

**КРЕАТИВНАЯ
ХИРУРГИЯ *и*
ОНКОЛОГИЯ**

**CREATIVE
SURGERY *and*
ONCOLOGY**

ISSN 2076-3093 (Print)

ISSN 2307-0501 (Online)

Том 13, № 4, 2023
Vol. 13, No. 4, 2023

16+

[HTTP://SURGONCO.RU](http://SURGONCO.RU)

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ

Том 13, № 4, 2023

ISSN 2076-3093 (Print)
ISSN 2307-0501 (Online)

Главный редактор

Павлов Валентин Николаевич,
академик РАН, д.м.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России, заведующий кафедрой урологии с курсом
ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, член президиума РОО
«Российское общество урологов», член Европейской ассоциации
урологов

Заместители главного редактора

Ганцев Шамиль Ханафиевич,
академик АН Республики Башкортостан, д.м.н., профессор, дирек-
тор НИИ онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, заведую-
щий кафедрой онкологии с курсами онкологии и патологической
анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

Плечев Владимир Вячеславович

академик АН Республики Башкортостан, д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России

Ответственный секретарь

Липатов Олег Николаевич,
д.м.н., профессор, заведующий курсами онкологии
и патологической анатомии Института дополнительного
профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России

Состав редакционной коллегии:

А.А. Бакиров — д.м.н., профессор (Уфа, Россия)
В.А. Вишневецкий — д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Вольф Ф. Виланд (Wolf F. Wieland) — Prof. Dr.
(Регенсбург, Германия)
В.Ш. Ишметов — д.м.н., профессор (Уфа, Россия)
Казуо Умегава (Kazuo Umezawa) — профессор (Нагакуте, Япония)
Ю.Г. Кжышковска — д.б.н., профессор (Томск, Россия;
Гейдельберг, Германия)
М.И. Коган — д.м.н., профессор (Ростов-на-Дону, Россия)
В.А. Кубышкин — академик РАН, д.м.н., профессор
(Москва, Россия)
И.С. Липатов — д.м.н., профессор (Самара, Россия)
О.Б. Лоран — академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Лукас М. Вессель (Lucas M. Wessel) — Prof. Dr. med.
(Гейдельберг, Германия)
Ф.В. Моисеенко — д.м.н. (Санкт-Петербург, Россия)
И.Р. Рахматуллина — д.м.н., профессор (Уфа, Россия)
А.В. Самородов — д.м.н. (Уфа, Россия)
В.Ф. Семиглазов — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
(Санкт-Петербург, Россия)
Сергей А. Леонтьев (Sergey A. Leontyev) — Prof. Dr. med.
(Лейпциг, Германия)
Стефан Пост (Stefan Post) — Prof. Dr. med.
(Гейдельберг, Германия)
М.В. Тимербулатов — д.м.н., профессор (Уфа, Россия)
А.А. Фокин — д.м.н., профессор (Челябинск, Россия)
Ханс Ю. Шлитт (Hans J. Schlitt) — Prof., MD
(Регенсбург, Германия)
Е.Л. Чойнзон — академик РАН, д.м.н., профессор
(Томск, Россия)
Шигуанг Джао (Shiguang Zhao) — Prof., MD-PhD (Харбин, Китай)

Редакция

Зав. редакцией Н.Р. Кобзева

Ответственный за выпуск К.А. Назмиева

Перевод Ю.К. Ксенофонтова

Секретарь Н.В. Понкратова

Дизайн и верстка С.И. Чорненький

Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Башкирский
государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Адрес редакции и издателя:

450008, Россия, Республика Башкортостан,
г. Уфа, ул. Пушкина, д. 96, корп. 98
тел./факс: +7 (347) 273-56-97
<http://surgonco.ru>
e-mail: csurgonco@mail.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций

Регистрационный номер ПИ № ФС 77-69907 от 29.05.2017

© ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
г. Уфа, 2009

CREATIVE SURGERY AND ONCOLOGY

Volume 13, No. 4, 2023

ISSN 2076-3093 (Print)
ISSN 2307-0501 (Online)

Editor in Chief

Valentin N. Pavlov,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector of Bashkir State Medical University, Head of the Department of Urology with a Course of Advanced Professional Education, Member of the Board of the Russian Society of Urology, Member of the European Association of Urology

Deputy Chief Editor

Shamil Kh. Gantsev,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding member of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Director of the Scientific Research Institute of Oncology of Bashkir State Medical University, Head of the Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education of Bashkir State Medical University

Vladimir V. Plechev,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Head of the Department of Hospital Surgery of Bashkir State Medical University

Executive Editor

Oleg N. Lipatov,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education of Bashkir State Medical University

Editorial Board

Anvar A. Bakirov — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)

Vladimir A. Vishnevsky — Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

Wolf F. Wieland — Prof. Dr. (Regensburg, Germany)

Vladimir Sh. Ishmetov — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)

Kazuo Umezawa — Professor (Nagakute, Japan)

Julia G. Kzhyshkowska — Dr. Sci. (Biol.), Professor (Tomsk, Russia; Heidelberg, Germany)

Mikhail I. Kogan — Dr. Sci. (Med.), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Valery A. Kubyshev — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

Igor S. Lipatov — Dr. Sci. (Med.), Professor (Samara, Russia)

Oleg B. Loran — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

Lucas M. Wessel — Prof. Dr. med. (Heidelberg, Germany)

Fedor V. Moiseenko — Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia)

Irina R. Rakhmatullina — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)

Aleksandr V. Samorodov — Dr. Sci. (Med.) (Ufa, Russia)

Vladimir F. Semiglasov — Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia)

Sergey A. Leontyev — Prof. Dr. med. (Leipzig, Germany)

Stefan Post — Prof. Dr. med. (Heidelberg, Germany)

Makhmud V. Timerbulatov — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)

Aleksey A. Fokin — Dr. Sci. (Med.), Professor (Chelyabinsk, Russia)

Hans J. Schlitt — Prof., MD (Regensburg, Germany)

Evgeny L. Choinzonov — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Tomsk, Russia)

Shiguang Zhao — Prof., MD-PhD (Harbin, China)

Editorial office

Managing editor Natalya R. Kobzeva

Issuing editor Ksenia A. Nazmieva

Translator Yuliana K. Ksenofontova

Secretary Natalya V. Ponkratova

Design and Artwork Sergey I. Chornenkiy

Founder of the journal

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Postal address of the editorial office

96/98 Pushkin St., Ufa, 450008, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

Tel./fax: +7 (347) 273-56-97

<http://surgonco.ru>

e-mail: csurgonco@mail.ru

The journal is registered by the Federal service for supervision in the sphere of communication, information technologies and mass communications on May 29, 2017 (Certificate of registration PI No. FS 77-69907 from 29.05.2017 — print edition)

© Bashkir State Medical University
Ufa, 2009

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ

Том 13, № 4, 2023

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В.А. Соловов, А.А. Тюрин

Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция рака предстательной железы:
15 лет наблюдений 271

М.В. Тимербулатов, А.С. Шорнина, Р.А. Лихтер, А.Э. Каипов

Оценка липосакции в структуре абдоминопластики и сочетанной герниоабдоминопластики 278

Г.Ф. Корытина, И.А. Гибадуллин, Ш.Р. Зулкарнеев, А.И. Гимазова, В.А. Маркелов, Р.Х. Зулкарнеев, А.А. Бакиров, А.М. Авзалетдинов, Н.Ш. Загидуллин

Анализ профиля экспрессии длинных некодирующих РНК у больных с идиопатическим
и COVID-19-индуцированным легочным фиброзом 284

А.А. Печетов, Г.А. Вишневская, Д.А. Волчанский

Применение ортеза для фиксации шеи, как альтернативный способ иммобилизации после
циркулярной резекции трахеи. Серия наблюдений 292

Р.А. Сулиманов, Е.С. Спасский, Р.Р. Сулиманов, Е.Ю. Шестакова

Превентивная эзофагомиобронхопластика – надежный способ профилактики несостоятельности
культы бронха и развития бронхоплеврального свища при пульмонэктомии по поводу рака легкого 298

А.Р. Сабирова, Р.А. Шарипов, Р.К. Тукфатуллин, М.М. Азаматова

Маршрутизация и логистика больных туберкулезом легких при отборе на хирургическое лечение
в Республике Башкортостан 304

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Вардикян А.Г., Пятницкая С.В., Солнцев В.А., Шамсов Б.И., Павлов В.Н.

