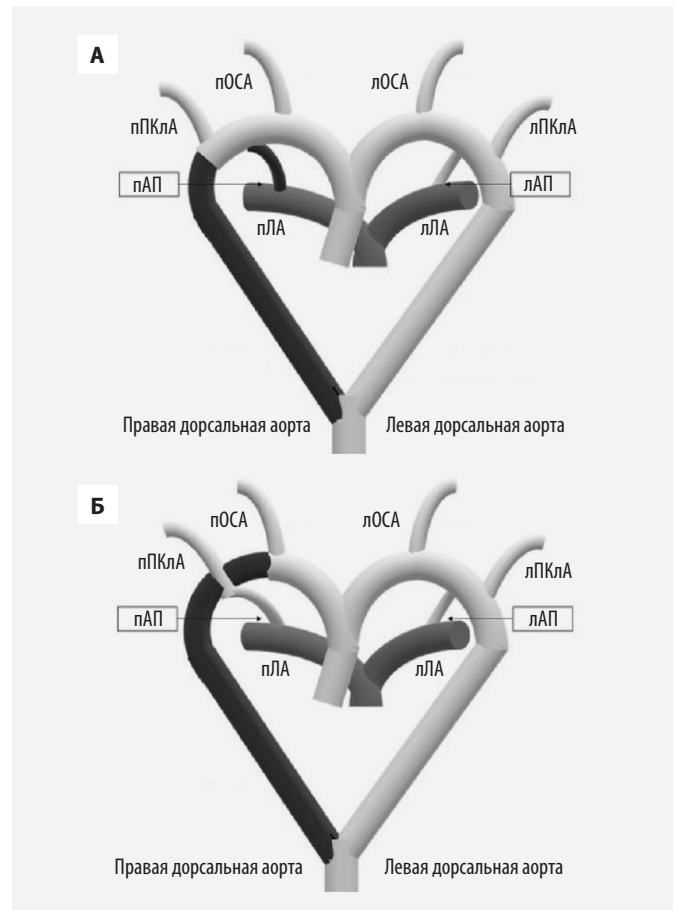


Рисунок 2. Гипотетическая двойная дуга J.E. Edwards, иллюстрирующая эмбриологическую основу происхождения nPKLA из nAP [5].

А – Развитие нормальной левой дуги аорты.

Б – Развитие левой дуги аорты с аномальным отхождением правой подключичной. Области дуги, заштрихованные черным, резорбируются во время развития.

Прим.: лОСА – левая общая сонная артерия; лЛА – левая легочная артерия; лПКЛА – левая подключичная артерия; лАП – левый артериальный проток; nОСА – правая общая сонная артерия; nЛА – правая легочная артерия; nПКЛА – правая подключичная артерия; nАП – правый артериальный проток

Figure 2. Edwards' hypothetical double arch, illustrating the embryologic basis of the origin of the right subclavian artery from the right-sided ductus arteriosus [5].

A, Development of the normal left aortic arch;

B, Development of the left aortic arch with the aberrant right subclavian artery. Black-shaded areas of the arch are resorbed during development.

Note: лОСА, left common carotid artery; лЛА, left pulmonary artery; лПКЛА, left subclavian artery; лАП, left-sided ductus arteriosus; nОСА, right common carotid artery; nЛА, right pulmonary artery; nПКЛА, right subclavian artery; nАП, right-sided ductus arteriosus

интенсивной терапии новорожденных в перинатальном центре с диагнозом врожденная пневмония. Получала антибактериальную терапию, однако состояние пациентки ухудшалось за счет нарастания дыхательных расстройств.

Ребенку была выполнена ЭхоКГ, с помощью которой был выставлен диагноз ВПС, ТФ. Кроме того, у девочки наблюдалось гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы, судорожный синдром, поражение черепно-мозговых нервов – недостаточность 5-й пары справа. Госпитализирована для дообследования и оперативного лечения.

При поступлении вес больной составлял 4,3 кг, состояние средней степени тяжести, связанное с явлениями сердечной недостаточности, кожные покровы физиологической окраски. Частота дыхательных движений – 54 в мин. Сатурация – 94 %. Аускультативно тоны сердца ритмичные, выслушивается систолический шум 3/6 интенсивности с максимумом во 2-м межреберье у левого края грудины. Периферическая пульсация отчетливая, пульс 128 уд. в мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения. Артериальное давление на руках 70/35 мм рт. ст.

Для оценки анатомии и функции сердца в НИИ – ККБ № 1 повторно проведена трансторакальная ЭхоКГ, по данным которой установлено: ВПС, ТФ, правая дуга аорты, функционирующее овальное окно.

Для детализации порока и исключения сопутствующей экстракардиальной патологии была проведена КТ грудной клетки в нативном виде и с болюсным контрастированием с ЭКГ-синхронизацией.

КТ проводилась на фоне общей медикаментозной седации на 256-срезовом компьютерном томографе

SOMATOM Definition Flash (Siemens Healthineers, Германия).

Протокол исследования был выбран «детский», первым этапом включал бесконтрастную КТ органов грудной клетки от уровня верхушек легких до уровня задних диафрагмальных синусов. Далее выполнялась КТА, в артериальную и венозную фазы в качестве контрастного препарата применяли Ультравист-350, в объеме 6 мл со скоростью введения 0,5 мл/с (с помощью шприца-инжектора). Обе фазы контрастирования проводились с ЭКГ-синхронизацией. Артериальная фаза стартовала на 5 сек от начала введения контраста через кистевую вену, начало ее совпадало с достижением концентрации контраста в просвете проксимального отдела восходящей аорты 100 ед. Х. (концентрация измерялась с помощью bolus tracking). Венозная фаза была начата на 12 сек от начала введения контрастного препарата. Толщина реконструктивного среза составляла 1,5 мм в нативную фазу и 0,625 при КТА. Доза облучения при проведении КТ составила 2,3 мЗв.

Обработка изображений выполнялась на мультимодальной рабочей станции Philips с построением трехмерных и VRT реконструкций.

По данным КТ исследования определялась:

Левокардия. Situs solitus. Атриовентрикулярная конкордантность. Визуализировалась гипертрофия миокарда правого желудочка (рис. 3).

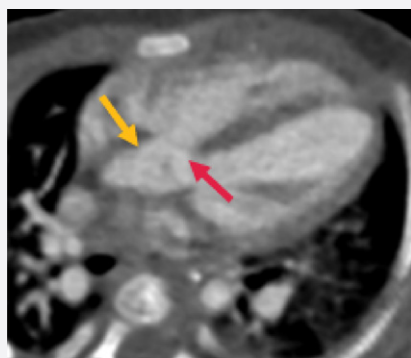


Рисунок 3А
Figure 3A



Рисунок 3Б
Figure 3B

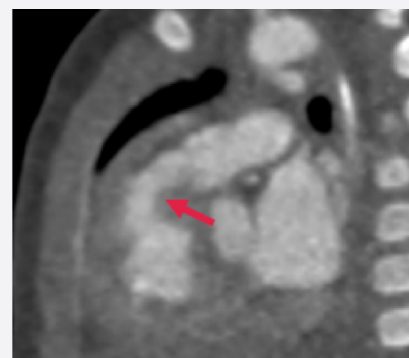


Рисунок 3С
Figure 3C

Рисунок 3. КТА органов грудной клетки с ЭКГ-синхронизацией, артериальная фаза.

А, Б – аксиальная, косо-сагиттальная проекции. Изображение желудочков сердца и межжелудочковой перегородки. В межжелудочковой перегородке определялся дефект (красная стрелка). Бивентрикулярная аорта, устье ее расположено над ДМЖП (желтая стрелка). Гипертрофия миокарда правого желудочка (зеленая стрелка).

С – косо-сагиттальная проекция. Инфундибулярный стеноз ЛА с сужением ВОПЖ (красная стрелка).

Figure 3. Electrocardiogram-gated computed tomographic angiography of the chest, arterial phase

A-B, Axial and oblique-sagittal projections. Visualization of the heart ventricles and interventricular septum. A defect in the interventricular septum (red arrow). Biventricular aorta with its orifice above the ventricular septal defect (yellow arrow). Right ventricular hypertrophy (green arrow);

C, Oblique-sagittal projection. Infundibular pulmonary stenosis with narrowing of the right ventricular outflow tract (red arrow)

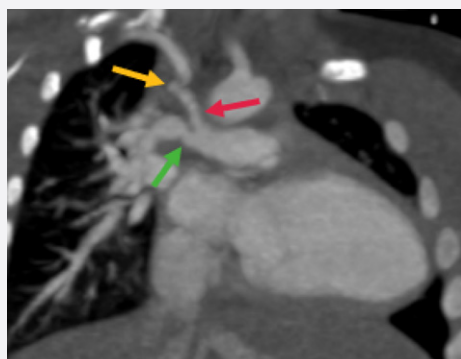
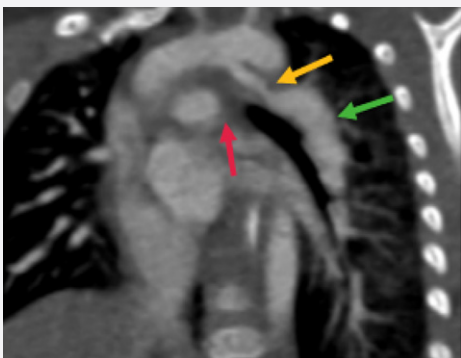
Рисунок 4А
Figure 4AРисунок 4Б
Figure 4BРисунок 4С
Figure 4CРисунок 4Д
Figure 4D

Рисунок 4. КТА грудной клетки с ЭКГ-синхронизацией, артериальная фаза, 3D и VRT-реконструкции.

А – Косо-корональная проекция. Аномальное отхождение правой подключичной артерии (красная стрелка) от правой ЛА (зеленая стрелка). Кинкинг со стенозом проксимального отдела правой подключичной артерии (желтая стрелка). Б – VRT-реконструкция. Аномальное отхождение правой подключичной артерии от правой ЛА (красная стрелка). С, Д – Косо-корональная проекция и VRT-реконструкция. Отсутствие устья левой ЛА в типичном месте (красная стрелка). ОАП (желтая стрелка) и аномальное отхождение от него левой ЛА (зеленая стрелка).

Figure 4. Electrocardiogram-gated computed tomographic angiography of the chest, arterial phase, 3-dimensional and volume rendering technique (VRT) reconstructions

А, Oblique-coronal projection. Abnormal origin of the right subclavian artery (red arrow) from the right pulmonary artery (green arrow). Patent ductus arteriosus and stenosis of the proximal right subclavian artery (yellow arrow);

В, VRT reconstruction. Abnormal origin of the right subclavian artery from the right pulmonary artery (red arrow);

С-Д, Oblique-coronal projection and VRT reconstruction. Absence of the left pulmonary artery orifice in the typical location (red arrow). Patent ductus arteriosus (yellow arrow) and abnormal origin of the left pulmonary artery from it (green arrow)

Аорта отходила бивентрикулярно (рис. 3). Калибр аорты на уровне синусов Вальсальвы – 11,3 мм, калибр восходящей аорты и переднего отдела дуги – 8,7 мм, заднего отдела дуги – 6 мм, нисходящей части аорты – 5,1 мм. От нисходящей аорты отходили БАЛКи. Определялся ОАП (калибр – 2,5 мм) между дугой аорты и левой ЛА (рис. 4).

Визуализируется правосторонняя дуга аорты. От дуги аорты отходят левые подключичная и общая сонная артерии, правая общая сонная артерия. Правая подключичная артерия берет свое начало от правой ЛА, ее калибр – 2,6 мм, петлеобразно извита в проксимальном отделе (рис. 4). От правой подключичной артерии отходит правая позвоночная артерия.

Легочный ствол типично отходит от правого желудочка, калибр выводного отдела правого желудочка (ВОПЖ) составляет 5,8 мм, ствола ЛА до 8,5 мм (рис. 3). От легочного ствола берет начало правая ЛА, калибр – 4 мм. Левая ЛА отходит от ОАП (рис. 4). Сообщение между левой ЛА и легочным стволом отсутствует (рис. 4). Отмечается дилатация нижнедолевой ветви левой ЛА до 8,6 мм.

Определяется ДМПП шириной до 3 мм и ДМЖП до 8 мм (рис. 3).

Аортальный клапан – трехстворчатый, смещен в сторону правого желудочка на 40%.

Воздушность обоих легких несколько снижена. Очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено.

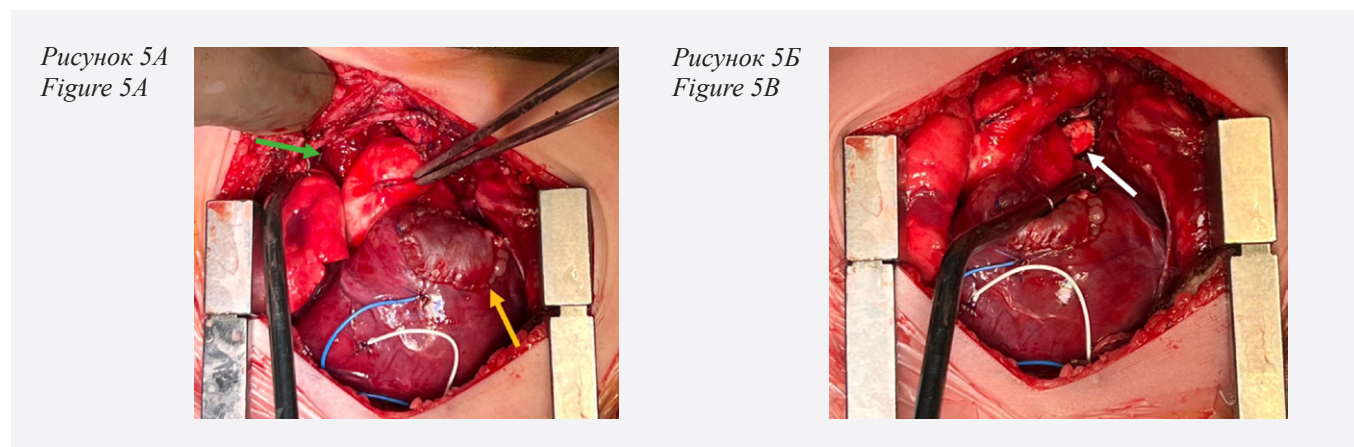


Рисунок 5. Этапы операции.

А – Реимплантация правой подключичной артерии в восходящую аорту (зеленая стрелка). Пластика выводного отдела правого желудочка заплатой из аутоперикарда (желтая стрелка).

Б – Реимплантация левой ЛА в ствол ЛА с помощью протеза (белая стрелка)

Figure 5. Surgical stages

A, Reimplantation of the right subclavian artery into the ascending aorta (green arrow). Reconstruction of the right ventricular outflow tract using an autologous pericardial patch (yellow arrow);

B, Reimplantation of the left pulmonary artery into the pulmonary trunk using a prosthetic graft (white arrow)

По результатам проведенных исследований пациента была прооперирована. Выполнена пластика ДМЖП, комиссуротомия, механическая дилатация кольца, инфундибулэктомия. Учитывая диастаз левой ЛА от легочного ствола, было принято решение о реимплантации левой ЛА в ствол ЛА с помощью протеза, также была выполнена пластика ВОПЖ (рис. 5). Ближайший послеоперационный период протекал с миокардиальной слабостью, дыхательной недостаточностью, энтеральной недостаточностью. На фоне проведенного лечения состояние ребенка – с положительной динамикой. Переведена в отделение на 6-е сут. после операции, в дальнейшем благополучно выписана.