Технология «орган-на-чипе» в урологии 311

С.А. Беглярзаде, Р.И. Тамразов

Циркулярные РНК при раке шейки матки: какие перспективы? 320

Y. Wang, L.F. Mufazalova, N.A. Mufazalova, V.I. Korunas, N.V. Ilyasova, A.V. Vasilchenko, A.V. Samorodov

The effect of treatment for epilepsy associated with malignant neoplasms of the brain: a literature review 330

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

П.А. Берг, И.И. Мусин, А.Г. Ящук, Р.А. Нафтулович, З.М. Галанова, А.С. Шаноян, А.Г. Имельбаева

Промонтофиксация с применением титанового сетчатого протеза у пациентки с пролапсом гениталий:
клинический случай 335

Д.К. Васильев, Б.А. Руденко, Д.А. Фещенко, Ф.Б. Шукуров, А.С. Шаноян

Клинический случай стентирования коронарной артерии под контролем ВСУЗИ у больного
с хронической почечной недостаточностью 342

А.А. Печетов, И.И. Данилов, Г.А. Вишневская

Радикальное хирургическое лечение идиопатического стеноза трахеи. Клиническое наблюдение 348

ORIGINAL ARTICLES

- Solovov V.A., Tiurin A.A.**
271..... High-intensity focused ultrasound ablation of prostate cancer: 15 years of follow-up
- Timerbulatov M.V., Shornina A.S., Lihter R.A., Kaipov A.E.**
278..... Evaluation of liposuction as a part of abdominoplasty and simultaneous hernioabdominoplasty
- Korytina G.F., Gibadullin I.A., Zulkarneev Sh.R., Gimazova A.I., Markelov V.A., Zulkarneev R.Kh., Bakirov A.A., Avzaletdinov A.M., Zagidullin N.Sh.**
284..... Analysis of expression profile of long non-coding RNA in patients with idiopathic and COVID-19-induced pulmonary fibrosis
- Pechetov A.A., Vishnevskaya G.A., Volchanski D.A.**
292..... Application of neck brace as an alternative method of immobilization after circular tracheal resection. Case series
- Sulimanov R.A., Spassky E.S., Sulimanov R.R., Shestakova E.Y.**
298..... Preventive esophagomyobronchoplasty as a reliable prophylaxis of bronchial stump failure and bronchopleural fistula after pneumonectomy in lung cancer
- Sabirova A.R., Sharipov R.A., Tukfatullin R.K., Azamatova M.M.**
304..... Routing and logistics of pulmonary tuberculosis patients during selection for surgical treatment in the Republic of Bashkortostan

REVIEWS

- Vardikian A.G., Piatnitskaia S.V., Solntsev V.A., Shamsov B.I., Pavlov V.N.**
311..... Organ-on-a-chip technology in urology
- Begliarzade S.A., Tamrazov R.I.**
320..... Circular RNAs in cervical cancer: what are the prospects?
- Wang Y., Mufazalova L.F., Mufazalova N.A., Korunas V.I., Ilyasova N.V., Vasilchenko A.V., Samorodov A.V.**
330..... The effect of treatment for epilepsy associated with malignant neoplasms of the brain: a literature review

CLINICAL CASES

- Berg P.A., Musin I.I., Yashchuk A.G., Naftulovich R.A., Galanova Z.M., Imelbaeva A.G.**
335..... Promontofixation using titanium mesh implant in a patient with genital prolapse: a clinical case
- Vasiliev D.K., Rudenko B.A., Feshchenko D.A., Shukurov F.B., Shanoyan A.S.**
342..... Clinical case of IVUS-guided coronary artery stenting in a patient with chronic renal failure
- Pechetov A.A., Danilov I.I., Vishnevskaya G.A.**
348..... Radical surgical treatment of idiopathic tracheal stenosis. A clinical observation

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-271-277>

Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция рака предстательной железы: 15 лет наблюдений

В.А. Соловов^{1,2*}, А.А. Тюрин^{1,2}¹ Самарский областной клинический онкологический диспансер, Россия, Самара² Медицинский университет «РЕАВИЗ», Россия, Самара*** Контакты:** Соловов Вячеслав Александрович, e-mail: samarasdc@yahoo.com**Соловов Вячеслав Александрович** — д.м.н., доцент, кафедра последипломного образования, отделение интервенционных методов диагностики и лечения, orcid.org/0000-0002-8791-6825**Тюрин Александр Александрович** — аспирант, кафедра последипломного образования, отделение интервенционных методов диагностики и лечения, онкологическое отделение хирургических методов лечения

Аннотация

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований у мужчин. Наряду с традиционными методами лечения РПЖ в последние годы появились высокоэффективные малоинвазивные методы лечения, такие как высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция (HIFU). При этом опубликованы единичные исследования о долгосрочной онкологической эффективности HIFU-терапии РПЖ. **Цель.** Оценить онкологическую эффективность HIFU в лечении РПЖ при долгосрочном наблюдении. **Материалы и методы.** В ретроспективный анализ были включены результаты лечения 171 пациента с РПЖ, которым была проведена HIFU-терапия в Самарском клиническом онкологическом диспансере в 2007–2009 годах. Средний возраст пациентов составил 69,7 года. Из них 48 были с низким риском прогрессии по D'Amico, 57 с промежуточным и 66 с высоким риском. Время наблюдения составляло от 13 до 15 лет (медиана 14,3 года). Положительные результаты гистологического исследования, повышение ПСА и/или появление локальных или отдаленных метастазов оценивались как рецидив. Для графического представления кривых выживаемости использовали метод Каплана — Мейера. Для оценки прогностической значимости различных клинических данных в общей, канцерспецифичной и безрецидивной выживаемости был проведен многопараметрический регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. Все значения $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые. **Результаты и обсуждение.** Общая пятнадцатилетняя выживаемость для пациентов групп низкого, промежуточного и высокого риска составила 52,1, 56,1 и 37,9% соответственно. Пятнадцатилетняя РПЖ-специфичная выживаемость была определена у 90,1% пациентов данного исследования. Пятнадцатилетняя безрецидивная выживаемость для пациентов групп низкого, промежуточного и высокого риска составила 95,4, 80,7 и 69,7% соответственно. Достоверно значимым фактором риска развития рецидива явилось распределение по шкале риска прогрессии D'Amico. **Выводы.** HIFU-терапия продемонстрировала хорошие долгосрочные онкологические результаты в лечении больных раком предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция, HIFU, анализ выживаемости, безрецидивная выживаемость

Для цитирования: Соловов В.А., Тюрин А.А. Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция рака предстательной железы: 15 лет наблюдений. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(4):271–277. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-271-277>

High-Intensity Focused Ultrasound Ablation of Prostate Cancer: 15 Years of Follow-up

Vyacheslav A. Solovov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Postgraduate Education, Interventional Diagnostics and Treatment Unit, *orcid.org/0000-0002-8791-6825*

Aleksandr A. Tiurin — Postgraduate Student, Department of Postgraduate Education, Interventional Diagnostics and Treatment Unit, Oncological Surgery Unit

Vyacheslav A. Solovov^{1,2,}, Aleksandr A. Tiurin^{1,2}*

¹ Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russian Federation

² Medical University "REAVIZ", Samara, Russian Federation

* **Correspondence to:** Vyacheslav A. Solovov, e-mail: samarasdc@yahoo.com

Abstract

Introduction. Prostate cancer (PC) is considered to be one of the most common malignancies in men. In recent years, conventional PC treatments have been supplemented with highly effective minimally invasive therapies such as high-intensity focused ultrasound ablation (HIFU). Only a few studies have been published on the long-term oncological effectiveness of HIFU therapy for prostate cancer. **Aim.** To evaluate the oncological efficacy of HIFU in the treatment of prostate cancer in a long-term follow-up. **Materials and methods.** The retrospective analysis included the treatment outcomes of 171 patients with prostate cancer who underwent HIFU therapy at the Samara Clinical Oncology Dispensary in 2007–2009. The mean age of the patients was 69.7 years. Of these, 48 had a low risk of progression according to D'Amico, 57 patients — intermediate risk and 66 — high risk of progression. The follow-up period comprised 13–15 years (median 14.3 years). Positive histological findings, elevated PSA and/or the appearance of local or distant metastases were interpreted as recurrence. The Kaplan-Meier method was used to graphically represent survival curves. A multiparameter Cox proportional hazards regression analysis was performed to assess the prognostic significance of various clinical data in overall, cancer-specific and recurrence-free survival. All values of $p < 0.05$ were considered statistically significant. **Results and discussion.** The overall fifteen-year survival for patients in the low-risk, intermediate-risk, and high-risk groups accounted for 52.1, 56.1, and 37.9%, respectively. Fifteen-year PC-specific survival was determined in 90.1% of patients. Fifteen-year recurrence-free survival for patients in the low-risk, intermediate-risk, and high-risk groups comprised 95.4, 80.7 and 69.7%, respectively. A significant risk factor for recurrence was the distribution according to the D'Amico progression risk scale. **Conclusion.** HIFU therapy demonstrated good long-term oncologic results in the treatment of patients with prostate cancer.

Keywords: prostate cancer, high-intensity focused ultrasound ablation, HIFU, survival analysis, recurrence-free survival

For citation: Solovov V.A., Tiurin A.A. High-intensity focused ultrasound ablation of prostate cancer: 15 years of follow-up. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(4):271–277. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-271-277>

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин в мире [1]. В 2021 г. РПЖ занял третье место в структуре онкологических заболеваний среди мужского населения России, зафиксировано 38810 новых случаев заболевания. 2523 пациента умерли от рака простаты [2]. Наряду с традиционными методами лечения рака предстательной железы в последние годы появились альтернативные стратегии и подходы к лечению РПЖ. Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция (HIFU) является одной из наиболее изученных аблятивных методик и используется для лечения РПЖ с 1990-х годов. При этом опубликовано лишь несколько исследований, обобщающих о долгосрочных результатах HIFU-терапии рака предстательной железы [3, 4].

Цель настоящего исследования: оценить клиническую эффективность 15-летних наблюдений пациентов, получивших HIFU-терапию РПЖ в 2007–2009 гг. в Самарском онкологическом клиническом диспансере. На сегодняшний день это самое продолжительное и объемное исследование в Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ранее нами было опубликовано исследование с 7-летними результатами HIFU-терапии [5]. Исследование включало 976 пациентов, пролеченных в период с 2007 по 2014 год. Данный ретроспективный анализ включает пациентов только с наибольшим сроком наблюдения, пролеченных в период с 2007 по 2008 год. Всего в этот период было пролечено 194 пациента с неметастатическим РПЖ. 23 пациента выбыли из наблюдения (иногородние). 171 пациент включен в данное исследование. Из них с низким риском прогрессии — 48, средним — 57, высоким — 66 пациентов. Лечение проводилось на системе Ablatherm (EDAP-TMS).

Критерии включения были следующие: пациенты с противопоказаниями к хирургическому лечению из-за преклонного возраста или сопутствующих заболеваний, выбор пациентами менее инвазивного варианта лечения для исключения долгосрочных побочных эффектов и осложнений. Критерием исключения являлись анальный стеноз и метастатический РПЖ. В большинстве случаев (89,4%) до HIFU-терапии выполнялась трансуретральная резекция (ТУР) предстательной железы с целью уменьшения ее размера. Показания к ТУР были следующие: объем предстательной железы больше 40 куб. см, выраженные симптомы инфравезикальной обструкции (средняя скорость при урофлоуметрии меньше 10 мл/с). Средний возраст пациентов составил 68,7 (51,0–87,0) года.

Последующее наблюдение включало контроль уровня простат-специфического антигена (ПСА), контрольную биопсию в случаях повышения уровня ПСА. Все биопсии выполнялись трансректальным доступом. В случае если последующие визиты не проводились в нашем центре, данные были получены путем личного контакта с пациентами.

Статистический анализ проводили с использованием SPSS, версия 25.0. Для описательной статистики непрерывные переменные были представлены как среднее (стандартное отклонение) или медиана, а категориальные переменные были представлены как абсолютные числа и проценты. Показатели выживаемости через 5, 10 и 15 лет были рассчитаны и стратифицированы в соответствии с категориями групп риска D'Amico [6]. Для графического представления кривых выживаемости использовали графики Каплана — Мейера. Для оценки прогностической значимости различных клинических переменных в общей выживаемости, канцерспецифичной и безрецидивной выживаемости был проведен многопараметрический регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. Все значения $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В итоговый анализ были включены данные 171 пациента. Характеристики пациентов представлены в таблице 1. Большинство пациентов имели низкий (28%) или средний (33,3%) риск развития прогрессии. Более половины пациентов (54,6%) получали краткосрочный курс (3–6 месяцев) неoadъювантной гормонотерапии (ГТ), которая была прекращена после HIFU-терапии. 12 (7,0%) пациентам была выполнена повторная HIFU-терапия из-за местного рецидива, причем большая часть этих пациентов была из группы высокого риска — 83,3%.

Результаты наблюдения представлены в таблице 2. Общая выживаемость, канцерспецифическая выживаемость, безрецидивная выживаемость определялись через 5, 10 и 15 лет наблюдений. Кривые выживаемости для 15-летнего срока наблюдения представлены на рисунке 1.

Наименование	Значение
Количество пациентов	171
Возраст (лет), ср. значение; медиана (интервал)	68,7; 69 (51–87)
Размер простаты (куб. см), сред. значение; медиана (интервал)	42,3; 40 (5,8–92,9)
ПСА (нг/мл), сред. значение, интервал	9,4 (4,0–20,0)
Стадия, n (%)	
T1–T2	112 (65,5)
T3	59 (34,5)
Глисон, n (%)	
≤6	130 (76,0)
7	28 (16,4)
≥8	13 (7,6)
Категория риска по D'Amico 2003, n (%)	
Низкий риск	48 (27,3)
Средний риск	57 (40,2)
Высокий риск	66 (32,5)
Сеансов HIFU на пациента, n (%)	
1	159 (93%)
2	12 (7%)
Неoadъювантная гормонотерапия, n (%)	
Да	93 (54,4)
Нет	78 (45,6)

Таблица 1. Характеристика пациентов и данные лечения
Table 1. Patient characteristics and treatment data

	Низкий риск прогрессии, %	Средний риск прогрессии, %	Высокий риск прогрессии, %	Все группы, %
Общая выживаемость				
5 лет наблюдений	84,4	81,5	73,6	81,6
10 лет наблюдений	73,2	72,0	52,2	75
15 лет наблюдений	56,1	52,1	37,9	47,9
Канцерспецифическая выживаемость				
5 лет наблюдений	100	94,1	92,3	95,8
10 лет наблюдений	91,3	85,5	81,7	88,2
15 лет наблюдений	85,4	75,4	66,7	74,8
Безрецидивная выживаемость				
5 лет наблюдений	94,7	91,8	87,2	92,6
10 лет наблюдений	93,9	87,2	72,5	86,5
15 лет наблюдений	85,4	80,7	69,7	77,8

Таблица 2. Показатели общей выживаемости, канцерспецифической выживаемости, безрецидивной выживаемости, стратифицированные по предоперационной классификации риска прогрессии D'Amico

Table 2. Overall survival, cancer-specific survival, recurrence-free survival, classified according to the D'Amico progression risk scale

Безрецидивная выживаемость по Каплану — Мейеру у всей группы больных составила 77,8% при 15-летнем сроке наблюдения, при этом у пациентов с низким риском — 85,4%, со средним риском — 80,7% и у пациентов с высоким риском прогрессии — 69,7% (рис. 2). Осложнения. После HIFU-терапии осложнения были незначительными и краткосрочными. Учащенное мочеиспускание в первый месяц после вмешательства отмечалось у 36 (19%) пациентов. Стрессовое недержание мочи I–II степени у 63 (32,5%) пациентов (купировалось в течение 3–6 месяцев). Стриктуры простатического отдела уретры определялись у 31 (16%) пациента (проведена трансуретральная оптическая уретротомия). Уретрально-прямокишечный свищ у 1 (0,5%) пациента (закрылся самостоятельно в течение 6 месяцев

после наложения эпицистостомы и колостомы) (табл. 3). Количество осложнений в группах первичного и спасительного HIFU отличались незначимо ($p = 0,035$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Значительное количество осложнений, травматичность традиционных методов лечения РПЖ привели к развитию альтернативных малоинвазивных методов лечения. HIFU — одна из интенсивно изучаемых технологий. Хотя в последние годы чаще выполняется фокальная HIFU-терапия, долгосрочные результаты HIFU всей предстательной железы имеют большое и решающее значение для доказательства ее онкологической эффективности. В настоящем исследовании мы представили онкологические результаты долгосрочного наблюдения

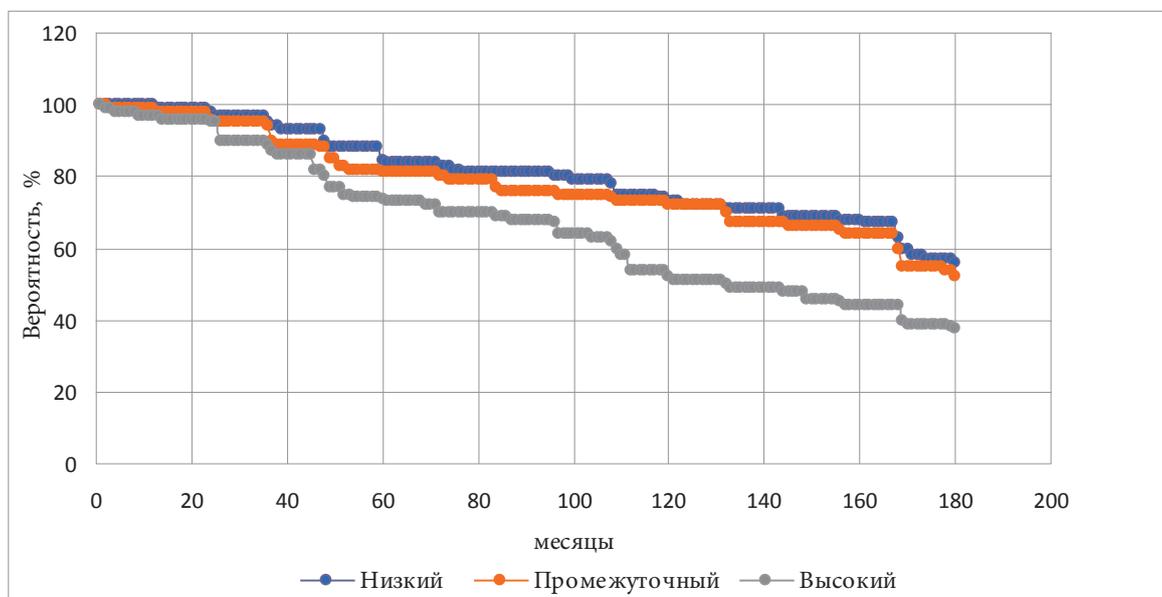


Рисунок 1. Общая выживаемость по Каплану — Мейеру для больных группы HIFU-терапии