Обсуждение

Современной тенденцией лечения детей со сложными сочетанными ВПС является многоэтапная паллиативная хирургическая коррекция.

Очевидно, что успех хирургического лечения ребенка напрямую зависит от правильной и детальной диагностики анатомии самого порока, а также сопутствующих интра- и экстракардиальных аномалий [10]. Наиболее широкодоступным методом диагностики при любом виде ВПС остается ЭхоКГ. Метод имеет хорошие диагностические возможности в оценке анатомо-функциональных параметров сердца, однако недостаточно эффективен в визуализации главных и периферических ветвей ЛА, в определении аорто-легочных коллатералей и возможных сочетанных экстракардиальных аномалий – все эти параметры играют весомую роль в выборе хирургической тактики ведения таких пациентов [11].

Наибольшей диагностической точностью в оценке вышеперечисленных параметров у детей с комбинированными ВПС играет метод КТ сердца и прямой ангиографии [12].

«Золотым стандартом» диагностики аномалий коронарного русла все еще остается прямая коронарография. Несмотря на высокую информативность, прямая коронарография сопряжена с относительно высокой лучевой нагрузкой и требует применения больших объемов рентгеноконтрастных веществ. Кроме этого, метод представляет собой инвазивную процедуру, имеющую ряд серьезных осложнений, таких как инфаркт миокарда и инсульт, а также риск развития кровотечения в зоне катетеризации. Поэтому с развитием возможностей неинвазивных методов визуализации сердца рутинное применение прямой ангиографии у детей с ТФ является предметом дискуссий [13]. Широкое применение томографических методик обуславливает изучение их возможностей в предоперационном планировании ВПС и в потенциальной замене прямой ангиографии.

Главными недостатками методики, ограничивающими ее широкое и частое использование, являются наличие лучевой нагрузки, необходимость внутривенного введения йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов и анестезиологическое пособие, применяемое у детей до года и младшей возрастной группы [14, 15].

В аспекте выбора хирургического лечения ВПС в дополнение к результатам морфофункциональной оценки сердца методом ЭхоКГ КТА грудной клетки с ЭКГ-синхронизацией позволила детально визуализировать анатомию сердца и магистральных сосудов, а также оценить трахею, бронхи и легкие.

К редким сочетанным патологиям при ТФ относится атрезия устья одной из ЛА с аномальным ее отхождением от ОАП или дуги аорты. Наличие аномального отхождения одной из ЛА усложняет и меняет хирургический подход к коррекции основного порока – ТФ. ОАП, являясь единственным источником кровоснабжения легкого, требует проведения паллиативного этапа коррекции: транслуминальной баллонной ангиопластики с дальнейшей установкой стента. Радикальный этап коррекции ТФ у таких детей включает в себя реимплантацию аномально отходящей ЛА в легочный ствол либо формирование бифуркации ЛА с дальнейшей имплантацией в нее клапаносодержащего кондуита. Корректная оценка анатомии ЛА при таких аномалиях методом трансторакальной ЭхоКГ, как правило, затруднена и комплексная интра- и экстракардиальная анатомия должна дополнительно оцениваться с помощью КТА или прямой ангиографии.

Заключение

Успех хирургической коррекции ВПС у детей заключается в предоперационной оценке всех анатомических особенностей, определяющих последовательность проводимого лечения и потенциальные хирургические риски. Использование одного метода визуализации для получения достоверных и надежных результатов при выборе хирургической тактики у пациентов со сложными ВПС недостаточно. ЭхоКГ остается первоочередным эффективным методом в диагностике ВПС, но не может считаться окончательной предоперационной диагностической методикой ввиду ограничений в оценке сочетанных хирургически важных экстракардиальных аномалий. КТА грудной клетки с синхронизацией ЭКГ показала себя высокоэффективным методом в оценке клинически важных сопутствующих анатомических особенностей у таких пациентов и может быть окончательным инструментом в планировании хирургической коррекции порока.

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: E.I. Zyblovа
Final approval of the version to be published: E.I. Zyblovа

Литература/References

1. Подзолков В.Н., Шведунуова В.Н. Врожденные пороки сердца. *РМЖ*. 2001;(10):430.
 Podzolkov VN, Shvedunova VN. Congenital heart diseases. *RMJ*. 2001;(10):430. (In Russ.).

2. Шаталов К.В., Джиджихия К.М. Влияние ротации truncus на тип формируемого порока сердца. Часть 1. Отхождение аорты и легочной артерии от правого желудочка. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2021;18(3):168–175.

Shatalov KV, Dzhidzhikhiya KM. The influence of truncal rotation on the type of congenital heart defect. Part 1. Double-outlet right ventricle. *Children's Heart and Vascular Diseases*. 2021;18(3):168–175. (In Russ.).

3. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Ассоциация детских кардиологов России, Российское кардиологическое общество, Российское научное общество специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальная курортная ассоциация. *Клинические рекомендации «Тетрада Фалло»*. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.

Russian Association of Cardio-Vascular Surgeons, Association of Russian Paediatric Cardiologists, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Society of Endovascular Therapies, National Spa Association. *Clinical Guidelines. Tetralogy of Fallot*. Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. (In Russ.).

4. Luetmer PH, Miller GM. Right aortic arch with isolation of the left subclavian artery: case report and review of the literature. *Mayo Clin Proc*. 1990;65(3):407–413. PMID: 2179646. [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)62540-3](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)62540-3)

5. Edwards JE. Anomalies of the derivatives of the aortic arch system. *Med Clin North Am*. 1948;32:925–949. PMID: 18877614. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(16\)35662-0](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(16)35662-0)

6. Lee Y, Hong SW. Abnormal origin of the left subclavian artery from the left pulmonary artery in a patient with double outlet right ventricle. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;47(1):32–34. PMID: 24570863. PMCID: PMC3928260. <https://doi.org/10.5090/kjtc.2014.47.1.32>

7. McMahon CJ, Thompson KS, Kearney DL, Nihill MR. Subclavian steal syndrome in anomalous connection of the left subclavian artery to the pulmonary artery in d-transposition of the great arteries. *Pediatr Cardiol*. 2001;22(1):60–62. PMID: 11123131. <https://doi.org/10.1007/s002460010155>

8. Nath PH, Castaneda-Zuniga W, Zollikofer C, et al. Isolation of a subclavian artery. *AJR Am J Roentgenol*. 1981;137(4):683–688. PMID: 6974961. <https://doi.org/10.2214/ajr.137.4.683>

9. Gnanappa GK, Laohachai K, Orr Y, Ayer J. Isolated anomalous origin of left pulmonary artery from the descending aorta: an embryologic ambiguity. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(5):e439–e441. PMID: 27772603. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.04.089>

10. Ganigara M, Doshi A, Naimi I, Mahadevaiah GP, Budhe S, Chikkabyrappa SM. Preoperative physiology, imaging, and management of coarctation of aorta in children. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;23(4):379–386. Published correction appears in *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;25(1):77. PMID: 31535945. <https://doi.org/10.1177/1089253219873004>

11. Zhang Y, Yang ZG, Yang MX, et al. Common atrium and the associated malformations: Evaluation by low-dose dual-source computed tomography. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(46):e12983. PMID: 30431572. PMCID: PMC6257481. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012983>

12. Liu J, Li H, Liu Z, Wu Q, Xu Y. Complete preoperative evaluation of pulmonary atresia with ventricular septal defect with multi-detector computed tomography. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146380. PMID: 26741649. PMCID: PMC4712153. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146380>

13. Garg N, Walia R, Neyaz Z, Kumar S. Computed tomographic versus catheterization angiography in tetralogy of Fallot. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2015;23(2):164–175. PMID: 24912609. <https://doi.org/10.1177/0218492314538844>

14. Ramirez-Suarez KI, Tierradentro-García LO, Otero HJ, et al. Optimizing neonatal cardiac imaging (magnetic resonance/computed tomography). *Pediatr Radiol*. 2022;52(4):661–675. PMID: 34657169. <https://doi.org/10.1007/s00247-021-05201-w>

15. Masuda T, Funama Y, Nakaura T, et al. Influence of contrast enhancement at the contrast injection location for the arm or leg in neonatal and infant patients during cardiac computed tomography. *Radiologia (Engl Ed)*. 2022;64(6):525–532. PMID: 36402538. <https://doi.org/10.1016/j.rxeng.2021.10.001>

Сведения об авторах

Терентьев Никита Геннадьевич, ассистент кафедры лучевой диагностики № 2, Кубанский государственный медицинский университет; врач-рентгенолог, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0009-7296-2616>

Наумова Елизавета Анатольевна, врач-рентгенолог, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0002-0507-4079>

Зяблова Дарья Дмитриевна, ординатор кафедры лучевой диагностики № 2, Кубанский государственный медицинский университет; врач-стажер, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0483-032X>

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>

Ефимочкин Георгий Алексеевич, к. м. н., кардиохирург кардиохирургического отделения № 1, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7777-7457>

Иофе Елена Игоревна, кардиохирург кардиохирургического отделения №1, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6727-0978>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Nikita G. Terentyev, 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/0009-0009-7296-2616>

Elizaveta A. Naumova, Radiologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0002-0507-4079>

Darya D. Zablova, Resident, Diagnostic Radiology Department No. 2, Kuban State Medical University; Trainee Physician, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0483-032X>

Elena I. Zablova, 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>

Georgii A. Efimochkin, Cand. Sci. (Med.), Cardiac Surgeon, Cardiac Surgery Unit No. 1, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7777-7457>

Elena I. Iofe, Cardiac Surgeon, Cardiac Surgery Unit No. 1, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6727-0978>

Conflict of interest: none declared.



Значение КТ в диагностике колита как осложнения терапевтического лечения онкологических пациентов

©Е.И. Зяблова^{1,2*}, Н.В. Агурина^{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

* Е.И. Зяблова, Научно-исследовательский институт Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, elenazyablova@inbox.ru

Поступила в редакцию 19 февраля 2025 г. Исправлена 14 марта 2025 г. Принята к печати 1 апреля 2025 г.

Резюме

Лекарственная терапия является неотъемлемой частью лечения онкологических заболеваний, однако наряду с положительным воздействием на опухолевые клетки, она может оказывать негативное влияние на здоровые ткани организма. Различные виды лечения и противоопухолевые препараты способны вызвать колит, осложнения которого могут иметь серьезные последствия для пациентов, вплоть до летального исхода.

Осведомленность и понимание особенностей визуализации колита, возникающего на фоне лекарственной терапии у онкологических пациентов, помогут на ранних стадиях выявлять эти осложнения, что, в свою очередь, улучшит ведение пациентов и результаты лечения.

Ключевые слова: КТ, колит, нежелательные явления, иммунотерапия, химиотерапия, таргетная терапия

Цитировать: Зяблова Е.И., Агурина Н.В., Порханов В.А. Значение КТ в диагностике колита как осложнения терапевтического лечения онкологических пациентов. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(2):127–134. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-127-134>

Role of Computed Tomography in Diagnosis of Colitis as a Complication of Cancer Therapy

©Elena I. Zyablova^{1,2*}, Natalia V. Agurina^{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

* Elena I. Zyablova, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, ulitsa 1 Maya 167, Krasnodar, 350901, Russian Federation, elenazyablova@inbox.ru

Received: February 19, 2025. Received in revised form: March 14, 2025. Accepted: April 1, 2025.

Abstract

Drug therapy is an integral part of cancer treatment, which, despite its positive effects on tumor cells, can negatively affect healthy body tissues. Various treatments and antitumor drugs can cause colitis. Its complications can be serious and even result in death. Awareness and knowledge of imaging features of drug-induced colitis in cancer patients can assist in early detection of its complications and thus improve patient management and outcomes.

Keywords: computed tomography, colitis, adverse events, immunotherapy, chemotherapy, targeted therapy

Cite this article as: Zyablova EI, Agurina NV, Porhanov VA. Role of computed tomography in diagnosis of colitis as a complication of cancer therapy. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(2):127–134. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-127-134>

Химиотерапия является неотъемлемой частью лечения онкологических заболеваний. За последние десятилетия системная терапия рака претерпела значительные изменения – от использования традиционных цитотоксических препаратов до молекулярно-таргетной и иммунотерапии. Однако, наряду

с положительным воздействием на опухолевые клетки, лекарственная терапия злокачественных образований может оказывать негативное влияние на здоровые ткани организма. Учитывая разнообразие механизмов действия различных противоопухолевых агентов и методов лечения, очевидно, что побочные эффекты



могут проявляться в различных системах органов. Многие побочные эффекты терапии злокачественных новообразований, такие как воздействие на легкие, сердце, печень, поджелудочную железу, желчевыводящую систему и кишечник, могут быть выявлены с помощью методов визуализации.

Визуализация занимает центральное место в процессе динамического наблюдения за пациентами, проходящими химиотерапию. Методы визуализации не только позволяют оценить эффективность лечения, но и своевременно обнаружить потенциальные осложнения. Основным инструментом для диагностики, стадирования и мониторинга злокачественного новообразования является компьютерная томография (КТ). Большинство осложнений можно выявить именно с помощью этого метода. Существуют и другие современные способы визуализации, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ), которые дополняют КТ и обеспечивают более высокую специфичность в выявлении как рецидивов опухоли, так и осложнений, связанных с химиотерапией. Осведомленность врачей-рентгенологов о различных терапевтических подходах и понимание спектра возможных осложнений при химиотерапии позволяют дать объективную оценку изображениям, которые помогут существенно повлиять на выбор тактики ведения пациентов [1, 2].

За последнее десятилетие колит, связанный с химиотерапией, стал одной из важных форм колита. Различные традиционные цитотоксические химиотерапевтические препараты могут вызывать нейтропенический энтероколит, оказывая цитотоксическое воздействием на быстро делящиеся клетки в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, обуславливая повреждение слизистой оболочки толстой кишки; в свою очередь нейтропения приводит к бактериальной суперинфекции и некрозу кишки. Пероральные молекулярно-таргетные агенты могут приводить к энтероколиту, связанному с пероральным путем введения препарата [3]. Молекулярно-таргетные препараты вызывают различные повреждения кишечника, в зависимости от механизма их действия (пневматоз, перфорация и несостоятельность хирургического анастомоза в результате ишемии, вызванной его антиангиогенным воздействием) [4]. Моноклональные антитела (против CD20), используемые в качестве терапии, направленной на В-клетки при ревматоидном артрите или лимфоме, могут вызывать язвенный колит или обострение уже имеющегося колита [4]. Активное использование моноклональных антител, согласно данным J. Ibarra Rovira и соавт. (2022), привело к увеличению числа иммуноопосредованных нежелательных явлений, которые отличаются от нежелательных явлений, связанных с традиционными методами лечения рака [5]. Боль-

шинство иммуноопосредованных нежелательных явлений протекает в легкой форме и успешно поддается лечению, однако некоторые осложнения могут быть крайне опасными и даже привести к летальному исходу. Крайне важно своевременно выявлять подобные осложнения и осуществлять контроль над их развитием, так как лечение иммуноопосредованных нежелательных явлений в первую очередь основано на прекращении иммунотерапии, а также лечении кортикостероидами и другими иммуномодулирующими препаратами [5–7].