Figure 1. Overall Kaplan — Meier survival for patients in the HIFU group

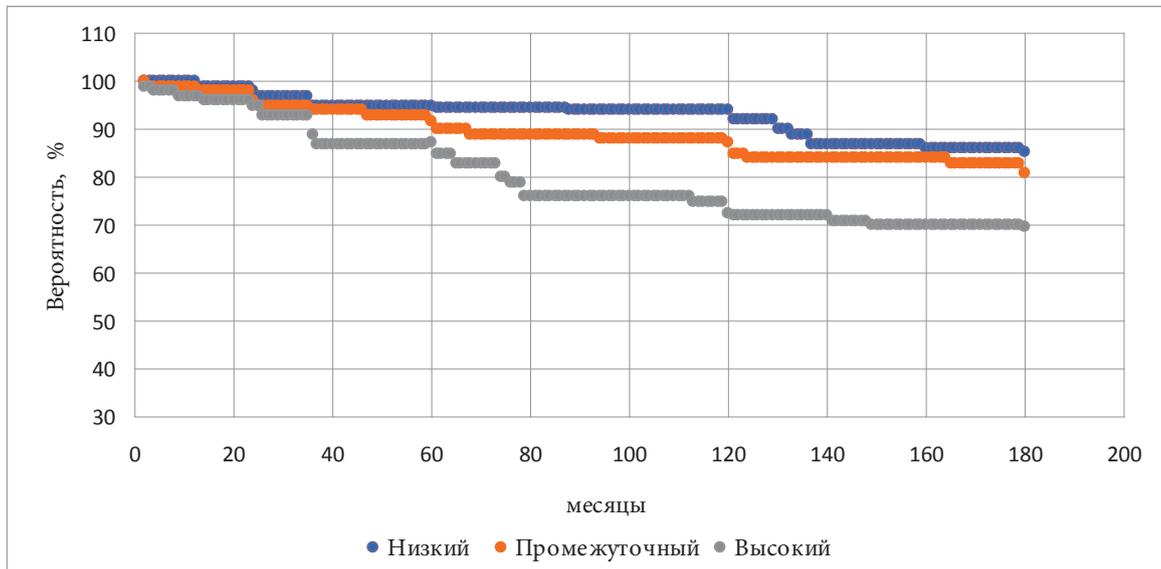


Рисунок 2. Безрецидивная выживаемость по Каплану — Мейеру для больных группы HIFU-терапии
Figure 2. Recurrence-free Kaplan — Meier survival for patients in the HIFU group

Осложнение	Количество пациентов/%
Учащенное мочеиспускание	36/19,0
Стрессовое недержание мочи I–II степени	63/32,5
Стриктура простатического отдела уретры	31/16,0
Уретрально-прямокишечный свищ	1/0,5

Таблица 3. Осложнения после HIFU-терапии
Table 3. Complications after HIFU therapy

за 171 пациентом с РПЖ, пролеченным HIFU-терапией. Насколько нам известно, это одно из самых продолжительных наблюдений в мире и РФ из всех серий HIFU, с медианой наблюдения 14,3 года.

В отличие от нашего предыдущего исследования о 7-летнем наблюдении [5], где было уделено внимание в том числе и биохимическому рецидиву, в настоящем исследовании мы сделали акцент на анализе общей, безрецидивной и канцерспецифической выживаемости.

В то время как наши предыдущие результаты подтвердили, что HIFU всей железы является терапевтическим вариантом для пациентов пожилого возраста с низким и средним риском, текущее исследование добавляет важную информацию о его применении у пациентов с более высоким риском прогрессии. Показатели канцероспецифической выживаемости для пациентов с низким и средним риском составили 91,3 и 85,5% через 10 лет и 85,4 и 75,4% через 15 лет соответственно, общей выживаемости — 73,2 и 72,0% через 10 лет и 56,1 и 52,1% через 15 лет соответственно, что подтверждают более ранние опубликованные исследования со значительно более короткими периодами наблюдения [2]. Несмотря на отсутствие проспективных сравнительных исследований с длительными периодами наблюдения, наши

данные показывают, что HIFU всей железы может обеспечить долгосрочную онкологическую эффективность у пациентов с низким и средним риском прогрессии и ожидаемой продолжительностью жизни 10–15 лет, сравнимую с РПЭ.

При этом наши результаты показывают, что HIFU также возможно рекомендовать в качестве варианта первой линии для пациентов с высоким риском, поскольку показатели общей и канцерспецифической выживаемости в 10/15 лет составляли 52,2/37,9% и 88,2/74,8% соответственно. Кроме того, группа пациентов с высоким риском прогрессии значительно повлияла на все конечные точки в нашем многофакторном анализе.

Определение неэффективности лечения после HIFU-терапии до сих пор является предметом споров. В отличие от общепринятого определения биохимического рецидива после РПЭ и дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), после HIFU нет четко определенных критериев. Многие авторы использовали критерии Феникса (надир ПСА + 2 нг/мл), заимствованные из ДЛТ. Кроме того, был предложен «Штутгартский критерий» (надир ПСА + 1,2 нг/мл) [7], которым мы и руководствовались. При этом только около половины пациентов подверглись контрольной биопсии, чтобы исключить/подтвердить

гистопатологический рецидив опухоли. Во многих случаях терапия спасения была начата исключительно из-за повышения уровня ПСА без гистопатологически доказанного рецидива. Роль повторного HIFU в определении неэффективности лечения спорна [8–11]. С одной стороны, повторная HIFU поддерживает первоначальный терапевтический подход в качестве альтернативы установленным радикальным методам лечения (РПЭ и ДЛТ). С другой стороны, разумно рассматривать любую последующую терапию рака при неудаче первоначального подхода.

В нашем исследовании предпочтительной терапией спасения (кроме повторного HIFU) в то время была ГТ для пациентов со средним и особенно высоким риском. В настоящее время визуализация на основе простатспецифического мембранного антигена часто позволяет более точно дифференцировать локальный и отдаленный рецидив опухоли с последующим индивидуальным подходом к спасительному лечению [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование предоставляет онкологические результаты 15-летнего наблюдения после HIFU-терапии при неметастатическом РПЖ, что является самым длительным наблюдением в РФ. HIFU-терапия обеспечила долгосрочную безрецидивную выживаемость у пациентов с низким и средним риском прогрессии, эффективность у пациентов с высоким риском была значительно ниже. Поэтому при лечении пациентов с высоким риском следует учитывать возможные варианты спасительного лечения. Долгосрочные данные HIFU-терапии предстательной железы имеют решающее значение для доказательства ее онкологической эффективности и могут помочь в выборе метода лечения и отборе пациентов.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Global Burden of Disease Cancer Collaboration; Fitzmaurice C., Akinemiju T.F., Al Lami F.H., Alam T., Alizadeh-Navaei R., Allen C., et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1553–68. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.2706
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М., 2022. 252 с.
- Thuroff S., Chaussy C. Evolution and outcomes of 3 MHz high intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer during 15 years. *J Urol.* 2013;190:702–10. DOI: 10.1016/j.juro.2013.02.010
- Bründl J., Osberghaus V., Zeman F., Breyer J., Ganzer R., Blana A., et al. Oncological long-term outcome after whole-gland high-intensity focused ultrasound for prostate cancer-21-yr follow-up. *Eur Urol Focus.* 2022;8(1):134–40. DOI: 10.1016/j.euf.2020.12.016

- Соловов В.А., Орлов А.Е., Воздвиженский М.О., Фесенко Д.В., Матяш Я.С., Копылов А.В. и др. Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция (HIFU) рака предстательной железы у 976 пациентов: 7-летние результаты. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук.* 2015;17(2–3):682–5.
- D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B., Schultz D., Blank K., Broderick G.A., et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280(11):969–74. DOI: 10.1001/jama.280.11.969
- Blana A., Brown S.C., Chaussy C., Conti G.N., Eastham J.A., Ganzer R., et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. *BJU Int.* 2009;104(8):1058–62. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08518.x
- Guillaumier S., Peters M., Arya M., Afzal N., Charman S., Dudderidge T., et al. A multicentre study of 5-year outcomes following focal therapy in treating clinically significant nonmetastatic prostate cancer. *Eur Urol.* 2018;74(4):422–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.06.006
- Stabile A., Orczyk C., Hosking-Jervis F., Giganti F., Arya M., Hindley R.G., et al. Medium-term oncological outcomes in a large cohort of men treated with either focal or hemi-ablation using high-intensity focused ultrasonography for primary localized prostate cancer. *BJU Int.* 2019;124(3):431–40. DOI: 10.1111/bju.14710
- Tourinho-Barbosa R.R., Sanchez-Salas R., Claros O.R., Collura-Merlier S., Bakavicius A., Carneiro A., et al. Focal therapy for localized prostate cancer with either high intensity focused ultrasound or cryoablation: a single institution experience. *J Urol.* 2020;203(2):320–30. DOI: 10.1097/JU.0000000000000506
- Shah T.T., Peters M., Eldred-Evans D., Miah S., Yap T., Faure-Walker N.A., et al. Early-medium-term outcomes of primary focal cryotherapy to treat nonmetastatic clinically significant prostate cancer from a prospective multicentre registry. *Eur Urol.* 2019;76(1):98–105. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.12.030
- Maurer T., Robu S., Schottelius M., Schwamborn K., Rauscher I., van den Berg N.S., et al. ^{99m}Tc-antigen-based prostate-specific membrane antigen-radioguided surgery in recurrent prostate cancer. *Eur Urol.* 2019;75(4):659–66. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.03.013

REFERENCES

- Global Burden of Disease Cancer Collaboration; Fitzmaurice C., Akinemiju T.F., Al Lami F.H., Alam T., Alizadeh-Navaei R., Allen C., et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1553–68. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.2706
- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shahzadova A.O. (editors) *Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*. Moscow; 2022. 252 p. (In Russ.).
- Thuroff S., Chaussy C. Evolution and outcomes of 3 MHz high intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer during 15 years. *J Urol.* 2013;190:702–10. DOI: 10.1016/j.juro.2013.02.010
- Bründl J., Osberghaus V., Zeman F., Breyer J., Ganzer R., Blana A., et al. Oncological long-term outcome after whole-gland high-intensity focused ultrasound for prostate cancer-21-yr follow-up. *Eur Urol Focus.* 2022;8(1):134–40. DOI: 10.1016/j.euf.2020.12.016
- Solovov V., Orlov A., Vozdvizhenskiy M., Fesenko D., Mataysh Y., Kopylov A., et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for the prostate cancer at 976 patients: 7-year experience. *Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences.* 2015;17(2–3):682–5 (In Russ.).
- D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B., Schultz D., Blank K., Broderick G.A., et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280(11):969–74. DOI: 10.1001/jama.280.11.969
- Blana A., Brown S.C., Chaussy C., Conti G.N., Eastham J.A., Ganzer R., et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. *BJU Int.* 2009;104(8):1058–62. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08518.x
- Guillaumier S., Peters M., Arya M., Afzal N., Charman S., Dudderidge T., et al. A multicentre study of 5-year outcomes following focal therapy in treating clinically significant nonmetastatic prostate cancer. *Eur Urol.* 2018;74(4):422–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.06.006

- 9 Stabile A., Orczyk C., Hosking-Jervis F., Giganti F., Arya M., Hindley R.G., et al. Medium-term oncological outcomes in a large cohort of men treated with either focal or hemi-ablation using high-intensity focused ultrasonography for primary localized prostate cancer. *BJU Int.* 2019;124(3):431–40. DOI: 10.1111/bju.14710
- 10 Tourinho-Barbosa R.R., Sanchez-Salas R., Claros O.R., Collura-Merlier S., Bakavicius A., Carneiro A., et al. Focal therapy for localized prostate cancer with either high intensity focused ultrasound or cryoablation: a single institution experience. *J Urol.* 2020;203(2):320–30. DOI: 10.1097/JU.0000000000000506
- 11 Shah T.T., Peters M., Eldred-Evans D., Miah S., Yap T., Faure-Walker N.A., et al. Early-medium-term outcomes of primary focal cryotherapy to treat nonmetastatic clinically significant prostate cancer from a prospective multicentre registry. *Eur Urol.* 2019;76(1):98–105. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.12.030
- 12 Maurer T., Robu S., Schottelius M., Schwamborn K., Rauscher I., van den Berg N.S., et al. ^{99m}Tc-based prostate-specific membrane antigen-radioguided surgery in recurrent prostate cancer. *Eur Urol.* 2019;75(4):659–66. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.03.013

Оценка липосакции в структуре абдоминопластики и сочетанной герниоабдоминопластики

Тимербулатов Махмуд Вилевич — д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии, orcid.org/0000-0002-6664-1308

Шорнина Анна Сергеевна — кафедра факультетской хирургии, orcid.org/0000-0001-9902-881X

Лихтер Ростислав Альбертович — к.м.н., хирургический центр, orcid.org/0000-0003-3801-3977

Каипов Артур Эрикович — кафедра сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии, orcid.org/0000-0001-8531-131

М.В. Тимербулатов¹, А.С. Шорнина^{1,2}, Р.А. Лихтер², А.Э. Каипов^{3,*}

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Клинический госпиталь «Мать и дитя», Россия, Республика Башкортостан, Уфа

³ Казанский государственный медицинский университет, Россия, Республика Татарстан, Казань

* **Контакты:** Каипов Артур Эрикович, e-mail: turik4martn@mail.ru

Аннотация

Введение. Липосакция — это востребованная эстетическая операция, которая согласно отчетности многих стран занимает лидирующие позиции в рейтинге популярных хирургических вмешательств за последние десятилетия. К примеру, согласно статистическим данным американского общества пластических хирургов в 2020 г. занимала 4-е место, в 2019 г. — 3-е место, в 2000 г. — 2-е место. Нередко липосакция входит в состав других эстетических операций. В отделении пластической хирургии клинического госпиталя «Мать и Дитя» (Уфа) за 2019–2023 гг. данное хирургическое вмешательство выполнялось как изолированная операция, а также в составе абдоминопластики, маммопластики, брахиопластики, фейслифтинга. **Цель исследования.** На основании клинических данных отделения пластической хирургии госпиталя «Мать и Дитя» (Уфа) проанализировать опыт применения липосакции как одного из этапов коррекции передней брюшной стенки при изолированной абдоминопластике и симультанной герниоабдоминопластике. **Материал и методы.** В исследование приняли участие 56 пациентов. Это женщины с избыточной массой тела или ожирением, у которых возник ряд проблем эстетического и функционального характера в области передней брюшной стенки после периода беременности и родов. Хирургическое лечение, амбулаторное наблюдение проводились в отделении пластической хирургии клинического госпиталя «Мать и Дитя» (Уфа) с 2019 по 2023 год. 33 человека из них составили 1-ю группу — была выполнена абдоминопластика с липосакцией, 23 человека — 2-ю группу: выполнена герниоабдоминопластика с липосакцией. **Результаты и обсуждение.** Липосакция — это метод, который позволяет удалить избыточные жировые отложения и улучшить контуры передней брюшной стенки. Липосакция — одна из основных составляющих оперативного вмешательства на передней брюшной стенке, которая позволяет упростить этапы отслойки передней брюшной стенки и перераспределения кожно-жирового лоскута. Количество осложнений при абдоминопластике с липосакцией и герниоабдоминопластике с липосакцией имеют несущественную разницу. **Заключение.** Липосакция в составе абдоминопластики, герниоабдоминопластики способствует улучшению результатов хирургического лечения.

Ключевые слова: липосакция, липоаспирация, абдоминопластика, герниоабдоминопластика, пластическая хирургия, брюшная стенка, ожирение

Для цитирования: Тимербулатов М.В., Шорнина А.С., Лихтер Р.А., Каипов А.Э. Оценка липосакции в структуре абдоминопластики и сочетанной герниоабдоминопластики. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(4):278–283. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-278-283>

Evaluation of Liposuction as a Part of Abdominoplasty and Simultaneous Hernioabdominoplasty

Mahmud V. Timerbulatov¹, Anna S. Shornina^{1,2}, Rostislav A. Lihter², Artur E. Kaipov^{3,*}

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Mother and Child Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

³ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

* **Correspondence to:** Artur E. Kaipov, e-mail: turik4martn@mail.ru

Abstract

Introduction. According to the estimates of many countries, liposuction comprises a sought-after aesthetic surgery, achieving a leading position among popular surgical interventions in recent decades. For instance, the records of the American Society of Plastic Surgeons show, that liposuction occupied the 4th place in 2020, 3rd — in 2019, and 2nd — in 2000. Liposuction is frequently included in other aesthetic surgeries. In 2019–2023 the Plastic Surgery Unit of the Mother and Child Clinical Hospital, Ufa, performed this surgical intervention an isolated operation, and as part of abdominoplasty, mammoplasty, brachioplasty, and face-lifting. **Aim.** To analyze the clinical data of the Plastic Surgery Unit of the Mother and Child Clinical Hospital, Ufa, on the experience of performing liposuction as a stage of the anterior abdominal wall correction in isolated abdominoplasty and simultaneous hernioabdominoplasty. **Materials and methods.** The study involved 56 patients: women with overweight or obesity, suffering from aesthetic and functional problems in the anterior abdominal wall associated with pregnancy and childbirth. Surgical treatment and outpatient follow-up were performed in the Plastic Surgery Unit of the Mother and Child Clinical Hospital, Ufa from 2019 to 2023. Group 1 of patients included 33 people who underwent abdominoplasty combined with liposuction, group 2 comprised 23 patients, who had hernioabdominoplasty with liposuction. **Results and discussion.** Liposuction refers to a technique for removing excess fat deposits and improving the contours of the anterior abdominal wall. Liposuction stands as the main component of surgical intervention on the anterior abdominal wall, simplifying the stages of detachment of the anterior abdominal wall and redistribution of the skin-fat flap. The complication rates in abdominoplasty with liposuction and hernioabdominoplasty with liposuction differ insignificantly. **Conclusion.** Liposuction as a part of abdominoplasty or hernioabdominoplasty contributes to the improvement of surgical treatment outcomes.

Keywords: liposuction, lipoaspiration, abdominoplasty, hernioabdominoplasty, plastic surgery, abdominal wall, obesity

For citation: Timerbulatov M.V., Shornina A.S., Lihter R.A., Kaipov A.E. Evaluation of liposuction as a part of abdominoplasty and simultaneous hernioabdominoplasty. *Creative surgery and oncology.* 2023;13(4):278–283. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-278-283>

Mahmud V. Timerbulatov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Faculty Surgery, orcid.org/0000-0002-6664-1308

Anna S. Shornina — Department of Departmental Surgery, orcid.org/0000-0001-9902-881X

Rostislav A. Lihter — Can. Sci. (Med.), Surgical Center, orcid.org/0000-0003-3801-3977

Artur E. Kaipov — Department of Cardiovascular and Endovascular Surgery, orcid.org/0000-0001-8531-1315

ВВЕДЕНИЕ

Желание восстановить идеальные контуры тела, особенно утраченные в период беременности, присуще многим женщинам [1]. Даже при больших физических нагрузках и соблюдении диет добиться желаемого результата получается не всегда [2, 3]. Также стоит учитывать, что при наличии выраженного диастаза прямых мышц живота, грыжевого дефекта спорт является противопоказанием [4, 5].

Гормональная перестройка, значительное колебание веса в период беременности и послеродовом периоде оказывают сильное влияние на внешний вид передней брюшной стенки [6–8]. Абдоминопластика и герниоабдоминопластика направлены на восстановление мышечно-апоневротического каркаса и коррекцию его дефектов, удаление излишков кожи. Липосакция, входящая в состав этих операций, позволяет уменьшить объем передней брюшной стенки и вернуть прежние контуры данной области [9–11]. Согласно статистическим данным Американского общества пластических хирургов в 2020 г. липосакция занимала 4-е место, в 2019 г. — 3-е место, в 2000 г. — 2-е место [12].

Липосакция — один из хирургических методов коррекции контуров тела путем уменьшения подкожных подфасциальных жировых отложений в разных частях тела с помощью чрескожной вакуум-аспирации

через небольшие разрезы [13]. Липосакцию уже несколько десятилетий применяют как хирургическое решение для избавления от нежелательных жировых отложений, не поддающихся диетам и физическим упражнениям [14, 15].