Колит, вызванный иммунотерапией с помощью ингибиторов иммунной контрольной точки (immune checkpoint inhibitor, ICI), является частым нежелательным явлением и наблюдается у 15–25% пациентов, принимающих ингибиторы CTLA-4, и у 10% пациентов, принимающих ингибиторы PD-1 и PD-L1 [5, 8, 9]. Колит обычно появляется через 5–10 недель от начала лечения; реже колит может возникнуть непосредственно после первой дозы лекарственного препарата либо клиника может быть отсрочена более чем на 6 мес. после последнего его введения [10].

Хотя клиническая картина и рентгенологические признаки колита, связанного с иммунотерапией, неспецифичны по сравнению с колитами другой этиологии, своевременная диагностика и лечение пациентов, у которых развивается это осложнение, имеют решающее значение. Поэтому врачам-рентгенологам важно знать общую клиническую картину, основные паттерны визуализации, наблюдаемые у пациентов с колитом.

Слизистые оболочки, как и кожа, представляют собой основные барьеры, защищающие организм от инфекций. Злокачественные новообразования могут непосредственно нарушать эти барьеры двумя способами:

1. Прямое вторжение, например, при язвенных опухолях желудочно-кишечного тракта.
2. Лечение: постановка катетера, лучевая терапия и химиотерапия могут повредить эти барьеры или повлиять на их восстановление.

Повреждение слизистого барьера чаще всего наблюдается при гематологических злокачественных новообразованиях, особенно после трансплантации костного мозга. Обычно оно проявляется общими желудочно-кишечными симптомами, такими как тошнота, рвота, диарея и боли в животе.

Основные характеристики повреждения слизистого барьера включают изменения проницаемости и потерю целостности эпителия, что наблюдается при нейтропеническом энтероколите, реакции «трансплантат против хозяина», веноокклюзионной болезни и системных инфекциях.

Процесс повреждения слизистого барьера можно разделить на 4 фазы (рис. 1).

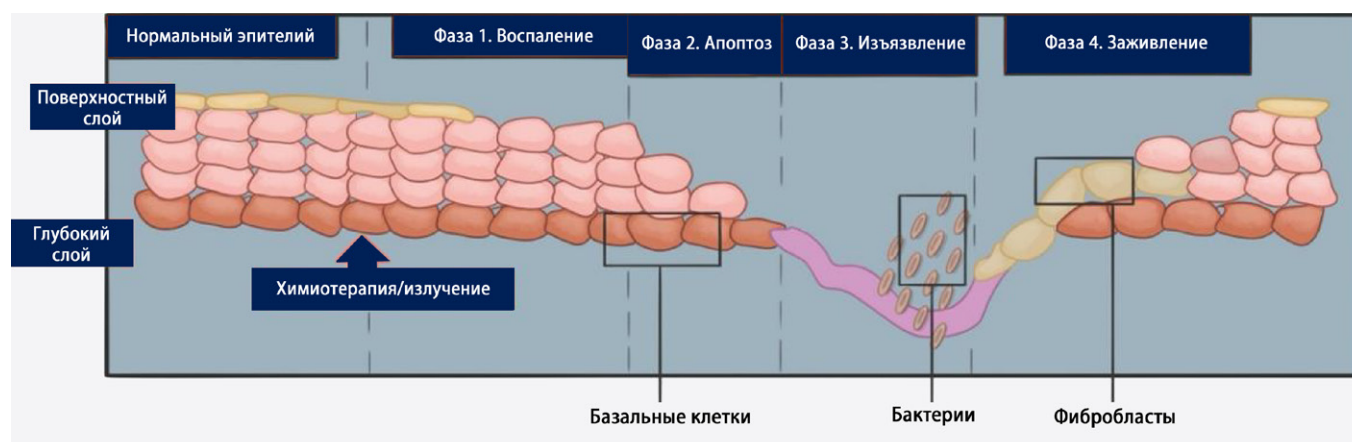


Рисунок 1. Фазы повреждения защитного слизистого барьера [11]
Figure 1. Phases of mucosal barrier injury [11]

В фазе I происходит активация нескольких клеточных транскрипционных путей посредством цитотоксических веществ или радиационного воздействия, что в дальнейшем приводит к повышению уровня воспалительных цитокинов. При этом эпителий слизистой остается интактным.

В фазе II, так называемой эпителиальной фазе, клетки прекращают деление и подвергаются апоптозу. Эта фаза совпадает с нейтропенией.

В фазе III начинается некроз и изъязвление слизистой, в связи с чем нормальные облигатные микроорганизмы и их эндотоксины проникают в кровоток. В этой фазе нарушение локальной барьерной функции и низкий уровень секреторного IgA служат дополнительными факторами для присоединения инфекции.

В фазе IV начинается репарация слизистой, которая опосредована факторами роста и прорегенеративными факторами семейства трилистника [11].

Диагноз колита основывается на клинической симптоматике, данных физикального осмотра, лабораторных данных, анализа эндоскопической картины, биопсии и в ряде случаев данных визуализационных методов обследования. Тяжесть проявления колита и диареи оценивается с использованием общих терминологических критериев неблагоприятных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) версии 5.0, общие критерии терминологии отражены в таблице [22]. Заболевание у пациентов с колитом 1-й степени протекает бессимптомно; пациенты с колитом 2-й степени жалуются на боли в животе, слизь и/или кровь в кале; при 3-й степени тяжести колита эти симптомы более выражены и сочетаются с перитонеальными признаками. Пациенты с колитом 4-й степени тяжести имеют выраженную клиническую симптоматику, требующую срочного вмешательства.

При колите 1-й степени не рекомендуется проводить никаких специальных диагностических исследований. Ряд авторов считают, что при колите 2-й степени тяжести и более рекомендуется проведение КТ

Таблица
Общие критерии терминологии нежелательных явлений (CTCAE), версия 5.0 Заболевание, характеризующееся воспалением толстой кишки [22]
Table 1
Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0: A disorder characterized by inflammation of the colon [22]

1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень
Бессимптомно; только клинические или диагностические наблюдения; вмешательство не показано	Боль в животе; слизь или кровь в стуле	Сильная боль в животе; перитонеальные признаки	Опасные для жизни последствия; показано срочное вмешательство

как основного метода визуализации [12]. С. Pozzessere и соавт. (2024) рекомендуют проведение КТ при диарее/колите 3/4-й степени тяжести для оценки распространенности и тяжести колита [13]. J. Ibarra Rovira и соавт. (2022) считают, что КТ в диагностике колита обладает низкой чувствительностью (58,8%) и специфичностью (73,7%) и играет ограниченную роль в диагностике колита 1–3 степени тяжести; КТ, по их мнению, следует использовать у пациентов с признаками осложненного колита, такими как перфорация, обструкция и абсцессы [5].

Основными КТ-признаками колита являются циркулярное утолщение стенки кишки, накопление контрастного препарата слизистой оболочкой, растянутая, заполненная жидкостью ободочная кишка, гиперемия брыжейки и отек, тяжесть параколической клетчатки [14]. В редких случаях колит осложняется перфорацией, которую можно обнаружить при обзорной рентгенографии или при КТ без контрастирования как скопление свободного газа в брюшной полости.

Застой мезентериальных сосудов определяет­ся как увеличение калибра или извилистость сосу­дов в параколической клетчатке при КТ, полученной во время клинических симптомов колита в сравнении с КТ до начала терапии.

Накопление контрастного препарата слизистой оболочкой кишки может быть очаговым или диффузным, более интенсивное по сравнению с усилением слизистой оболочки других сегментов толстой кишки, тонкой кишки и/или желудка. Увеличение толщины стенки кишки более 4 мм определяется как ее утолщение. Степень утолщения стенки толстой кишки классифицируется как очаговая (<10 см), сегментарная (10–30 см) или диффузная (>30 см) [15]. Расширение просвета толстой кишки определяется, если диаметр толстой кишки составляет более 6 см, слепой кишки – более 8 см [12, 16].

Выделяют 3 основные модели колита [12]:

Первая модель, диффузный колит, характеризуется застоем сосудов брыжейки кишки, умеренно выраженным диффузным утолщением стенки кишки, заполнением жидкостью растянутой толстой кишки,

интенсивным накоплением контрастного препарата слизистой оболочкой. Это неспецифические признаки, часто наблюдаемые при любом другом виде колита (рис. 2).

Вторая модель, сегментарный колит, характеризуется сегментарным умеренным утолщением стенки и сопутствующим отеком и уплотнением параколической клетчатки, накоплением контрастного препарата слизистой оболочкой; уплотнением, утолщением брыжеечных сосудов в сегменте кишки с уже существующим дивертикулезом. Модель сегментарного колита схожа с типичным дивертикулитом, при котором также выявляются сегментарное утолщение стенки кишки, тяжесть параколической клетчатки, утолщение тазовой фасции, застой в брыжеечных сосудах и несколько воспаленных дивертикулов (рис. 3).

Третья модель колита, возникающего при иммунотерапии (наиболее часто – при лечении ипилимумабом), представляет собой изолированный ректосигмоидный колит без дивертикулеза [12]. По данным A.R. Varina и соавт. (2016), 3-й тип колита наблюдался у 50% пациентов, получавших лечение



Рисунок 2.

А. Модель диффузного колита.

Характеризуется тремя признаками:

- легкое диффузное утолщение стенки кишечника (прямые стрелки),
- застой крови в мезентериальных сосудах (наконечники стрелок),
- растяжение толстой кишки, заполненной жидкостью (изогнутая стрелка);

Б, В. Иммуноопосредованный диффузный колит у мужчины, 58 лет, уротелиальный рак (наблюдение авторов).

КТ брюшной полости с контрастированием, на аксиальном скане и во фронтальной плоскости отмечается диффузное утолщение стенки ободочной кишки, застой крови в брыжеечных сосудах (стрелки). Отсутствуют признаки дивертикулеза

Figure 2.

A, Model of diffuse colitis characterized by 3 features:

- mild diffuse bowel wall thickening (straight arrows),
- mesenteric vessel engorgement (arrowheads),
- fluid-filled colonic distension (curved arrow);

Б-В, Immune-mediated diffuse colitis in a 58-year-old man with urothelial cancer (authors' case). Contrast-enhanced abdominal computed tomography (CT). Axial and frontal images: diffuse colonic wall thickening and mesenteric vessel engorgement (arrows), no signs of diverticulosis

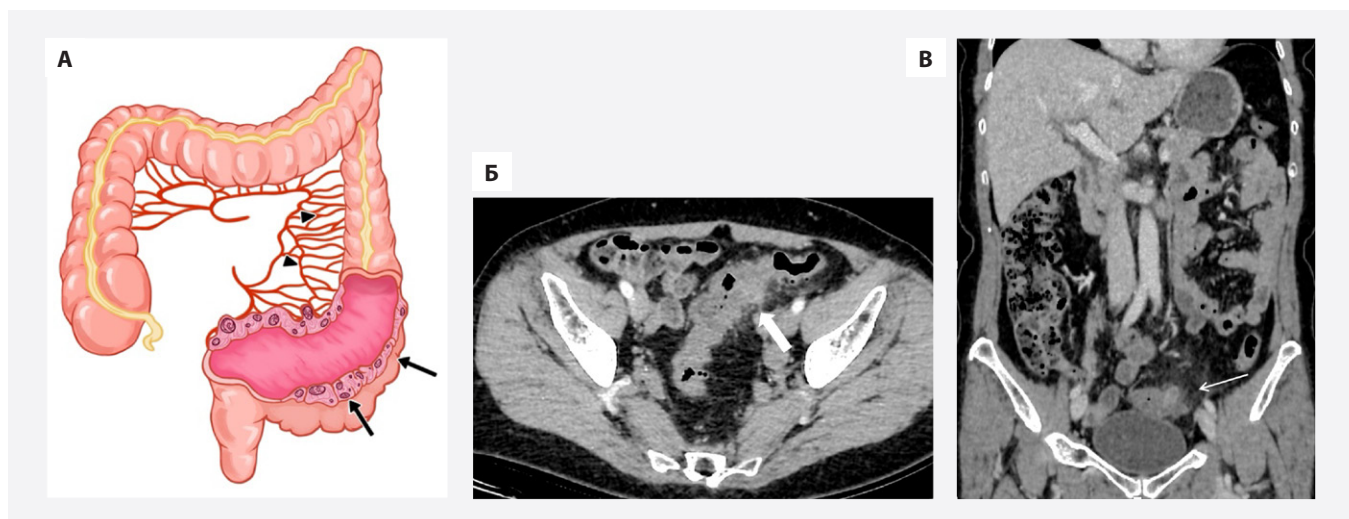


Рисунок 3.

А. Сегментарный колит, связанный с моделью дивертикулеза.

Характеризуется сегментарным и циркулярным утолщением стенки кишечника (стрелки) в сигмовидной кишке в области ранее существовавшего диффузного дивертикулеза, а также застоем в мезентериальных сосудах (наконечники стрелок).

Б. Сегментарный колит с дивертикулезом у мужчины, 55 лет, с уротелиальным раком, на фоне иммунотерапии (наблюдение авторов).

КТ брюшной полости с контрастированием, на аксиальном скане и во фронтальной плоскости.

В. Иммуноопосредованный колит у 53-летней пациентки с карциномой легкого. Определяется сегментарное циркулярное утолщение стенок кишки, застой брыжеечных сосудов, тяжистость параколической клетчатки на фоне ранее существовавших дивертикулов сигмовидной кишки

Figure 3.

A, Segmental colitis associated with a model of diverticulosis characterized by segmental and circular wall thickening (arrows) of the sigmoid colon in the area of preexisting diffuse diverticulosis, as well as mesenteric vessel engorgement (arrowheads);

Б, Segmental colitis with diverticulosis in a 55-year-old man with urothelial cancer during immunotherapy (authors' case).

Contrast-enhanced abdominal CT, axial and frontal images;

В, Immune-mediated colitis in a 53-year-old woman with lung carcinoma. Segmental circular bowel wall thickening, mesenteric vessel engorgement, and pericolic fat stranding due to the preexisting diverticula of the sigmoid colon

ипилимумабом [12] (рис. 4). Основными признаками колита у данной группы пациентов являлись интенсивное накопление контрастного препарата слизистой оболочкой с сопутствующим утолщением стенки сигмовидной кишки. Тяжистость параколической клетчатки не была характерна при данной форме изолированного ректосигмоидного колита.

В процессе проведения иммунотерапии могут возникнуть серьезные и потенциально опасные для жизни осложнения, такие как ишемия, некроз, кровотечение и токсический мегаколон [17]. Тяжелая форма острого колита может стать причиной прободения толстой кишки и летального исхода, особенно в случаях несвоевременной диагностики. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что перфорация толстого кишечника наблюдается у 0,7–1,5% пациентов, страдающих меланомой [18] и у 6,6% пациентов с почечно-клеточной карциномой [19]. В ходе клинических исследований III фазы у 0,6–1% пациентов, страдающих меланомой, были зафиксированы случаи летального исхода, вызванные осложнениями, связанными с энтероколитом, возникшим в результате применения ипилимумаба [20]. Перфорация



Рисунок 4.

Изолированный ректосигмоидный колит без сопутствующего дивертикулеза у мужчины, 55 лет, с уротелиальным раком, на фоне иммунотерапии (наблюдение авторов).

КТ брюшной полости с контрастированием.

Отмечается интенсивное накопление контрастного препарата слизистой оболочкой (белая стрелка). Нет сопутствующего дивертикулеза толстой кишки.

Figure 4.

Isolated rectosigmoid colitis without associated diverticulosis in a 55-year-old man with urothelial cancer during immunotherapy (authors' case).

Contrast-enhanced abdominal CT.

Mucosal hyperenhancement (white arrow), no associated colonic diverticulosis

желудочно-кишечного тракта является редким, но потенциально опасным осложнением терапии моноклональными антителами, в частности, ингибиторами фактора роста эпителия. Некроз кишечной стенки может быть вызван как ишемией с тромбозом кишечных брыжеечных сосудов, так и некрозом первичной

опухоли или злокачественным новообразованием, инвазирующим серозную оболочку кишечника. Эти процессы могут привести к некрозу стенки кишки, особенно если у пациента имеются предрасполагающие заболевания кишечника, такие как дивертикулез, предшествующая операция или лучевой энтерит. Большинство пациентов обращаются за медицинской помощью в течение первых 3-х мес. лечения с жалобами на боль в животе и рвоту.

При проведении компьютерной томографии может быть выявлено нарушение целостности кишечника, сопровождающееся попаданием воздуха или контрастного вещества в брюшную полость, а также скоплением внепросветной жидкости и формирование абсцесса, формирование свищей между кишечником, мочевым пузырем и влагалищем (рис. 5).

Заключение

Современная терапия онкологических заболеваний представляет собой сложный комплекс различных методов лечения, включая химиотерапию, таргетную и иммунотерапию.

Эти методы доказали свою высокую эффективность в борьбе с опухолями, однако они также оказывают негативное воздействие на здоровые ткани. Различные виды лечения и противоопухолевые препараты могут вызывать колит, осложнения которого провоцируют серьезные последствия вплоть до летального исхода.

Важно отметить, что результаты визуализации, связанные с осложнениями, вызванными терапией онкологических заболеваний, часто аналогичны осложнениям, наблюдаемым при других заболеваниях, не связанных с химиотерапией. Это делает клиническую информацию критически важной при разработке планов лечения пациентов.

Осведомленность и понимание особенностей визуализации, связанных с изменениями, вызванными химиотерапией, помогут на ранних стадиях выявлять эти осложнения. Это, в свою очередь, улучшит тактику ведения пациентов и результаты лечения.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна: все авторы

Сбор, анализ и интерпретация данных: Е.И. Зяблова, Н.В. Агурина

Подготовка и редактирование статьи: Е.И. Зяблова, Н.В. Агурина

Исправление статьи: В.А. Порханов

Утверждение окончательной версии: В.А. Порханов

Author contributions

Concept and design: All authors

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Zyablova, Agurina

Manuscript drafting and editing: Zyablova, Agurina

Manuscript revising: Porhanov

Final approval of the version to be published: Porhanov

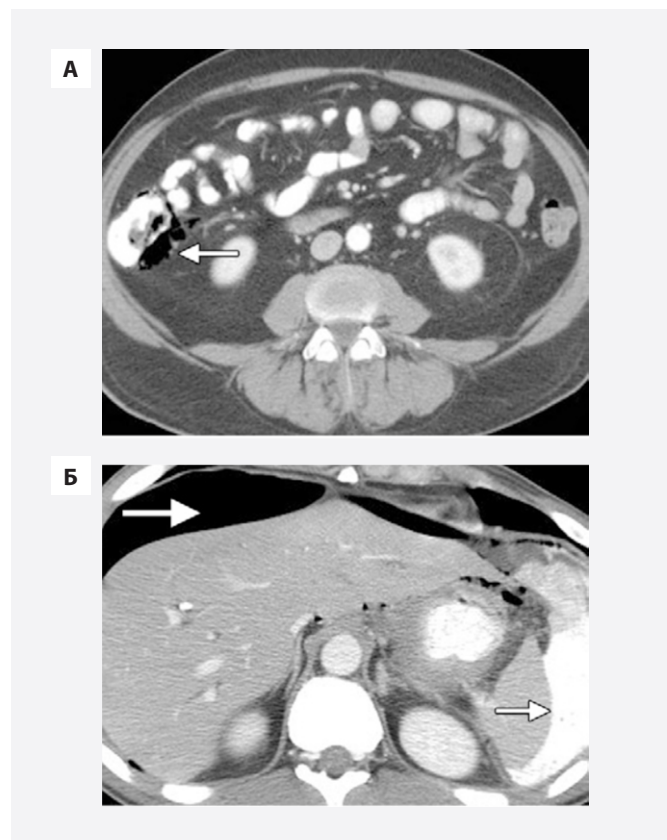


Рисунок 5.

Два разных пациента с осложнениями таргетной терапии.

А. На аксиальном КТ-скане у пациента доброкачественный бессимптомный пневматоз правой половины бодочной кишки (стрелка), обнаруженный при плановой КТ через 5 недель после начала терапии ингибитором фактора роста эндотелия сосудов по поводу метастатической карциномы гастроэзофагеального перехода

Б. На аксиальном КТ-скане через 10 дней после начала терапии рака желудка ингибитором фактора роста эндотелия сосудов. В месте локализации опухоли определяются признаки перфорации: пневмоперитонеум (большая стрелка), а также распространение перорального контрастного вещества за пределы желудка по латеральной поверхности селезенки (маленькая стрелка) [21]

Figure 5.

Two different patients with complications of targeted therapy.

А, Axial CT image shows benign asymptomatic pneumatosis of the right colon (arrow) detected at routine imaging 5 weeks after initiation of vascular endothelial growth factor inhibitor therapy for metastatic gastroesophageal junction carcinoma;

Б, Axial CT image 10 days after the start of vascular endothelial growth factor inhibitor therapy for gastric cancer. The tumor localization site shows signs of perforation: pneumoperitoneum (large arrow) and extravasation of the oral contrast agent lateral to the spleen (small arrow) [21]

Литература/References

1. Viswanathan C, Truong MT, Sagebiel TL, et al. Abdominal and pelvic complications of nonoperative oncologic therapy. *Radiographics*. 2014;34(4):941–961. PMID: 25019433. <https://doi.org/10.1148/rg.344140082>
2. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158–168. PMID: 29320654. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1703481>
3. Kim KW, Ramaiya NH, Krajewski KM, et al. Ipilimumab-associated colitis: CT findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(5):W468–W474. PMID: 23718569. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.9751>
4. Freeman HJ. Colitis associated with biological agents. *World J Gastroenterol*. 2012;18(16):1871–1874. PMID: 22563166. PMID: PMC3337561. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i16.1871>
5. Ibarra Rovira J, Thirumurthi S, Taggart M, et al. Role of abdominal and pelvic CT scans in diagnosis of patients with immunotherapy-induced colitis. *J Immunother Precip Oncol*. 2022;5(2):32–36. PMID: 35664090. PMID: PMC9153249. <https://doi.org/10.36401/JIPO-21-21>
6. Naing A, Hajjar J, Gulley JL, et al. Strategies for improving the management of immune-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e001754. PMID: 33310772. PMID: PMC7735083. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001754>
7. Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):38. PMID: 32382051. PMID: PMC9728094. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0160-6>
8. Marthey L, Mateus C, Mussini C, et al. Cancer immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibodies induces an inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(4):395–401. PMID: 26783344. PMID: PMC4946758. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv227>
9. Gupta A, De Felice KM, Loftus EV Jr, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(4):406–417. PMID: 26079306. <https://doi.org/10.1111/apt.13281>
10. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol*. 2006;24(15):2283–2289. PMID: 16710025. PMID: PMC2140223. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.5716>
11. Itani M, Menias CO, Mellnick VM, et al. Imaging of abdominal and pelvic infections in the cancer patient. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(6):2920–2941. PMID: 33386914. PMID: PMC7778421. <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02896-7>
12. Barina AR, Bashir MR, Howard BA, Hanks BA, Salama AK, Jaffe TA. Isolated recto-sigmoid colitis: a new imaging pattern of ipilimumab-associated colitis. *Abdom Radiol (NY)*. 2016;41(2):207–214. PMID: 26867901. <https://doi.org/10.1007/s00261-015-0560-3>
13. Pozzessere C, Mazini B, Omoumi P, et al. Immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors and CAR-T cell therapy: a comprehensive imaging-based review. *Cancers (Basel)*. 2024;16(14):2585. PMID: 39061225. PMID: PMC11274393. <https://doi.org/10.3390/cancers16142585>
14. Зяблова Е.И., Неведова Л.Н., Порханов В.А. Лучевая диагностика иммунотерапевтических осложнений. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2020;3(3):44–53. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2020-3-3-44-53>
15. Зяблова Е.И., Неведова Л.Н., Порханов В.А. Лучевая диагностика иммунотерапевтических осложнений. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2020;3(3):44–53. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2020-3-3-44-53>
15. Macari M, Balthazar EJ. CT of bowel wall thickening: significance and pitfalls of interpretation. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176(5):1105–1116. PMID: 11312162. <https://doi.org/10.2214/ajr.176.5.1761105>
16. Latella G, Vernia P, Viscido A, et al. GI distension in severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(5):1169–1175. PMID: 12014723. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05691.x>
17. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021;9(6):e002435. PMID: 34172516. PMID: PMC8237720. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002435>
18. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3193–3198. PMID: 26282644. PMID: PMC5087335. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.8448>
19. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol*. 2006;24(15):2283–2289. PMID: 16710025. PMID: PMC2140223. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.5716>
20. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711–723. Published correction appears in *N Engl J Med*. 2010;363(13):1290. PMID: 20525992. PMID: PMC3549297. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal003466>
21. Torrisi JM, Schwartz LH, Gollub MJ, Ginsberg MS, Bosl GJ, Hricak H. CT findings of chemotherapy-induced toxicity: what radiologists need to know about the clinical and radiologic manifestations of chemotherapy toxicity. *Radiology*. 2011;258(1):41–56. PMID: 21183492. <https://doi.org/10.1148/radiol.10092129>
22. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, November 27, 2017. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf

Сведения об авторах

Зяблова Елена Игоревна, д. м. н., доцент, заведующая рентгенологическим отделением, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующая кафедрой лучевой диагностики № 2, Кубанский государственный медицинский университет; главный внештатный рентгенолог МЗ Краснодарского края (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6845-5613>

Агурина Наталья Владимировна, ассистент кафедры лучевой диагностики № 2, Кубанский государственный медицинский университет; врач-рентгенолог рентгеновского отделения, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0005-3227-3120>

Порханов Владимир Алексеевич, д. м. н., профессор, академик РАН; главный врач, НИИ – ККБ № 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 заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Elena I. Zyablova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Radiology Unit, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Head of the Diagnostic Radiology Department No. 2, Kuban State Medical University; Chief Nonstaff Radiologist of the Ministry of Health of the Krasnodar Region (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6845-5613>

Natalia V. Agurina, Assistant Professor at the Diagnostic Radiology Department No. 2, Kuban State Medical University; Radiologist, Radiology Unit, Scientific Research Institute – Ochapovsky

Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0005-3227-3120>

Vladimir A. Porhanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, 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.*



Обструктивная уропатия: причины развития, подходы к лечению и анализ осложнений

©Э.С. Газимиев^{1,2*}, В.Л. Медведев^{1,2}, Г.Д. Дмитренко^{1,2}, Г.А. Палагута¹, А.А. Витаев^{1,2}, В.В. Сергеев³

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

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

³ Краевая клиническая больница № 2, Краснодар, Россия

* Э.С. Газимиев, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. 1 мая, 167, emilgzm@mail.ru

Поступила в редакцию 4 апреля 2025 г. Исправлена 20 апреля 2025 г. Принята к печати 27 апреля 2025 г.

Резюме

Целью данной статьи является всесторонний анализ одной из наиболее распространенных патологий в экстренной медицинской практике – обструкции мочевых путей. Рассматриваются современные методы диагностики, хирургического подхода, а также возможные осложнения, возникающие в ходе лечения.

В статье освещены современные эндоскопические техники дренирования при острой и хронической обструкции мочевых путей, проводится сравнительный анализ различных методов лечения и их эффективности, в зависимости от выбранного доступа. Обзор включает актуальные исследования, посвященные распространенности обструктивной уропатии в популяции, описание клинических проявлений заболевания, а также анализ наиболее частых патологий, приводящих к супра- и/или инфравезикальной обструкции.

Ключевые слова: обструктивная уропатия, обструкция мочевыводящих путей, острое повреждение почек, хроническое повреждение почек, уретерогидронефроз, чрескожная пункционная нефростомия, стент внутреннего дренирования

Цитировать: Газимиев Э.С., Медведев В.Л., Дмитренко Г.Д., Палагута Г.А., Витаев А.А., Сергеев В.В. Обструктивная уропатия: причины развития, подходы к лечению и анализ осложнений. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(2):135–142. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-135-142>

Obstructive Uropathy: Causes, Treatment, and Analysis of Complications

©Emilkhan S. Gazimiev^{1,2*}, Vladimir L. Medvedev^{1,2}, George D. Dmitrenko^{1,2}, George A. Palaguta¹, Artem A. Vitaev^{1,2}, Vladimir V. Sergeev³

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

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

³ Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russian Federation

* Emilkhan S. Gazimiev, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, ulitsa 1 Maya 167, Krasnodar, 350086, Russian Federation, emilgzm@mail.ru

Received: April 4, 2025. Received in revised form: April 20, 2025. Accepted: April 27, 2025.

Abstract

The objective of this article is to provide a comprehensive analysis of urinary tract obstruction—one of the most common emergency conditions. We discuss modern diagnostic methods, surgical methods, and possible complications during treatment.

The article highlights modern endoscopic drainage techniques for acute and chronic urinary tract obstruction and compares various treatment methods and their effectiveness, depending on the chosen approach.

The literature review covers current research on the prevalence of obstructive uropathy in the population, clinical manifestations, and the most common causes of supravescical and/or infravescical obstruction.

Keywords: obstructive uropathy, urinary tract obstruction, acute kidney injury, chronic kidney disease, ureterohydronephrosis, percutaneous puncture nephrostomy, ureteral stent

Cite this article as: Gazimiev ES, Medvedev VL, Dmitrenko GD, Palaguta GA, Vitaev AA, Sergeev VV. Obstructive uropathy: causes, treatment, and analysis of complications. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(2):135–142. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-135-142>



Введение

Обструктивная уропатия – это состояние, при котором в связи с физиологическими и/или анатомическими изменениями возникает нарушение оттока мочи по мочевыводящим путям. Обструкция может быть острой, на долю которой приходится от 5–10% случаев, или хронической, частичной или полной, односторонней или двусторонней, суправезикальной или инфравезикальной, в зависимости от локализации и характера источника обструкции [1].

Обструктивная уропатия является важной и потенциально обратимой причиной острых и хронических заболеваний почек у мужчин и женщин. В широком смысле она определяется как функциональное или структурное препятствие оттоку мочи с последующим повреждением почек. По данным J. и W. Yaxley (2023), при показателях заболеваемости 1,7 на 1 тыс. человек – обструктивная уропатия составляет приблизительно 10% всех случаев как острого, так и хронического заболевания почек, включая 5% населения, находящегося на хроническом диализе [2].

Существует множество причин, влияющих как на верхние, так и на нижние мочевыводящие пути. Обструкция может возникать где угодно – от почечных чашечек до меатуса.