Цель исследования. На основании клинических данных отделения пластической хирургии госпиталя «Мать и Дитя» (Уфа) за 2019–2023 гг. проанализировать и дать оценку липосакции как одному из основных этапов при абдоминопластике и герниоабдоминопластике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование приняли участие 56 пациентов. Это женщины с избыточной массой тела или ожирением, у которых возник ряд проблем эстетического и функционального характера в области передней брюшной стенки после периода беременности и родов. Среди исследуемого контингента возраст варьировал от 26 до 54 лет, средний возраст составил $37,1 \pm 5,84$ года.

Хирургическое лечение, амбулаторное наблюдение проводились в отделении пластической хирургии клинического госпиталя «Мать и Дитя» (Уфа) с 2019 по 2023 год. 33 человека составили 1-ю группу — выполнена абдоминопластика с липосакцией, 23 человека — 2-ю группу: выполнена герниоабдоминопластика с липосакцией. Распределение степеней ожирения в клинических группах представлено в таблице 1.

Липосакция выполнялась первым этапом при оперативных вмешательствах по коррекции эстетических и функциональных деформаций передней брюшной стенки. Мы использовали супервлажный метод, когда изначально введенный в область подкожно-жировой клетчатки раствор составлял пропорцию к забираемому количеству жировой ткани 1:1 или 2:1. Для введения применялся раствор со следующими составляющими: физиологический раствор, адреналин, лидокаин, натрия гидрокарбонат. В зависимости от толщины подкожно-жирового слоя введение раствора выполнялось либо канюлей, либо инъекционно. Время экспозиции раствора составляло в среднем 20 мин. Введение данного раствора и его экспозиция приводят к предварительному разрушению жировых клеток, вазоконстрикции, что способствует сокращению времени липосакции и значительно уменьшает кровопотерю. Липосакция выполнялась канюлями диаметром 4 мм. Движение канюли носило перекрестный характер. Основная область липосакции находилась под фасцией Скарпа. Время липосакции составляло от 20 до 60 мин. При изолированной абдоминопластике при необходимости выполнялась липосакция всех необходимых зон передней брюшной стенки. При сочетанной герниоабдоминопластике выполнялась липосакция всех необходимых зон, за исключением области проекции грыжевого дефекта. Данное условие было необходимо для избежания случайной травматизации содержимого дефекта, сокращения вероятности сером данной области и для сохранения оптимального слоя для покрытия/нивелирования области бывшего дефекта (табл. 2–4).

Ожирение	ИМТ, кг/м ²	Группа 1 (n = 33)	Группа 2 (n = 23)
Избыточная масса тела	25,0–29,9	7	3
Ожирение 1 степени	30,0–34,9	7	5
Ожирение 2 степени	35,0–39,9	12	8
Ожирение 3 степени	≥40	7	7

Таблица 1. Распределение степеней ожирения по клиническим группам

Table 1. Distribution of obesity degrees by clinical groups

Вид оперативного вмешательства	Количество пациентов (n = 56)	%	Продолжительность операции, мин
Абдоминопластика с липосакцией	33	58,93	154,7 ± 14,9
Герниоабдоминопластика с липосакцией	23	41,07	223,5 ± 22,8

Таблица 2. Продолжительность оперативного вмешательства, выполняемого совместно с липосакцией

Table 2. Duration of surgery with simultaneous liposuction

Ожирение	Количество пациентов (n = 33)	%	Продолжительность операции, мин
Избыточная масса тела	7	21,21	132,86 ± 2,45
Ожирение 1 степени	7	21,21	141,43 ± 4,90
Ожирение 2 степени	12	36,36	162,50 ± 3,75
Ожирение 3 степени	7	21,21	177,86 ± 4,49

Таблица 3. Продолжительность абдоминопластики с липосакцией в зависимости от степени ожирения

Table 3. Duration of abdominoplasty combined with liposuction depending on the obesity degree

Липосакция, как и любая операция, включает в себе определенные хирургические риски. В составе комплексной коррекции передней брюшной стенки вероятность увеличения процента осложнений растёт.

В раннем и позднем послеоперационных периодах выполнялась оценка следующих осложнений, связанных с липосакцией: недостаточное удаление жира, избыточное удаление жира (гиперкоррекция), неровность контура, неравномерность контура, серомы, гематомы (табл. 5). Локальные осложнения в виде серомы и гематомы наблюдались в 3-х случаях у пациенток с 3-й степенью ожирения и, следовательно, большим объемом липосакции. Неравномерность контура (1 случай) и недостаточное удаление жира (4 случая) были отмечены во 2-й клинической группе и связаны с вентральной грыжей срединной локализации больших размеров, которая не позволила провести адекватную липосакцию срединных отделов передней брюшной стенки. Пациенты были проинформированы перед операцией об определенных ограничениях по липосакции в зоне грыжевого дефекта.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Время операции по комплексному восстановлению передней брюшной стенки при проведении липосакции увеличивается от 40 до 80 мин в зависимости от объема удаляемого жира.

Группа 1. Пациентка А. Избыточная масса тела. Дряблый живот, липодистрофия боковых отделов передней брюшной стенки, вентральная грыжа больших размеров срединной локализации, диастаз прямых мышц живота. Результат через 1 месяц.



Ожирение	Количество пациентов (n = 23)	%	Продолжительность операции, мин
Избыточная масса тела	3	13,04	161,67 ± 15,56
Ожирение 1 степени	5	21,74	193,00 ± 33,60
Ожирение 2 степени	8	34,78	234,38 ± 5,63
Ожирение 3 степени	7	30,43	239,29 ± 5,51

Таблица 4. Продолжительность герниоабдоминопластики с липосакцией в зависимости от степени ожирения

Table 4. Duration of hernioabdominoplasty combined with liposuction depending on the obesity degree

Осложнение	Группа 1 (n = 33)	Группа 2 (n = 23)
Недостаточное удаление жира	0	4
Избыточное удаление жира	0	0
Неровность контура	0	0
Неравномерность контура	0	1
Серома	2	0
Гематома	0	1

Таблица 5. Локальные осложнения после липосакции в составе комплексных операций

Table 5. Local complications after liposuction as part of combined operations

Группа 2. Пациент Б. Ожирение 3-й степени. Дряблый живот, липодистрофия передней брюшной стенки, вентральная грыжа больших размеров срединной локализации, диастаз прямых мышц живота. Результат через 1 месяц.



Объем удаляемого жира зависит от степени ожирения, их увеличение пропорционально. Следовательно, чем выше степень ожирения, тем продолжительнее операция.

Количество осложнений, связанных с липосакцией, в обеих группах составило 4,48%; в 2,8% осложнение липосакции (недостаточное удаление жира и неравномерность контура) было связано с запланированным этапом по коррекции грыжевого дефекта.

Результаты, полученные в исследовании по оценке липосакции в структуре абдоминопластики и герниоабдоминопластики, выполненном на базе отделения пластической хирургии клинического госпиталя «Мать и Дитя» (Уфа) за 2019–2023 гг., не противоречат ранее опубликованным данным других авторов. В более ранних работах В. А. Косинец и соавторов за 2012 г. и более поздних работах И. Чумбуридзе и соавторов за 2018 г. отмечается, что комплексный подход значительно улучшает результаты оперативного вмешательства на передней брюшной стенке [16, 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Липосакция занимает одно из ведущих мест в структуре пластических операций. Как и любое хирургическое вмешательство, данная процедура несет в себе потенциальный риск определенных послеоперационных

осложнений. Согласно проведенному исследованию при выполнении липосакции в комплексе абдоминопластики и герниоабдоминопластики показатель локальных послеоперационных осложнений составил 4,48%.

Липосакция, выполненная в составе изолированной абдоминопластики и сочетанной герниоабдоминопластики, решает проблему избыточных жировых отложений и облегчает отслойку кожно-жирового лоскута. Липосакция — метод, который позволяет подчеркнуть контуры передней брюшной стенки и значительно улучшить эстетический вид передней брюшной стенки.

Информированное согласие. Информированное согласие пациентов на публикацию своих данных получено.