Эпидемиология

Наиболее распространенной причиной обструкции верхних мочевых путей, вне зависимости от возраста и пола, является мочекаменная болезнь. Согласно последним данным Национального исследования состояния здоровья и питания населения (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES), в США это заболевание диагностируется у 11% людей [3]. За последние 30 лет глобальная заболеваемость мочекаменной болезнью неуклонно росла и продолжает расти. Большинство конкрементов (более 70%) возникают у людей в возрасте от 20 до 50 лет, причем мужчины страдают от этого чаще, чем женщины, в соотношении примерно 2:1, примерно у 6% женщин и 11% мужчин в течение жизни [4]. Ежегодно более 1,2 млн обращений в отделения неотложной помощи связаны с почечной коликой, причем около 20% пациентов требуется госпитализация и хирургическое вмешательство [5].

Также одной из самых распространенных причин острой и хронической обструкции мочевых путей является онкопатология, приводящая к компрессии мочеточников и, как следствие, развитию одностороннего или двустороннего уретерогидронефроза [6, 7].

В развитых странах уротелиальные карциномы (УК) занимают шестое место среди самых распространенных злокачественных новообразований. Они могут локализоваться как в нижних (мочевой пузырь, уретра), так и в верхних (чашечно-лоханочная система, мочеточник) отделах мочевыводящих путей. Рак мочевого

пузыря составляет 90–95% всех случаев уротелиального рака, тогда как поражения верхних мочевых путей встречаются значительно реже, составляя лишь 5–10% от общего числа уротелиальных карцином. По оценкам, ежегодная заболеваемость уротелиальным раком верхних мочевых путей в западных странах составляет около двух случаев на 100 тыс. человек [8].

Обструкция мочеточников также выявляется при некоторых аномалиях развития почек и мочевыводящих путей. Обструктивная уропатия может быть вызвана фиброзом жировой клетчатки в забрюшинном пространстве, увеличенными лимфатическими узлами при лимфопролиферативных заболеваниях, при гнойно-воспалительных заболеваниях забрюшинного пространства и органов таза, при ятрогенных повреждениях, внешних травмах и различных сосудистых, гинекологических и проктологических заболеваниях [9–11].

Причины и проявления также различаются в зависимости от возрастной группы и пола

Новорожденные и дети: основная причина – аномалии развития. Из 6% новорожденных во всем мире, рожденных с серьезными врожденными дефектами (около 8 млн ежегодно), до 1% имеют врожденные дефекты мочевыводящих путей. Гидронефроз, встречающийся у все большего числа новорожденных и младенцев, чаще всего вызван обструкцией лоханочно-мочеточникового сегмента. Реже встречается пузырно-мочеточниковый рефлюкс, составляющий 10–20% случаев неонатального и детского гидронефроза [12]. Другие распространенные анатомические патологии включают стриктуры мочеточника и уретры на разных уровнях.

Беременные женщины: гидронефроз наблюдается у 80% беременных. Основной причиной считается механическое сдавление мочеточников из-за увеличения матки и воздействия прогестерона. Чаще всего заболевание проявляется во втором триместре и может сохраняться до 6–12 недель после родов [12]. Бессимптомный гидронефроз во время беременности может быть обнаружен у более, чем 90% беременных женщин. Он становится очевидным во втором триместре, достигая пика между 24 и 28 неделями [13, 14].

Мужчины старше 60 лет: в этой возрастной группе заболевание становится более распространенным из-за патологий предстательной железы и их осложнений, таких как доброкачественная гиперплазия предстательной железы, аденокарцинома предстательной железы, которые часто влекут за собой хроническую, острую задержку мочи и двусторонний уретерогидронефроз [15, 16].

Патогенез и патофизиология

При ограничениях нормального оттока мочи через мочевыводящие пути создается обратное давление на собирательную систему почек. В результате

с течением времени происходит расширение мочевых путей, и по мере ухудшения фильтрационной функции почек это становится главной причиной развития обструктивной нефропатии. Механизм развития нефропатии в таких случаях включает множество факторов, таких как местная ишемия, вызванная растяжением и увеличением внутриканальцевого давления. В условиях частичной обструкции активация ангиотензина и АТ1-рецепторов способствует усилению перистальтики мочеточника, что помогает ослабить обструкцию. Перистальтическая активность полезна при частичной обструкции, но при полной блокаде она, вероятнее всего, приведет к увеличению растяжения и внутриполостного давления [17]. Исследования на моделях крыс показали влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и значительное увеличение экспрессии TGF-β1 в гидронефротических почках, что может быть аналогично и у людей. Эти процессы могут вызвать необратимое повреждение почки. Обструктивная уропатия может привести к уменьшению количества клубочков, к их гиалинизации, кортикальным кистам и интерстициальному воспалению в почках [18].

Клиническая симптоматика

Симптомы обструктивной уропатии зависят от степени и локализации обструкции, ее продолжительности и особенностей пациента. При суправезикальной обструкции возникает боль на пораженной стороне. Например, при мочеточниковой обструкции конкрементом пациенты ощущают боль в поясничной, подвздошной или паховой области, иррадиирующую в лопатку, эпигастральную область или наружные половые органы, в зависимости от расположения и движения камня [19]. Возможна иррадиация боли на противоположную сторону, тошнота и рвота. Лихорадка может свидетельствовать о развитии острого обструктивного пиелонефрита – опасного для жизни состояния [20]. Обструкция верхних мочевых путей может проявляться гематурией и учащенным мочеиспусканием [21]. При инфравезикальной обструкции, характерной для мужчин, отмечаются затрудненное мочеиспускание, слабая струя, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, ноктурия, что типично для гиперплазии предстательной железы. При подозрении на аденокарциному предстательной железы важны такие симптомы, как потеря веса, ночная потливость, гематурия и узловая структура простаты при осмотре [22].

Методы диагностики

Диагностика обструктивной уропатии начинается с анализа жалоб, анамнеза и физикального осмотра. Основным методом визуализации является ультразвуковое исследование, позволяющее выявить степень расширения чашечно-лоханочной системы при сохра-

ненном калибре мочеточника. Допплерография помогает определить наличие пересекающего сосуда и дифференцировать обструктивный гидронефроз от необструктивного путем измерения резистивного индекса почечных артерий [23–25].

Дополнительными методами диагностики являются рентгенография брюшной полости, позволяющая выявить полноту мягких тканей, выбухание бока и смещение кишечных петель, а также уретроцистография, применяемая для исключения пузырно-мочеточникового рефлюкса, стриктур, фиброза шейки мочевого пузыря и инородных тел. КТ-ангиография с 3D-реконструкцией используется для выявления сосудистых аномалий, вызывающих обструкцию ЛМС [26, 27]. МР-урография является высокоточным методом оценки анатомии и функции мочевыводящих путей с определением дифференциальной функции почек [28].

Лабораторные исследования включают анализ мочи для исключения инфекции, оценку функции почек и электролитов. При значительном ухудшении почечной функции или выраженных электролитных нарушениях требуется госпитализация и консультация врача-нефролога. При подозрении на инфекцию проводится бактериологический анализ мочи и назначается антибактериальная терапия [2, 12, 29].

Дифференциальная диагностика зависит от локализации и характера обструкции. Задержку мочи могут вызывать инфекции, лекарственные препараты, нейрогенные расстройства и дисфункция детрузора. Лихорадка может указывать не только на пиелонефрит, но и на спинальный эпидуральный абсцесс. Урологические манипуляции в анамнезе повышают вероятность стриктуры уретры. Неврологические симптомы требуют исключения инсульта и заболевания спинного мозга. Аневризму аорты следует не исключать при болях в пояснице у пациентов с артериальной гипертензией. Запор или фекальная закупорка могут приводить к мочевой обструкции, а недавние анестезии и изменения в медикаментозной терапии – к задержке мочи [5, 12, 30].

Эндоскопические методы лечения

Дренирование мочевыводящих путей необходимо выполнять при обструкции верхних отделов мочевыводящей системы, поскольку может приводить к воспалению, утрате функции почек или выраженному болевому синдрому, не поддающему купированию. В случае обструкции, осложненной инфекцией, повышается риск развития серьезных осложнений, таких как пионефроз, сепсис и даже летальный исход.

Декомпрессия мочевыводящих путей может осуществляться ретроградным или антеградным методом. Основными способами являются чрескожная пункционная нефростомия (ЧПНС), катетеризация

мочеточника и установка стента внутреннего дренирования. Каждая из этих процедур имеет свои преимущества и ограничения, связанные с риском осложнений, экономическими затратами, влиянием на качество жизни и необходимостью последующего лечения. Выбор оптимального метода зависит от клинического состояния пациента, анатомических особенностей и срочности вмешательства.

Согласно руководящим принципам Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU), для обеспечения эффективной декомпрессии предпочтительно использовать чрескожную нефростомию или ретроградную установку стента [31].

Чрескожная пункционная нефростомия

Чрескожная нефростомия была впервые описана врачом-урологом W. Goodwin в 1955 г. как малоинвазивная альтернатива традиционной хирургии для лечения гидронефроза, применяемая как во временных, так и в постоянных случаях. Со временем этот метод стал неотъемлемой частью урологической практики. С конца 1970-х гг., благодаря развитию технологий ультразвуковой визуализации, процедура получила широкое распространение среди врачей-радиологов, что значительно повысило ее точность и эффективность [32].

Чрескожная нефростомия представляет собой метод установки катетера (нефростомической трубки или дренажа) в чашечно-лоханочную систему через кожу под визуальным контролем. Визуализация собирательной системы может осуществляться с использованием различных методов, включая ультразвуковое исследование, компьютерную томографию и ротационную флюороскопию (конусно-лучевую КТ). Дополнительно возможно применение флюороскопии с ориентацией на анатомические ориентиры, такие как конкременты, почечные завитки от стента внутреннего дренирования или заполненная контрастом чашечно-лоханочная система [33, 34].

Перкутанная нефростомия может применяться как самостоятельная процедура или в сочетании с другими перкутанными, эндоскопическими и хирургическими методами для диагностических и терапевтических целей, обеспечивая эффективное дренирование мочевых путей и улучшая исходы лечения.

Ретроградная установка стента внутреннего дренирования

Термин «стент» впервые появился в медицинской литературе в XIX веке, когда британский дантист С.Т. Stent использовал гуттаперчу с добавлением стеарина и талька для изготовления зубных оттисков [35]. В урологии он получил широкое распространение только в 1970-х гг. До этого применялись термины «мочеточниковые трубки», «шины» или «катетеры». В 1967 г. P. Zimskind и соавт. впервые использова-

ли силиконовые трубки в качестве мочеточниковых стентов, однако они не имели механизма предотвращения миграции и могли находиться в мочеточнике до 19 мес. [36].

В 1976 г. R.P. Gibbons представил стент с дистальным фланцем и зубцами против миграции, но его диаметр (11 Fr) затруднял установку. Ключевым этапом стало появление в 1978 г. стента R.P. Finney с завитками на обоих концах – прототипа современных моделей. Благодаря характерной форме в зарубежной литературе появился термин «double-J stent» («DJ stent») [37].

Показания к установке мочеточникового стента делятся на абсолютные и относительные. К абсолютным относятся: обструктивный пиелонефрит, двусторонняя обструкция, нарушение оттока мочи из единственной функционирующей почки, травмы мочеточника и мочекаменная болезнь у пациентов с единственной почкой. Относительные показания включают купирование боли, почечную колику во время беременности, значительный отек мочеточника после уретероскопии, высокий риск обструкции и профилактику закупорки фрагментами камня при литотрипсии.

Решение об установке стента после уретероскопии зависит от множества факторов: характеристик камня (размер, локализация, остаточные фрагменты), состояния пациента (анатомия, почечный резерв, сепсис) и инструментальных особенностей (тип эндоскопа, необходимость дилатации, использование литотриптера). Также учитываются интраоперационные аспекты, такие как травма или перфорация мочеточника [38–40].

Осложнения, связанные с выполнением ЧПНС

Согласно данным, представленным M. Young и S.W. Leslie (2023), частота осложнений при ЧПНС варьируется от 2 до 10%. К числу наиболее распространенных осложнений относятся сепсис, кровоизлияния, включая субкапсулярную гематому и псевдоаневризму, пневмоторакс, повреждение соседних органов, экставазацию мочи с возможным образованием уриномы, а также, в редких случаях, летальный исход [32]. Особое внимание уделяется риску кровотечения, поскольку во время выполнения чрескожной пункционной нефростомии существует вероятность повреждения сосудов почки. В большинстве случаев кровотечение самостоятельно прекращается в течение 48–72 ч. Незначительное временное кровотечение после установки нефростомы наблюдается примерно у 95% пациентов, забрюшинные гематомы диагностируются у 13% пациентов, однако в 1–4% случаев возникает значительная кровопотеря, требующая переливания крови [32, 41].

Осложнения, связанные с ретроградной установкой JJ-стента

Установка стента внутреннего дренирования считается относительно безопасной процедурой, однако в некоторых случаях может сопровождаться осложнениями. Наиболее распространенные из них включают болевой синдром в поясничной или надлобковой области, дизурические явления, такие как учащенное или болезненное мочеиспускание, а также пузырно-мочеточниковый рефлюкс, при котором происходит обратный заброс мочи из мочевого пузыря в мочеточник [42, 43].

Среди других возможных осложнений отмечаются миграция стента, приводящая к его смещению или неправильному расположению, обструкция, препятствующая нормальному оттоку мочи, инкрустация, сопровождающаяся образованием отложений на его поверхности, а также механические повреждения, включая перелом или образование узлов. Инфекции мочевыводящих путей, воспалительные процессы в области установки дренажа, эрозия или перфорация мочеточника и почки с риском экстравазации мочи или кровотечения также входят в число возможных последствий. Частота таких осложнений составляет от 1 до 5% случаев [42, 44–46].

В отдельных ситуациях стентирование может не обеспечить полного устранения обструкции, что потребует дополнительного медицинского вмешательства.

Сравнение методов дренирования

М. U. Ahmad и соавт. (2024) оценили эффективность ретроградного стентирования и ЧПНС у 1228 онкологических пациентов с обструкцией мочеточника [47]. ЧПНС превосходила стентирование по частоте неудач процедуры ($p < .00001$) и вмешательства ($p = .0004$), тогда как стентирование показало лучшие результаты по миграции дренажа ($p = .003$), длительности процедуры ($p < .00001$) и сроку госпитализации ($p < .00001$). Частота инфекционных осложнений ($p = .94$), закупорки дренажей ($p = .93$) и незапланированных замен ($p = .48$) не различалась, что подтверждает необходимость индивидуального подхода.

Y. J. Moop и соавт. (2024) провели метаанализ ЧПНС и стентирования у пациентов с обструктивным уролитиазом и тяжелой инфекцией [48]. Время нормализации температуры ($p = 0.13$), снижение уровня лейкоцитов ($p = 0.24$), продолжительность госпитализации ($p = 0.78$) и успешность вмешательства ($p = 0.76$) не различались между методами, подтверждая их сопоставимую эффективность.

В исследовании С. Cozma и соавт. (2017–2021) были включены 1500 пациентов с ургентным дренированием [49]. Из них 1172 прошли стентирование, 328 – ЧПНС, в 54 случаях потребовалась замена стента на ЧПНС. У 50% пациентов после стентирования

выписка произошла в первые 24 ч, против 20% в группе ЧПНС, что свидетельствует о преимуществе стентирования в плане быстрой реабилитации.

F. Y. Suçeken и соавт. (2025) изучили данные 155 пациентов с обструктивным пиелонефритом [50]. ЧПНС обеспечивала меньшую продолжительность операции и флюороскопии ($p < 0.0001$), при этом успешность вмешательства и частота осложнений (5.5% vs 7.3%) были сопоставимы.

Исходя из указанных современных исследований, можно заключить, что ЧПНС и ретроградное стентирование мочеточника являются эффективными методами дренирования при обструктивной уропатии, однако выбор метода зависит от клинической ситуации.

ЧПНС показала свою эффективность в случаях, когда ретроградное стентирование невозможно или не приносит результата, особенно при злокачественной обструкции мочеточника. Данный метод обеспечивает надежный отток мочи, но сопровождается более высоким риском кровотечений и требует длительной госпитализации. В то же время он обладает преимуществами, такими как сокращение времени операции и флюороскопии, а также снижение потребности в интенсивной терапии.

Ретроградное стентирование, напротив, является предпочтительным в неосложненных случаях, так как оно обеспечивает более быстрое восстановление и удобство для пациента. Однако при обструкции онкологической природы этот метод может требовать повторных вмешательств, что снижает его эффективность в долгосрочной перспективе.

Таким образом, выбор метода дренирования должен основываться на индивидуальных особенностях пациента, характере обструкции и доступности процедур. В экстренных ситуациях чрескожная нефростомия может быть предпочтительной благодаря своей оперативности и надежности, тогда как при стабильном состоянии пациента ретроградное стентирование остается менее инвазивным и более комфортным вариантом.

Выводы

Обструктивная уропатия – это крайне распространенное и потенциально обратимое состояние, которое может привести к острому и хроническому повреждению почек. Своевременная диагностика и лечение являются ключевыми факторами в предотвращении необратимых изменений и сохранении функции почек. Диагностические методы, такие как ультразвуковое исследование, компьютерная томография и лабораторные анализы, позволяют точно определить локализацию и степень обструкции. Лечение обструктивной уропатии зависит от причины и тяжести состояния: в экстренных случаях применяется дренирование (чрескожная нефростомия или ретроградное

стентирование), а дальнейшее лечение направлено на устранение первопричины, будь то мочекаменная болезнь, онкопатология или функциональные нарушения. Комплексный и своевременный подход к диагностике и лечению позволяет минимизировать риск осложнений и сохранить нормальную функцию почек и дальнейшее качество жизни пациента.

Вклад авторов

Сбор и обработка материала: Э.С. Газимиев, А.А. Витаев, Г.А. Палагута, Г.Д. Дмитренко, В.В. Сергеев
Написание текста: Э.С. Газимиев, В.Л. Медведев
Редактирование текста: В.Л. Медведев
Утверждение окончательной версии: В.Л. Медведев

Author contributions

Data collection and analysis: Gazimiev, Vitaev, Palaguta, Dmitrenko, Sergeev
Manuscript drafting: Gazimiev, Medvedev
Manuscript revising: Medvedev
Final approval of the version to be published: Medvedev

Литература/References

1. Pérez-Aizpurua X, Cabello Benavente R, Bueno Serrano G, et al. Obstructive uropathy: overview of the pathogenesis, etiology and management of a prevalent cause of acute kidney injury. *World J Nephrol.* 2024;13(2):93322. PMID: 38983763. PMCID: PMC11229834. <https://doi.org/10.5527/wjn.v13.i2.93322>
2. Yaxley J, Yaxley W. Obstructive uropathy – acute and chronic medical management. *World J Nephrol.* 2023;12(1):1–9. PMID: 36704657. PMCID: PMC9846865. <https://doi.org/10.5527/wjn.v12.i1.1>
3. Hill AJ, Basourakos SP, Lewicki P, et al. Incidence of kidney stones in the United States: the continuous National Health and Nutrition Examination Survey. *J Urol.* 2022;207(4):851–856. PMID: 34854755. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002331>
4. Stamatelou K, Goldfarb DS. Epidemiology of kidney stones. *Healthcare (Basel).* 2023;11(3):424. PMID: 36766999. PMCID: PMC9914194. <https://doi.org/10.3390/healthcare11030424>
5. Patti L, Leslie SW. Acute renal colic. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2024. PMID: 28613743.
6. Tatenuma T, Tsutsumi S, Yasui M, Noguchi G, Umemoto S, Kishida T. Outcome of palliative urinary diversion and observation for malignant extrinsic ureteral obstruction. *J Palliat Med.* 2020;23(2):254–258. PMID: 31834827. <https://doi.org/10.1089/jpm.2019.0038>
7. Gadelkareem RA, Abdelraouf AM, El-Taher AM, Ahmed AI. Acute kidney injury due to bilateral malignant ureteral obstruction: is there an optimal mode of drainage?. *World J Nephrol.* 2022;11(6):146–163. PMID: 36530794. PMCID: PMC9752243. <https://doi.org/10.5527/wjn.v11.i6.146>
8. Rouprêt M, Seisen T, Birtle AJ, et al. European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2023 update. *Eur Urol.* 2023;84(1):49–64. PMID: 36967359. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.03.013>
9. El-Alali E, Moreno C, Al Jaber E. Thinking Beyond acute kidney injury. *Case Rep Nephrol Dial.* 2022;12(1):16–21. PMID: 35433843. PMCID: PMC8958615. <https://doi.org/10.1159/000522312>
10. Feliciangeli V, Noce A, Montalto G, Germani S, Miano R, Asimakopoulos AD. Non-dilated obstructive nephropathy. *Clin Kidney J.* 2024;17(10):sfae249. PMID: 39391590. PMCID: PMC11465005. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfae249>
11. Shahzad MA, Baxi PV, Rodby RA. The challenges of diagnosing nondilated obstructive uropathy: a case report. *Can J Kidney Health Dis.* 2022;9:20543581221086683. PMID: 35356536. PMCID: PMC8958704. <https://doi.org/10.1177/20543581221086683>
12. Thotakura R, Anjum F. Hydronephrosis and hydroureter. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. PMID: 33085364.
13. Hosny M, Chan K, Ibrahim M, Sharma V, Vasdev N. The management of symptomatic hydronephrosis in pregnancy. *Cureus.* 2024;16(1):e52146. PMID: 38222991. PMCID: PMC10784716. <https://doi.org/10.7759/cureus.52146>
14. Khalabazyane B, David R, Rashid R, Philips J. Navigating the complexities of symptomatic hydronephrosis in pregnancy. *Cureus.* 2024;16(5):e61240. PMID: 38939245. PMCID: PMC11210578. <https://doi.org/10.7759/cureus.61240>
15. Infante Hernández S, Gómez Rivas J, Moreno Sierra J. Benign prostatic hyperplasia. *Med Clin (Barc).* 2024;163(8):407–414. (In English, Spanish). PMID: 39013719. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2024.04.014>
16. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer-2024 update. Part I: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol.* 2024;86(2):148–163. PMID: 38614820. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.03.027>
17. Molitoris BA. Low-flow acute kidney injury: the pathophysiology of prerenal azotemia, abdominal compartment syndrome, and obstructive uropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(7):1039–1049. PMID: 35584927. PMCID: PMC9269622. <https://doi.org/10.2215/CJN.15341121>
18. Rishor-Olney CR, Hinson MR. Obstructive uropathy. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. PMID: 32644347.
19. Song L, Maalouf NM. Nephrolithiasis. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al, eds. *Endotext*. MDText.com, Inc.; 2020. PMID: 25905296.
20. Abi Tayeh G, Safa A, Sarkis J, et al. Determinants of pyelonephritis onset in patients with obstructive urolithiasis. *Urologia.* 2022;89(1):100–103. PMID: 34338097. <https://doi.org/10.1177/03915603211035244>
21. Glazer K, Brea JJ, Leslie SW, Vaitla P. Ureterolithiasis. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2024. PMID: 32809509.
22. Gnanapragasam VJ, Greenberg D, Burnet N. Urinary symptoms and prostate cancer-the misconception that may be preventing earlier presentation and better survival outcomes. *BMC Med.* 2022;20(1):264. PMID: 35922801. PMCID: PMC9351095. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02453-7>
23. Revzin MV, Srivastava B, Pellerito JS. Ultrasound of the upper urinary tract. *Radiol Clin North Am.* 2025;63(1):57–82. PMID: 39510663. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2024.09.002>
24. Orso D, Peric D, Di Gioia CC, et al. Renal and genitourinary ultrasound evaluation in emergency and critical care: an overview. *Healthcare (Basel).* 2024;12(13):1356. PMID: 38998890. PMCID: PMC11241743. <https://doi.org/10.3390/healthcare12131356>
25. Jury D, Shaw AD. Utility of bedside ultrasound derived hepatic and renal parenchymal flow patterns to guide management of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care.* 2021;27(6):587–592. PMID: 34636777. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000899>
26. Fraenkel Y, Bogot NR, Kuint RC, Ben-Shalom E, Benjamini O, Bnaya A. Post-contrast acute kidney injury in the super-elder patients: a CT-scan perspective. *Jpn J Radiol.* 2025;43(2):247–254. PMID: 39264543. <https://doi.org/10.1007/s11604-024-01656-7>
27. Doty E, DiGiacomo S, Gunn B, Westafer L, Schoenfeld E. What are the clinical effects of the different emergency department imaging options for suspected renal colic? A scoping review. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2021;2(3):e12446. PMID: 34179874. PMCID: PMC8208654. <https://doi.org/10.1002/emp2.12446>

28. Wang Y, Wang B, Qin J, et al. Use of multiparametric MRI to noninvasively assess iodinated contrast-induced acute kidney injury. *Magn Reson Imaging*. 2024;114:110248. PMID: 39357626. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2024.110248>
29. Shahbaz H, Rout P, Gupta M. Creatinine clearance. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2024. PMID: 31334948.
30. Rai A, Hsieh A, Smith A. Contemporary diagnosis and management of pelvi-ureteric junction obstruction. *BJU Int*. 2022;130(3):285–290. PMID: 35044033. <https://doi.org/10.1111/bju.15689>
31. Weltings S, Schout BMA, Roshani H, Kamphuis GM, Pelger RCM. Lessons from literature: nephrostomy versus Double J ureteral catheterization in patients with obstructive urolithiasis-which method is superior?. *J Endourol*. 2019;33(10):777–786. PMID: 31250680. <https://doi.org/10.1089/end.2019.0309>
32. Young M, Leslie SW. Percutaneous nephrostomy. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. PMID: 29630257.
33. Pabon-Ramos WM, Dariushnia SR, Walker TG, et al; Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. Quality improvement guidelines for percutaneous nephrostomy. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27(3):410–414. PMID: 26803576. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2015.11.045>
34. Mondal U, Viswanathan S, Sreenivasan Kodakkattil S. Percutaneous nephrostomy in complicated urinary tract infections. *Cureus*. 2022;14(7):e26682. PMID: 35949777. PMCID: PMC9358986. <https://doi.org/10.7759/cureus.26682>
35. Hedin M. The origin of the word Stent. *Acta Radiol*. 1997;38(6):937–939. PMID: 9394645. <https://doi.org/10.1080/02841859709172106>
36. Polat ME, Karaaslan M, Yilmaz M, Olcucuoglu E, Sirin ME. The effect of ureteral double J stent insertion on work performance in patients undergoing endoscopic stone treatment. *Cent European J Urol*. 2024;77(1):117–121. PMID: 38645805. PMCID: PMC11032031. <https://doi.org/10.5173/cej.2023.110>
37. Geavlete P, Georgescu D, Mălăeșcu R, Stănescu F, Cozma C, Geavlete B. Ureteral stent complications – experience on 50,000 procedures. *J Med Life*. 2021;14(6):769–775. PMID: 35126746. PMCID: PMC8811679. <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0352>
38. Sali GM, Joshi HB. Ureteric stents: overview of current clinical applications and economic implications. *Int J Urol*. 2020;27(1):7–15. PMID: 31549458. <https://doi.org/10.1111/iju.14119>
39. Heimberger M, Stocchi L, Brennan E, et al. Can preoperative ureteral stent placement help in the intraoperative identification of iatrogenic ureteral injury?. *J Gastrointest Surg*. 2024;28(6):903–909. PMID: 38555016. <https://doi.org/10.1016/j.gassur.2024.03.028>
40. Reicherz A, Maas V, Wenzel P, et al. Transient stent placement versus tubeless procedure after ureteroscopy retrograde surgery stone extraction (Fast Track Stent study 2): a randomized prospective evaluation. *Int J Urol*. 2020;27(9):749–754. PMID: 32974894. <https://doi.org/10.1111/iju.14291>
41. Lory A, Stubbs C, Wolstenhulme S, Khan A. Urinary tract obstruction: ultrasound-guided intervention. *Ultrasound*. 2022;30(4):264–272. PMID: 36969536. PMCID: PMC10034656. <https://doi.org/10.1177/1742271X211049495>
42. Corvino A, Basile L, Cocco G, et al. Complications subsequent to urinary tract stent placement: an overview focusing on the imaging of cancer patients. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(2):338. PMID: 38399625. PMCID: PMC10890112. <https://doi.org/10.3390/medicina60020338>
43. Bellos TC, Manolitsis IS, Katsimperis SN, et al. Ureteral stent related symptoms: a comparative study. *Arch Ital Urol Androl*. 2024;96(1):12231. PMID: 38441229. <https://doi.org/10.4081/aiua.2024.12231>
44. Janssen P, Tailly T. New stent technologies. *Urol Clin North Am*. 2022;49(1):185–196. PMID: 34776051. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2021.08.004>
45. Tomer N, Garden E, Small A, Palese M. Ureteral stent encrustation: epidemiology, pathophysiology, management and current technology. Reply. *J Urol*. 2022;207(1):249–250. PMID: 33591806. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001679>
46. Policastro C, Dispagna M, Smith G, Byler T, Wiener S. Factors associated with unplanned clinical encounters for ureteral stent-related symptoms. *World J Urol*. 2024;42(1):74. PMID: 38324162. <https://doi.org/10.1007/s00345-024-04768-x>
47. Ahmad MU, Siddiqui S, Ashraf FA, et al. Retrograde ureteral stents versus percutaneous nephrostomy in the management of malignant ureteral obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Urology*. 2024;192:158–167. PMID: 38830555. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2024.05.042>
48. Moon YJ, Jun DY, Jeong JY, Cho S, Lee JY, Jung HD. Percutaneous nephrostomy versus ureteral stent for severe urinary tract infection with obstructive urolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(6):861. PMID: 38929478. PMCID: PMC11206041. <https://doi.org/10.3390/medicina60060861>
49. Cozma C, Georgescu D, Popescu R, Geavlete B, Geavlete P. Double-J stent versus percutaneous nephrostomy for emergency upper urinary tract decompression. *J Med Life*. 2023;16(5):663–667. PMID: 37520483. PMCID: PMC10375355. <https://doi.org/10.25122/jml-2022-0334>
50. Suçeken FY, Beyatlı M, Güngör S, Karaca H, Küçük EV, Sarıca K. Efficacy and safety of two different approaches in the drainage of the upper urinary tract in “acute obstructive uropathy”: a critical evaluation. *J Endourol*. 2025;39(1):84–89. PMID: 39653362.