Statement of informed consent. Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and accompanying materials.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Винник Ю.С., Карапетян Г.Э., Пахомова Р.А., Кочетова Л.В., Бабаджанян А.М., Гуликян Г.Н. Пластика живота операция XXI века. Московский хирургический журнал. 2020;70(6):29–34. DOI: 10.17238/issn2072-3180.2019.6.29-34
- 2 Hotta T.A. 2012 statistics for plastic surgical and nonsurgical procedures. *Plast Surg Nurs*. 2013;33(2):57–60. DOI: 10.1097/PSN.0b013e318294cf1d
- 3 Агапов Д.Г., Побережная А.В., Мазен Х.Р.М. Современные аспекты абдоминопластики. *Sciences of Europe*. 2017;(17-2):15–20.
- 4 Sazhin A., Zolotukhin I., Seliverstov E., Nikishkov A., Shevtsov Y., Andriyashkin A., et al. Prevalence and risk factors for abdominal wall hernia in the general Russian population. *Hernia*. 2019;23(6):1237–42. DOI: 10.1007/s10029-019-01971-3
- 5 Адамян Р.Т., Велиханов Р.Р., Даштоян Г.Э. Хирургические аспекты лечения грыж передней брюшной стенки в сочетании с абдоминоптозом. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2019;4:50–3. DOI: 10.17116/plast.hirurgia201904150
- 6 Магерамов Д.М., Медеубеков У.Ш. Хирургическая коррекция деформации передней брюшной стенки. Реальность и перспективы (обзор литературы). *Вестник хирургии Казахстана*. 2017;1:48–53.
- 7 Blotta R.M., Costa S.D.S., Trindade E.N., Meurer L., Maciel-Trindade M.R. Collagen I and III in women with diastasis recti. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e319. DOI: 10.6061/clinics/2018/e319
- 8 Плегунова С.И., Зотов В.А., Побережная О.О. Варианты техник в абдоминопластике: исторический экскурс и современный взгляд на расположение операционных разрезов. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018;3(1):77–89.
- 9 Logan J.M., Broughton G. 2nd. Plastic surgery: understanding abdominoplasty and liposuction. *AORN J*. 2008;88(4):587–600; quiz 601–4. DOI: 10.1016/j.aorn.2008.07.018
- 10 Ramirez O.M. Abdominoplasty and abdominal wall rehabilitation: a comprehensive approach. *Plast Reconstr Surg*. 2000;105(1):425–35. DOI: 10.1097/00006534-200001000-00069
- 11 Асланов А.Д., Логвина О.Е., Калибатов Р.М., Куготов А.К., Эдигов А.Т., Карданова Л.Ю. и др. Натяжная герниопластика и абдоминопластика у пациентов с морбидным ожирением. *Московский хирургический журнал*. 2020;2:45–53. DOI: 10.17238/issn2072-3180.2020.2.45-53
- 12 American Society of Plastic Surgeons, Plastic Surgery Statistics Report. [cited 2023 June 22]. Available from: <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2020/plastic-surgery-statistics-full-report-2020.pdf>
- 13 Sozer S.O., Basaran K., Alim H. Abdominoplasty with circumferential liposuction: a review of 1000 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg*. 2018;142(4):891–901. DOI: 10.1097/PRS.00000000000004819
- 14 Ойос А.Е., Прендергаст П.М. Моделирование контуров тела. Искусство и передовые методики липомоделирования тела. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 256 с. DOI: 10.33029/9704-5838-9-HDBS-2020-1-256
- 15 Кец Б.И., Сейдик Н.С. (ред.) *Коррекция контуров тела*. М.: Рид Элсивер; 2011. 244 с.
- 16 Косинец В.А., Штурич И.П., Украинец Е.А. Опыт комбинированной абдоминопластики и натяжной герниопластики передней брюшной стенки. *Новости хирургии*. 2012;20(2):101–4.
- 17 Чумбуридзе И., Штильман М., Орехов А., Явруян О. Сочетание гернио- и абдоминопластики у больных с ожирением. *Врач*. 2018;29(6):75–9. DOI: 10.29296/25877305-2018-06-17

REFERENCES

- 1 Vinnik Y.S., Karapetyan G.E., Pakhomova R.A., Kochetova L.V., Babajanyan A.M., Gulikyan G.N. Abdominoplasty surgery of the XXI century. *Moscow Surgical Journal*. 2020;70(6):29–34 (In Russ.). DOI: 10.17238/issn2072-3180.2019.6.29-34
- 2 Hotta T.A. 2012 statistics for plastic surgical and nonsurgical procedures. *Plast Surg Nurs*. 2013;33(2):57–60. DOI: 10.1097/PSN.0b013e318294cf1d
- 3 Agapov D.G., Poberezhnaya A.V., Mazen H.R.M. Modern aspects of abdominoplasty. *Sciences of Europe*. 2017;(17-2):15–20 (In Russ.).
- 4 Sazhin A., Zolotukhin I., Seliverstov E., Nikishkov A., Shevtsov Y., Andriyashkin A., et al. Prevalence and risk factors for abdominal wall hernia in the general Russian population. *Hernia*. 2019;23(6):1237–42. DOI: 10.1007/s10029-019-01971-3
- 5 Adamian R.T., Velikhanov R.R., Dashtoyan G.E. Surgical treatment of anterior abdominal wall hernia combined with abdominal ptosis. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2019;4:50–3 (In Russ.). DOI: 10.17116/plast.hirurgia201904150
- 6 Mageramov D.M., Medeubekov U.Sh. Surgical correction of deformities of the anterior abdominal wall. Reality and prospects. *Bulletin of Surgery of Kazakhstan*. 2017;1:48–53 (In Russ.).
- 7 Blotta R.M., Costa S.D.S., Trindade E.N., Meurer L., Maciel-Trindade M.R. Collagen I and III in women with diastasis recti. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e319. DOI: 10.6061/clinics/2018/e319
- 8 Plegunova S.I., Zotov V.A., Poberezhnaya O.O. Abdominoplasty techniques: a historical perspective and current view on making incisions. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018;3(1):77–89 (In Russ.).
- 9 Logan J.M., Broughton G. 2nd. Plastic surgery: understanding abdominoplasty and liposuction. *AORN J*. 2008;88(4):587–600; quiz 601–4. DOI: 10.1016/j.aorn.2008.07.018
- 10 Ramirez O.M. Abdominoplasty and abdominal wall rehabilitation: a comprehensive approach. *Plast Reconstr Surg*. 2000;105(1):425–35. DOI: 10.1097/00006534-200001000-00069
- 11 Aslanov A.D., Logvina O.E., Kalibatov R.M., Kugotov A.K., Edigov A.T., Kardanova L.Yu., et al. Tensioned hernioplasty and abdominoplasty in patients with morbid obesity. *Moscow Surgical Journal*. 2020;2:45–53 (In Russ.). DOI: 10.17238/issn2072-3180.2020.2.45-53
- 12 American Society of Plastic Surgeons, Plastic Surgery Statistics Report. [cited 2023 June 22]. Available from: <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2020/plastic-surgery-statistics-full-report-2020.pdf>
- 13 Sozer S.O., Basaran K., Alim H. Abdominoplasty with circumferential liposuction: a review of 1000 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg*. 2018;142(4):891–901. DOI: 10.1097/PRS.00000000000004819
- 14 Hoyos A.E., Prendergast P.M. High Definition Body Sculpting. Art and Advanced Lipoplasty Techniques. Moscow: GEOTAR Media; 2020. 256 p. (In Russ.) DOI: 10.33029/9704-5838-9-HDBS-2020-1-256
- 15 Kets B.I., Seydik N.S. (ed.) *Body contour correction*. Moscow: Reed Elsevier; 2011. 244 p. (In Russ.).
- 16 Kosinets V.A., Shturich I.P., Ukrainets E.A. Experience of combined abdominoplasty and tension-free hernioplasty of the anterior abdominal wall. *Novosti Khirurgii*. 2012;20(2):101–4 (In Russ.).
- 17 Chumburidze I., Shtilman M., Orekhov A., Yavruyan O. Hernioplasty in combination with abdominoplasty in obese patients. *Vrach (The Doctor)*. 2018;29(6):75–9 (In Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2018-06-17

Анализ профиля экспрессии длинных некодирующих РНК у больных с идиопатическим и COVID-19-индуцированным легочным фиброзом

Г.Ф. Корытина^{1,2,*}, И.А. Гибадуллин¹, Ш.Р. Зулкарнеев¹, А.И. Гимазова³, В.А. Маркелов², Р.Х. Зулкарнеев¹, А.А. Бакиров¹, А.М. Авзалетдинов^{1,4}, Н.Ш. Загидуллин¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

³ Государственная Новосибирская областная клиническая больница, Россия, Новосибирск

⁴ Клиника Башкирского государственного медицинского университета, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Корытина Гульназ Фаритовна, e-mail: guly_kory@mail.ru

Аннотация

Введение. Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является интерстициальным заболеванием легких с неясным патогенезом, быстропрогрессирующим и не имеющим эффективного лечения. Одним из самых грозных осложнений после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 является легочный фиброз. Механизмы, которые запускают легочный фиброз и приводят к его быстрому прогрессированию, остаются в значительной степени неопределенными. Имеются данные о вкладе иммунных и генетических факторов в развитие данного заболевания. Среди последних на сегодня активно изучается роль длинных некодирующих РНК (днРНК). **Материалы и методы.** Учитывая роль днРНК TP53TG1, LINC00342, H19, MALAT1, DNM3OS и MEG3 как регуляторов сигнальных путей, связанных с активацией фибробластов и эпителиально-мезенхимального перехода, мы проанализировали уровень экспрессии выбранных днРНК в легочной ткани и мононуклеарных клетках крови больных с ИЛФ ($N = 12$), пост-COVID-19 легочным фиброзом ($N = 14$) и контрольной группе ($N = 27$). **Результаты и обсуждение.** Определены сходные паттерны экспрессии днРНК TP53TG1 и MALAT1 в мононуклеарах крови у больных с ИЛФ и пост-COVID-19 ЛФ. Уровень относительной экспрессии MALAT1 был значимо выше у больных: при ИЛФ (Fold Change = 3,207, $P = 0,0005$) и при пост-COVID-19 ЛФ (Fold Change = 9,854, $P = 0,0003$). В то время как относительный уровень экспрессии TP53TG1 был снижен: при ИЛФ (Fold Change = 0,4308, $P = 0,0313$) и при пост-COVID-19 ЛФ (Fold Change = 0,1888, $P = 0,0003$ в мононуклеарах крови, Fold Change = 0,1791, $P = 0,0237$ в легочной ткани). Повышение уровня экспрессии DNM3OS в мононуклеарах крови (Fold Change = 12,899, $P = 0,0016$) и легочной ткани (Fold Change = 9,527, $P = 0,0001$), LINC00342 (Fold Change = 2,221, $P = 0,0309$) в мононуклеарах крови было установлено только у больных ИЛФ. **Заключение.** Таким образом, оценка профиля экспрессии днРНК TP53TG1, LINC00342, MALAT1 и DNM3OS в мононуклеарах крови может быть использована в качестве информативного и неинвазивного биомаркера при ИЛФ и пост-COVID-19 ЛФ.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, COVID-19-индуцированный легочный фиброз, длинные некодирующие РНК, неинвазивные биомаркеры, видеоторакокопия, биопсия, резекция легкого