Сведения об авторах

Газимиев Эмильхан Саид-Хусейнович, аспирант кафедры урологии, Кубанский государственный медицинский университет; врач-уролог урологического отделения № 1, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4258-7156>

Медведев Владимир Леонидович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой урологии, Кубанский государственный медицинский университет; заместитель главного врача по урологии, руководитель краевого уронефрологического центра, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8335-2578>

Дмитренко Георгий Дмитриевич, к. м. н., доцент кафедры урологии, Кубанский государственный медицинский университет; заведующий урологическим отделением № 1, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5912-2668>

Палагута Георгий Александрович, врач-уролог урологического отделения № 1, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3462-8766>

Витаев Артем Александрович, ассистент кафедры урологии, Кубанский государственный медицинский университет; врач-уролог урологического отделения № 1, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0000-3114-1293>

Сергеев Владимир Витальевич, к. м. н., заведующий отделением урологии № 1, Краевая клиническая больница № 2 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4625-9689>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Emilkhan S. Gazimiev, Postgraduate Student, Urology Department, Kuban State Medical University; Urologist, Urology Unit No. 1, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4258-7156>

Vladimir L. Medvedev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Urology Department, Kuban State Medical University; Deputy Chief Physician for Urology, Head of the Regional Urology Center, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8335-2578>

George D. Dmitrenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Urology Department, Kuban State Medical University; Head of the Urology Unit No. 1, Scientific Research Institute –

Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5912-2668>

George A. Palaguta, Urologist, Urology Unit No. 1, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3462-8766>

Artem A. Vitaev, Assistant Professor at the Urology Department, Kuban State Medical University; Urologist, Urology Unit No. 1, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0000-3114-1293>

Vladimir V. Sergeev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Urology Unit No. 1, Regional Clinical Hospital No. 2 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4625-9689>

Conflict of interest: none declared.



Дисхлоремия при критических состояниях у детей как фактор риска неблагоприятного исхода заболевания

©Ю.В. Быков*, А.Н. Обедин, А.А. Муравьёва, О.В. Зинченко, В.В. Фишер, И.В. Яцук, Е.В. Волков

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

* Ю.В. Быков, Ставропольский государственный медицинский университет, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310, yubykov@gmail.com

Поступила в редакцию 9 января 2025 г. Исправлена 15 марта 2025 г. Принята к печати 31 марта 2025 г.

Резюме

Актуальность: Дисхлоремия – распространенное электролитное нарушение, ухудшающее течение многих критических состояний у детей.

Цель исследования: Анализ этиологии и механизмов патогенеза дисхлоремии, ее влияния на исход критических состояний у детей на основании данных литературы.

Материалы и методы: Выполнен поиск и анализ работ с использованием баз данных Cochrane Library, PubMed и Medscape по ключевым словам: «дисхлоремия, гипохлоремия, гиперхлоремия, дети, подростки, интенсивная терапия, критические состояния». Для обзора отобрано 45 источников. Критерии включения работ в обзор: наличие описания этиологии и влияние дисхлоремии на течение критических состояний в детском и подростковом возрасте. Критерием исключения работ из обзора являлись статьи, содержащие информацию по этиологии и влиянию дисхлоремии на течение заболевания тяжелобольных пациентов взрослого и пожилого возраста.

Результаты: Дисхлоремия достаточно часто диагностируется у тяжелобольных детей и подростков в условиях отделений анестезиологии и реанимации. Гипохлоремия, провоцируемая различными этиологическими факторами, может увеличивать летальность при острой сердечной недостаточности и остром поражении почек. Гиперхлоремия на фоне чрезмерного введения физиологического раствора, гиперхлоремического метаболического ацидоза и нарушения функции почек отражается на повышении показателей смертности при критических состояниях, в первую очередь при тяжелой травме и септических состояниях.

Заключение: Нарушение баланса хлора имеет важное значение в педиатрической интенсивной терапии. Необходим тщательный мониторинг данного электролита у детей, находящихся в критическом состоянии.

Ключевые слова: дисхлоремия, гипохлоремия, гиперхлоремия, дети и подростки, интенсивная терапия, критические состояния

Цитировать: Быков Ю.В., Обедин А.Н., Муравьёва А.А. и др. Дисхлоремия при критических состояниях у детей как фактор риска неблагоприятного исхода заболевания. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(2):143–148. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-143-148>

Dyschloremia in Critically Ill Children as a Risk Factor for an Unfavorable Disease Outcome

©Yuri V. Bykov*, Alexander N. Obedin, Alla A. Muravyova, Oleg V. Zinchenko, Vasily V. Fisher, Ivan V. Yatsuk, Evgeny V. Volkov

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

* Yuri V. Bykov, Stavropol State Medical University, ulitsa Mira 310, Stavropol, 355017, Russian Federation, yubykov@gmail.com

Received: January 9, 2025. Received in revised form: March 15, 2025. Accepted: March 31, 2025.

Abstract

Background: Dyschloremia is a common electrolyte imbalance that exacerbates many critical conditions in children.

Objective: To analyze etiology and pathogenic mechanisms of dyschloremia, its impact on an outcome of pediatric critical conditions based on literature data.

Materials and methods: We searched for and analyzed publications in the Cochrane Library, PubMed, and Medscape using the following keywords: dyschloremia, hypochloremia, hyperchloremia, children, adolescents, intensive care, critical conditions. A total of 45 sources were selected for review. To be included in the review, a paper had to describe the etiology and impact of dyschloremia on the course of critical conditions in children and adolescents. The exclusion criterion was the information on the etiology and impact of dyschloremia on the disease course in seriously ill adults and older people.



Results: Dyschloremia is quite often discovered in seriously ill children and adolescents treated in intensive care units. Hypochloremia caused by a variety of etiological factors can increase mortality in patients with acute heart failure and acute kidney injury. Hyperchloremia, which develops from excessive saline infusion, hyperchloremic acidosis, and kidney failure, increases mortality in critically ill patients, primarily in cases of severe trauma and sepsis.

Conclusions: Disturbed chloride balance plays an important role in pediatric intensive care. The chloride levels should be closely monitored in critically ill children.

Keywords: dyschloremia, hypochloremia, hyperchloremia, children and adolescents, intensive care, critical conditions

Cite this article as: Bykov YuV, Obedin AN, Muravyova AA, et al. Dyschloremia in critically ill children as a risk factor for an unfavorable disease outcome. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(2):143–148. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-143-148>

Введение

Хлор (Cl^-) играет ключевую роль в поддержании электролитного баланса в организме ребенка [1, 2]. Он активно участвует в различных физиологических процессах, имеющих решающее значение для клеточной функции [1, 2]. Хлор является наиболее распространенным анионом, присутствующим во внеклеточной жидкости (молярная масса 35,45 г/моль) [3–5]. Являясь отрицательно заряженным электролитом, он участвует в поддержании потенциала действия в клетке, осмоляльности и водного баланса в организме [2, 3, 5–8]. Контроль кислотно-щелочного гомеостаза является основной функцией, которую Cl^- играет в организме ребенка [2, 5]. Уровни данного электролита обратно пропорциональны бикарбонату, который является наиболее важной внеклеточной буферной системой [5]. Cl^- поддерживает онкотическое давление плазмы крови и транспорт углекислого газа из клеток [3, 6–11]. Данный электролит тесно связан с клеточным гомеостазом, влияя на синтез белков и усвоение питательных веществ [1, 3, 10].

Cl^- жизненно необходим для продукции соляной кислоты в желудке, в поддержании функции почек и электрической активности (например, для обеспечения мышечной активности) [1, 2, 5, 8, 10, 11]. Cl^- контролирует модуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и, следовательно, оказывает существенное влияние на уровень системного артериального давления [3, 7–9].

Данный электролит является самым распространенным анионом в сыворотке крови, вне- и внутриклеточном пространстве, составляя около 70% всех отрицательно заряженных атомов организма [7, 8, 10]. Баланс Cl^- тесно связан с Na^+ и бикарбонатом, постоянство его концентрации зависит от поступления, выведения и реабсорбции в почках [3]. В основном Cl^- выводится через ЖКТ, почки и кожу (приблизительно 180 ммоль/сут., в зависимости от потребления с пищей) [3, 5, 10]. Нормальный уровень Cl^- в сыворотке крови составляет 96–107 ммоль/л, а внутриклеточный уровень Cl^- составляет 4 ммоль/л (мЭкв/л) [1, 3, 8, 11].

Цель исследования

Анализ этиологии и механизмов патогенеза дисхлоремии, ее влияния на исход критических состояний у детей на основе данных литературы.

Клиническая значимость дисхлоремии в детской интенсивной терапии

Несмотря на то что уровень Cl^- регулярно контролируется у госпитализированных детей и подростков, проблеме дисхлоремии уделяется недостаточно внимания в клинической практике, особенно у пациентов в критическом состоянии [8, 12]. Патологические изменения уровня Cl^- в сыворотке крови часто встречаются в педиатрических отделениях анестезиологии и реанимации (ОРИТ), что связано с ухудшением исходов лечения и увеличением вероятности фатальных осложнений [8]. Дисхлоремия коррелирует с такими неблагоприятными осложнениями, как метаболический ацидоз, нестабильность гемодинамики и дисфункция жизненно важных органов (например, острая почечная недостаточность – ОПН) [1, 5, 7]. Дисбаланс Cl^- – распространенное явление, особенно у детей и подростков, получающих инфузионную терапию или диуретики [5].

В последние годы изучение дисхлоремии привело к росту интереса к дисбалансу Cl^- и его влиянию на состояние тяжелобольных детей и подростков [7]. Однако несмотря на это, состояния гипо- и гиперхлоремии и их влияние на терапевтические исходы в условиях ОРИТ лучше изучены у взрослых [9].

Гипохлоремия

Гипохлоремия – снижение уровня Cl^- в сыворотке крови ниже 96–101 ммоль/л [3, 11]. Частота гипохлоремии в педиатрических ОРИТ составляет 6–37% [9, 11, 13]. Гипохлоремия у тяжелобольных детей и подростков связана с высокой внутрибольничной смертностью и более длительным лечением в стационаре [13, 14]. Данное электролитное нарушение является независимым критерием краткосрочной и долгосрочной летальности среди пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОСН), предиктором недостаточного терапевтического эффекта диуретиков [13].

Ведущие триггеры

Уровень Cl^- в сыворотке крови снижается при уменьшении энтерального потребления; потере через кожу, ЖКТ, почки; изменении уровня Na^+ и кислотно-щелочном дисбалансе [1, 3, 7, 10]. Гипохлоремия у детей и подростков в критическом состоянии может быть вызвана активной потерей Cl^- через ЖКТ (например,

рвота, диарея), на фоне неадекватной почечной реабсорбции Cl^- или после инфузии гипотонических растворов [15].

Потери через ЖКТ

Потеря через ЖКТ (рвота, диарея) представляют собой ведущий триггер истощения Cl^- [1, 7, 10, 15, 16]. Во время рвоты уменьшение соляной кислоты (которая содержит ионы Cl^-) способствует снижению уровня циркулирующего Cl^- [1]. Такие же потери Cl^- могут возникать при потерях через назогастральный зонд или колостому [10]. Врожденная форма высоких потерь Cl^- через ЖКТ, называемая врожденной хлоридной диареей (врожденная хлоридорея), также может вызывать гипохлоремию, однако у детей встречается редко [10].

Почечные потери

Потери Cl^- через почки возникают в случаях повышенной реабсорбции бикарбоната, при хроническом респираторном ацидозе или гиперальдостеронизме [1, 11]. Почечные потери иона Cl^- могут быть обусловлены синдромом Барттера или болезнью Аддисона [7, 10, 17].

Метаболический алкалоз

Гипохлоремия часто приводит к метаболическому алкалозу, характеризующемуся повышенным рН и концентрации бикарбоната в крови [1]. При избыточном парентеральном введении натрия бикарбоната или других щелочных растворов, снижение концентрации Cl^- может способствовать сдвигу рН в щелочную сторону [1]. Роль Cl^- в регуляции кислотно-щелочного равновесия подчеркивает значимость гипохлоремии в развитии метаболического алкалоза [18].

Фармакологические триггеры

Некоторые препараты связаны с низким уровнем Cl^- (петлевые и осмотические диуретики, кортикостероиды, бикарбонат и теofilлин) [3]. Потери ионов Cl^- через почки часто возникают при использовании петлевых диуретиков [7, 10, 17, 19, 20].

Другие причины

Иные причины гипохлоремии у детей и подростков включают низкий уровень Na^+ и калия, муковисцидоз, оперативные вмешательства на желудке, диабетический кетоацидоз и хроническую сердечную недостаточность [3]. Гипохлоремия также может развиваться при избыточном потреблении воды (например, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона) [7, 9].

Влияние гипохлоремии на функцию органов и летальность

Установлено, что гипохлоремия ассоциирована со смертностью, особенно у детей и подростков с острой сердечной недостаточностью [3, 21–23]. Продemonстрирована отрицательная корреляционная зависимость между низким уровнем Cl^- в крови (< 100 ммоль/л) и высокой смертностью у пациентов

с острой сердечной недостаточностью, независимо от степени ее тяжести [24, 25]. Более низкий уровень Cl^- в сыворотке крови при поступлении в ОРИТ был достоверно связан с увеличением летальности у детей, госпитализированных с декомпенсированной острой сердечной недостаточностью [26].

Недавние исследования рассматривают гипохлоремию как независимый прогностический маркер летального исхода у пациентов с хроническим заболеванием почек [22, 23]. М. Shao и соавт. (2016), проанализировав связь гипохлоремии и ОПН у пациентов ОРИТ, установили, что исходная гипохлоремия (уровень Cl^- в сыворотке крови менее 94 ммоль/л) является независимым фактором риска развития ОПН [27]. S. Kimura и соавт. (2014) продемонстрровали, что гипохлоремия в течение первых 48 ч после оперативного вмешательства была связана с увеличением смертности по сравнению с пациентами с нормальным уровнем Cl^- , даже после поправки на тяжесть заболевания [28]. Другими авторами приводятся данные, что не только гипохлоремия, но и скорость повышения уровня Cl^- в сыворотке крови связаны с худшими исходами у детей и подростков, нуждающихся в лечении в ОРИТ [2].

Гиперхлоремия

Гиперхлоремия – состояние, при котором уровень Cl^- в сыворотке крови превышает 106–111 ммоль/л [3, 10, 11]. Гиперхлоремия, в отличие от гипохлоремии, только недавно оказалась в центре внимания исследователей, изучающих данное электролитное расстройство у детей и подростков при критических состояниях [7]. Частота возникновения данного электролитного дисбаланса в условиях ОРИТ сильно различается, в зависимости от исследуемой популяции/нозологии, и находится в диапазоне 25–45% [3, 7]. Считается, что гиперхлоремия в детском и подростковом возрасте наблюдается несколько чаще, чем гипохлоремия [5]. Гиперхлоремия связана с плохими клиническими результатами у тяжелобольных пациентов [29]. Выявлено, что рассматриваемое электролитное нарушение увеличивает краткосрочную смертность после некоторых оперативных вмешательств [5]. Гиперхлоремия является распространенным маркером сепсиса и частой причиной метаболического ацидоза у пациентов в критическом состоянии [2, 5].

Ведущие триггеры

По этиологии гиперхлоремии у детей и подростков можно разделить на 3 типа: 1) ятрогенная (при массивной инфузионной терапии солевыми растворами); 2) из-за избыточной потери жидкости (более высокая потеря воды по сравнению с Cl^-) и 3) из-за повышенной почечной реабсорбции Cl^- [3, 7, 10, 11]. Увеличение уровня хлора в крови также может быть обусловлено токсичностью салицилатов, респираторным алкалозом, гиперпаратиреозом или гипернатриемией [3, 11].

Чрезмерное введение физиологического раствора

Гиперхлоремия при критических заболеваниях чаще всего возникает из-за ятрогенной перегрузки Cl^- (например, массивная инфузия 0,9% NaCl содержащего 154 ммоль/л Cl^-) [1, 11, 30–32]. Введение больших объемов 0,9% NaCl является распространенной практикой при лечении различных критических состояний, что лежит в основе данного электролитного дисбаланса [1]. Увеличение Cl^- в крови не уравнивается соответствующим увеличением катионов, что приводит к относительному избытку этого электролита и метаболическому гиперхлоремическому ацидозу, ассоциированному с неблагоприятным исходом, что особенно справедливо для пациентов с сепсисом и септическим шоком [1, 5, 10, 33].

Гиперхлоремия, обусловленная избыточной инфузией 0,9% NaCl, была связана с острым повреждением почек у пациентов ОРИТ, а развивающийся на этом фоне тяжелый ацидоз может привести к сердечно-сосудистой дисфункции и снижению эффективности вазопрессоров [3, 5]. Одной из причин гиперхлоремического метаболического ацидоза являются диабетический кетоацидоз и ОПН [1, 34, 35].

Нарушение функции почек

Почки играют решающую роль в поддержании электролитного баланса, включая реабсорбцию и выведение Cl^- [1, 34]. Дисфункция в процессе реабсорбции канальцев может возникнуть из-за различных почечных патологий, что приводит к задержке Cl^- в организме ребенка [1, 34].

Влияние гиперхлоремии на функцию органов и летальность

В исследовании Е.К. Stenson и соавт. (2018) проведен анализ данных 890 детей в возрасте до 10 лет, у которых был диагностирован септический шок, уровень Cl^- в сыворотке крови регистрировался в течение 7 дней [36]. Продemonстрировано, что содержание Cl^- в сыворотке крови (< 110 ммоль/л) было достоверно связано с повышением вероятности развития органной недостаточности и смертности. M.F. Barhight и соавт. (2018) провели ретроспективное исследование когорты из 1935 детей (средний возраст 6,3 года), чтобы определить взаимосвязь между летальностью и уровнем Cl^- при критических состояниях [37]. Авторы показали, что на фоне гиперхлоремии смерть наступила у 4% детей, а ОПН возникла у 17% детей.

Результаты данного исследования показали, что ограничение инфузионных растворов с высоким содержанием хлоридов в ОРИТ было связано со значительным снижением частоты ОПН и использования заместительной почечной терапии [38]. В другой работе у детей с тяжелой травмой гиперхлоремия в течение 48 ч после госпитализации была связана с увеличением летальности в течение ближайших 28 сут. [39]. В данное исследование было включено 407 пациентов: 209 в группе

с гиперхлоремией и 198 в группе без гиперхлоремии. Авторы показали, что гиперхлоремия была связана с более высоким риском развития ОПН [40].

У тяжелобольных септических пациентов, у которых при поступлении в ОРИТ проявлялась гиперхлоремия (≥ 110 мЭкв/л), в течение 72 ч пребывания в стационаре наблюдалось увеличение показателя общей смертности [4]. Интересно, что в двух крупных исследованиях, куда вошли пациенты с сепсисом, установлено, что летальность оставалась самой низкой у пациентов с нормохлоремией в течение всего времени лечения в стационаре [41, 42]. Другое исследование у пациентов в критическом состоянии установило, что гиперхлоремия и гипоальбуминемия являются независимыми факторами риска внутрибольничной смертности [43]. Гиперхлоремия также может быть связана с острым повреждением почек и необходимостью постоянной заместительной почечной терапии, увеличением длительности лечения в стационаре и использованием вазоактивных препаратов [44, 45].

Заключение

Дисхлоремия у пациентов педиатрических ОРИТ является достаточно распространенным, но малоизученным электролитным нарушением. Как гипохлоремия, так и гиперхлоремия могут стать причиной развития полиорганной дисфункции у детей и подростков, что значительно повышает вероятность летального исхода при критических состояниях. Необходимы дальнейшие исследования с использованием принципов доказательной медицины по оценке влияния дисбаланса Cl^- на исход лечения критических состояний у детей и подростков.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования: Ю.В. Быков, А.Н. Обедин, А.А. Муравьева

Сбор, анализ и интерпретация данных: Ю.В. Быков, О.В. Зинченко, В.В. Фишер, И.В. Яцук, Е.В. Волков

Подготовка и редактирование текста: все авторы

Author contributions

Concept and design: Bykov, Obedin, Muravyova

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Bykov, Zinchenko, Fisher, Yatsuk, Volkov

Manuscript drafting and revising: All authors

Литература/References

1. Sagar N, Lohiya S. A comprehensive review of chloride management in critically ill patients. *Cureus*. 2024;16(3):e55625. PMID: 38586759. PMCID: PMC10995984. <https://doi.org/10.7759/cureus.55625>
2. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Cheng Z, Qian Q. Chloride alterations in hospitalized patients: prevalence and outcome significance. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174430. PMID: 28328963. PMCID: PMC5362234. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174430>
3. Kundan M. Chloride in intensive care. *Journal of Pediatric Critical Care*. 2020;7(2):95–96. https://doi.org/10.4103/jpcc.jpcc_33_20

4. Neyra JA, Canepa-Escaro F, Li X, et al; Acute Kidney Injury in Critical Illness Study Group. Association of hyperchloremia with hospital mortality in critically ill septic patients. *Crit Care Med*. 2015;43(9):1938–1944. PMID: 26154934. PMCID: PMC4537691. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001161>
5. Shad ZS, Qureshi MSS, Qadeer A, et al. Hyperchloremia in intensive care unit mortality: an underestimated fact. *Cureus*. 2019;11(5):e4770. PMID: 31363451. PMCID: PMC6663040. <https://doi.org/10.7759/cureus.4770>
6. Zhang J, Clennell MB, Dewhurst DN. Transport properties of NaCl in aqueous solution and hydrogen solubility in brine. *J Phys Chem B*. 2023;127(41):8900–8915. PMID: 37794729. PMCID: PMC10591480. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.3c03863>
7. Bandak G, Kashani KB. Chloride in intensive care units: a key electrolyte. *F1000Res*. 2017;6:1930. PMID: 29123653. PMCID: PMC5668919. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11401.1>
8. Farhadian-Azizi Y, Khademi G, Naseri M, Hajzadeh G, Khadem-Rezaian M, Sezavar M. Does serum chloride level affect the outcomes in children admitted to the pediatric intensive care unit?. *International Journal of Pediatrics*. 2022;10(11):16969–16976.
9. Van Regenmortel N, Verbrugge W, Van den Wyngaert T, Jorens PG. Impact of chloride and strong ion difference on ICU and hospital mortality in a mixed intensive care population. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):91. PMID: 27639981. PMCID: PMC5026977. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0193-x>
10. Astapenko D, Navratil P, Pouska J, Cerny V. Clinical physiology aspects of chloremia in fluid therapy: a systematic review. *Perioper Med (Lond)*. 2020;9(1):40. PMID: 33298166. PMCID: PMC7727154. <https://doi.org/10.1186/s13741-020-00171-3>
11. Pfortmueller CA, Uehlinger D, von Haehling S, Scheffold JC. Serum chloride levels in critical illness—the hidden story. *Intensive Care Med Exp*. 2018;6(1):10. PMID: 29654387. PMCID: PMC5899079. <https://doi.org/10.1186/s40635-018-0174-5>
12. Khan AH, Gai J, Faruque F, Bost JE, Patel AK, Pollack MM. Pediatric mortality and acute kidney injury are associated with chloride abnormalities in intensive care units in the United States: a multicenter observational study. *J Pediatr Intensive Care*. 2020;11(2):91–99. PMID: 35734213. PMCID: PMC9208842. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1719172>
13. Breen TJ, Brueske B, Sidhu MS, et al. Abnormal serum chloride is associated with increased mortality among unselected cardiac intensive care unit patients. *PLoS One*. 2021;16(4):e0250292. PMID: 33901227. PMCID: PMC8075550. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250292>
14. Tan Z, Liu Y, Hong K. The association between serum chloride and mortality in ICU patients with heart failure: the impact of bicarbonate. *Int J Cardiol*. 2024;399:131672. PMID: 38141731. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131672>
15. Berend K, van Hulsteijn LH, Gans RO. Chloride: the queen of electrolytes?. *Eur J Intern Med*. 2012;23(3):203–211. PMID: 22385875. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.11.013>
16. Luke RG, Galla JH. It is chloride depletion alkalosis, not contraction alkalosis. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(2):204–207. PMID: 22223876. PMCID: PMC3269186. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011070720>
17. Tello L, Perez-Freytes R. Fluid and electrolyte therapy during vomiting and diarrhea. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2017;47(2):505–519. PMID: 27939861. PMCID: PMC7185384. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.09.013>
18. Kopač M. Evaluation and treatment of alkalosis in children. *J Pediatr Intensive Care*. 2019;8(2):51–56. PMID: 31093455. PMCID: PMC6517058. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676061>
19. Vaduganathan M, Pallais JC, Fenves AZ, Butler J, Gheorghiade M. Serum chloride in heart failure: a salty prognosis. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):669–671. PMID: 27121684. <https://doi.org/10.1002/ehf.546>
20. Huang A, Luethi N, Mårtensson J, Bellomo R, Cioccarri L. Pharmacodynamics of intravenous frusemide bolus in critically ill patients. *Crit Care Resusc*. 2017;19(2):142–149. PMID: 28651510.
21. Radulović B, Potočnjak I, Dokoza Terešak S, et al. Hypochloreaemia as a predictor of developing hyponatraemia and poor outcome in acute heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2016;212:237–241. PMID: 27045878. PMCID: PMC6591137. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.081>
22. Grodin JL, Verbrugge FH, Ellis SG, Mullens W, Testani JM, Tang WH. Importance of abnormal chloride homeostasis in stable chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2016;9(1):e002453. PMID: 26721916. PMCID: PMC4702267. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002453>
23. Mandai S, Kanda E, Iimori S et al. Association of serum chloride level with mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease: the CKD-ROUTE study. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(1):104–111. PMID: 27039905. <https://doi.org/10.1007/s10157-016-1261-0>
24. Grodin JL, Simon J, Hachamovitch R, et al. Prognostic role of serum chloride levels in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(6):659–666. Published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(12):1415. PMID: 26248993. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.007>
25. De Bacquer D, De Backer G, De Buyzere M, Kornitzer M. Is low serum chloride level a risk factor for cardiovascular mortality?. *J Cardiovasc Risk*. 1998;5(3):177–184. PMID: 10201555.
26. Price JF, Choudhry S, Srivaths P, et al. Relation of low chloride concentration to diuretic efficiency and transplant-free survival in children hospitalized with heart failure. *Am J Cardiol*. 2022;184:72–79. PMID: 36116954. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.08.023>
27. Shao M, Li G, Sarvottam K, et al. Dyschloremia is a risk factor for the development of acute kidney injury in critically ill patients. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160322. PMID: 27490461. PMCID: PMC4974002. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160322>
28. Kimura S, Matsumoto S, Muto N, et al. Association of serum chloride concentration with outcomes in postoperative critically ill patients: a retrospective observational study. *J Intensive Care*. 2014;2(1):39. PMID: 25908989. PMCID: PMC4407296. <https://doi.org/10.1186/2052-0492-2-39>
29. Song K, Yang T, Gao W. Association of hyperchloremia with all-cause mortality in patients admitted to the surgical intensive care unit: a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2022;22(1):14. PMID: 34996367. PMCID: PMC8740496. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01558-5>
30. Potura E, Lindner G, Biesenbach P, et al. An acetate-buffered balanced crystalloid versus 0.9% saline in patients with end-stage renal disease undergoing cadaveric renal transplantation: a prospective randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2015;120(1):123–129. PMID: 25185593. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000419>
31. Soussi S, Ferry A, Chaussard M, Legrand M. Chloride toxicity in critically ill patients: what's the evidence?. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2017;36(2):125–130. PMID: 27476827. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2016.03.008>
32. Hammond DA, Lam SW, Rech MA, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2020;54(1):5–13. PMID: 31364382. <https://doi.org/10.1177/1060028019866420>
33. Tonog P, Lakhkar AD. Normal saline. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2022. PMID: 31424794.

34. Gounden V, Bhatt H, Jialal I. Renal function tests. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2024. PMID: 29939598.
35. Sharma S, Hashmi MF, Aggarwal S. Hyperchloremic acidosis. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. PMID: 29493965.
36. Stenson EK, Cvijanovich NZ, Anas N, et al. Hyperchloremia is associated with complicated course and mortality in pediatric patients with septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(2):155–160. PMID: 29394222. PMCID: PMC5798001. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001401>
37. Barhight MF, Brinton J, Stidham T, et al. Increase in chloride from baseline is independently associated with mortality in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2018;44(12):2183–2191. PMID: 30382307. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5424-1>
38. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 2012;308(15):1566–1572. PMID: 23073953. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.13356>
39. Çeleğin K, Çeleğin M. Effect of hyperchloremia on mortality of pediatric trauma patients: a retrospective cohort study. *Sao Paulo Med J*. 2024;142(4):e2022370. PMID: 38477733. PMCID: PMC10926932. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2022.0370.R2.010923>
40. Ginter D, Gilfoyle E, Wade A, Lethebe BC, Gilad E. Hyperchloremia and association with acute kidney injury in critically ill children. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(7):2233–2242. PMID: 36409366. <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05823-8>
41. Shaw AD, Raghunathan K, Peyerl FW, Munson SH, Paluszkievicz SM, Schermer CR. Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS. *Intensive Care Med*. 2014;40(12):1897–1905. PMID: 25293535. PMCID: PMC4239799. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3505-3>
42. Shaw AD, Schermer CR, Lobo DN, et al. Impact of intravenous fluid composition on outcomes in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care*. 2015;19(1):334. Published correction appears in *Crit Care*. 2016;20:17. PMID: 26370823. PMCID: PMC4570151. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1045-z>
43. Boniatti MM, Cardoso PR, Castilho RK, Vieira SR. Is hyperchloremia associated with mortality in critically ill patients? A prospective cohort study. *J Crit Care*. 2011;26(2):175–179. PMID: 20619601. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.04.013>
44. Sen A, Keener CM, Sileanu FE, et al. Chloride content of fluids used for large-volume resuscitation is associated with reduced survival. *Crit Care Med*. 2017;45(2):e146–e153. PMID: 27635770. PMCID: PMC6121711. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002063>
45. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg*. 2012;256(1):18–24. Published correction appears in *Ann Surg*. 2013;258(6):1118. PMID: 22580944. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318256be72>

Сведения об авторах

Быков Юрий Витальевич, к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Обедин Александр Николаевич, д. м. н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО,

Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>

Муравьёва Алла Анатольевна, к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4460-870X>

Зинченко Олег Васильевич, к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4729-5101>

Фишер Василий Владимирович, к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-1494-1613>

Яцук Иван Викторович, к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5482-8581>

Волков Евгений Владимирович, к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9841-6930>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Yuri V. Bykov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the Additional Professional Education Course, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Alexander N. Obedin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the Additional Professional Education Course, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>

Alla A. Muravyova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the Additional Professional Education Course, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4460-870X>

Oleg V. Zinchenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the Additional Professional Education Course, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4729-5101>

Vasily V. Fisher, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the Additional Professional Education Course, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1494-1613>

Ivan V. Yatsuk, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the Additional Professional Education Course, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5482-8581>

Evgeny V. Volkov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the Additional Professional Education Course, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9841-6930>

Conflict of interest: none declared.