Для цитирования: Корытина Г.Ф., Гибадуллин И.А., Зулкарнеев Ш.Р., Гимазова А.И., Маркелов В.А., Зулкарнеев Р.Х., Бакиров А.А., Авзалетдинов А.М., Загидуллин Н.Ш. Анализ профиля экспрессии длинных некодирующих РНК у больных с идиопатическим и COVID-19-индуцированным легочным фиброзом. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(4):284–291. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-1>

Корытина Гульназ Фаритовна — д.б.н., доцент, кафедра биологии, гл.н.с., лаборатория физиологической генетики, orcid.org/0000-0002-1695-5173

Гибадуллин Иршат Асхатович — аспирант, кафедра госпитальной хирургии, orcid.org/0000-0001-9596-7342

Зулкарнеев Шамиль Рустэмович — студент 5 курса, лечебный факультет, orcid.org/0000-0001-6522-8530

Гимазова Алия Илнуровна — отделение торакальной хирургии, orcid.org/0000-0002-3954-2216

Маркелов Виталий Андреевич — аспирант, лаборатория физиологической генетики, м.н.с., лаборатория клеточных культур, orcid.org/0000-0002-0663-7219

Зулкарнеев Рустэм Халитович — д.м.н., профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней, orcid.org/0000-0002-9749-7070

Бакиров Анвар Акрамович — д.м.н., профессор, кафедра общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО

Авзалетдинов Артур Марсович — д.м.н., профессор, кафедра госпитальной хирургии, отделение торакальной хирургии, orcid.org/0000-0002-2435-8141

Загидуллин Науфаль Шамилевич — д.м.н., профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней, orcid.org/0000-0003-2386-6707

Analysis of expression profile of long non-coding RNA in patients with idiopathic and COVID-19-induced pulmonary fibrosis

Gulnaz F. Korytina^{1,2*}, Irshat A. Gibadullin¹, Shamil R. Zulkarneev¹, Aliya I. Gimazova³, Vitaliy A. Markelov^{1,2}, Rustem Kh. Zulkarneev¹, Anvar A. Bakirov¹, Artur M. Avzaletdinov¹, Naufal Sh. Zagidullin¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

³ State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russian Federation

⁴ Clinic of Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* Correspondence to: Gulnaz F. Korytina, e-mail: guly_kory@mail.ru

Abstract

Introduction. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) comprises an interstitial lung disease with unclear pathogenesis, rapid progression, and no effective treatment. Pulmonary fibrosis is reported to be one of the most severe complications induced by a new coronavirus infection COVID-19. The mechanisms triggering pulmonary fibrosis and leading to its rapid progression remain substantially unclear. Evidence suggests that immune and genetic factors contribute to the development of this disease. Among the latter, the role of long non-coding RNAs (lncRNAs) has been actively studied to date. **Materials and methods.** Considering the role of TP53TG1, LINC00342, H19, MALAT1, DNMT3OS, and MEG3 lncRNAs as regulators of signaling pathways associated with fibroblast activation and epithelial-mesenchymal transition, the authors analyzed the expression level of selected lncRNAs in lung tissue and blood mononuclear cells of patients with IPF ($N = 12$), post-COVID-19 pulmonary fibrosis ($N = 14$), and in control group ($N = 27$). **Results and discussion.** Blood mononuclear cells in patients with IPF and post-COVID-19 PF revealed similar patterns of TP53TG1 and MALAT1 lncRNA expression. The level of relative expression of MALAT1 was significantly higher in patients with IPF (Fold Change=3.207, $P = 0.0005$) and with post-COVID-19 PF (Fold Change=9.854, $P = 0.0003$), while the relative expression level of TP53TG1 reduced in patients with IPF (Fold Change=0.4308, $P = 0.0313$) and with post-COVID-19 PF (Fold Change=0.1888, $P = 0.0003$ in blood mononuclear cells, Fold Change=0.1791, $P = 0.0237$ in lung tissue). Increased expression of DNMT3OS in blood mononuclear cells (Fold Change=12.899, $P = 0.0016$) and lung tissue (Fold Change=9.527, $P = 0.0001$), LINC00342 (Fold Change=2.221, $P = 0.0309$) in blood mononuclear cells was revealed only in patients with IPF. **Conclusion.** Evaluation of the lncRNA expression profile of TP53TG1, LINC00342, MALAT1 and DNMT3OS in blood mononuclei can be used as an informative and non-invasive biomarker in IPF and post COVID-19 PF.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, COVID-19-induced pulmonary fibrosis, long non-coding RNA, non-invasive biomarkers, videothoracoscopy, biopsy, lung resection

For citation: Korytina G.F., Gibadullin I.A., Zulkarneev Sh.R., Gimazova A.I., Markelov V.A., Zulkarneev R.Kh., Bakirov A.A., Avzaletdinov A.M., Zagidullin N.Sh. Analysis of expression profile of long non-coding RNA in patients with idiopathic and COVID-19-induced pulmonary fibrosis. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(4):284–291. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-1>

Gulnaz F. Korytina — Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Department of Biology, Chief Researcher, Physiological Genetics Laboratory, orcid.org/0000-0002-1695-5173

Irshat A. Gibadullin — Post-graduate Student, Department of Hospital Surgery, orcid.org/0000-0001-9596-7342

Shamil R. Zulkarneev — 5th year Student, Medical Faculty, orcid.org/0000-0001-6522-8530

Aliya I. Gimazova — Thoracic Surgery Unit, orcid.org/0000-0002-3954-2216

Vitaliy A. Markelov — Post-graduate Student, Physiological Genetics Laboratory, Medical Research Assistant, Cell Culture Laboratory, orcid.org/0000-0002-0663-7219

Rustem Kh. Zulkarneev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, orcid.org/0000-0002-9749-7070

Anvar A. Bakirov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of General Surgery with Transplantology and X-ray Diagnostics Courses for Advanced Professional Education

Artur M. Avzaletdinov — Dr. Sci. (Med.), Department of Hospital Surgery, Thoracic Surgery Unit, orcid.org/0000-0002-2435-8141

Naufal Sh. Zagidullin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, orcid.org/0000-0003-2386-6707

ВВЕДЕНИЕ

Легочный фиброз (ЛФ) является патологическим процессом, при котором паренхима легких замещается плотной соединительной тканью, происходит избыточное разрастание межклеточного матрикса, что ведет к диффузному или очаговому уплотнению органа, нарушению его гисто- и цитоархитектоники и к функциональной недостаточности [1, 2]. Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является интерстициальным заболеванием легких с неизвестной этиологией и неясным патогенезом, быстро прогрессирующим и не имеющим эффективного лечения [3].

За последние три года с появлением новой коронавирусной инфекции (COVID-19) значительно увеличилось число больных легочным фиброзом, а также пациентов с ИЛФ. Одним из самых грозных осложнений после перенесенной COVID-19 является легочный фиброз [2, 4]. Пост-COVID-19 ЛФ характеризуется наличием стойкого легочного фиброза на компьютерных томограммах (КТ) и функциональными нарушениями после постинфекционного периода [2, 4].

Считается, что этиопатогенез и прогрессирование ИЛФ тесно связаны с постоянным повреждением легочного эпителия и эндотелия различными факторами (сигаретный дым, токсины, химические вещества, вирусы), комплексным взаимодействием различных внутриклеточных сигнальных каскадов и дисфункцией между иммунными, эпителиальными и мезенхимальными клетками после активации фибробластов [1, 5]. Поврежденные эпителиальные и эндотелиальные клетки активно экспрессируют TGF- β , который, в свою очередь, запускает TGF- β /Smad3-, Wnt/ β -catenin, PDGF-сигнальные каскады и индуцирует эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) эндотелиально-мезенхимальный переход (ЭнМП). Эпителиальные и эндотелиальные клетки начинают продуцировать профиброгенные маркеры (α -гладкомышечный актин (α -SMA), фибробласт-специфический белок 1 (FSP1), коллаген 1 и фибронектин) и способны трансдифференцироваться в фиброгенные миофибробласты [1, 5]. Кроме того, пост-COVID-19 ЛФ может быть связан с активной секрецией альвеолярными макрофагами TGF- β , IL-8 и IL-1 β , что также способствует ЭМП [1].

Из-за высокой смертности от ЛФ актуальна разработка новых методов лечения, основанных на выявлении биомаркеров и знании молекулярных механизмов заболевания. Получены данные о вкладе генов *MUC5B*, *TERT*, *TERC*, *RTEL1*, *PARN*, *SFTPC*, *SFTPA2* в развитие ИЛФ [6]. Эпигенетические механизмы регуляции, такие как метилирование и ацетилирование ДНК и гистонов, миРНК также влияют на развитие и прогрессирование заболевания [7]. Особенный научный интерес представляют собой механизмы, так или иначе связанные с функцией длинных некодирующих РНК (днРНК), роль которых в возникновении и прогрессировании фибротических процессов в различных органах активно изучается [8]. Они представляют собой одноцепочечные РНК длиной более 200 пар оснований, осуществляющие регуляцию экспрессии генов,

транскрипции, трансляции, созревания белков и многие другие функции, в том числе благодаря связыванию и ингибированию микроРНК (миРНК), которые, в свою очередь, ингибируют мРНК [9]. Имеются данные о роли некоторых днРНК в регуляции молекулярных сигнальных путей, связанных с развитием фиброза легких [10].

Целью исследования являлся анализ экспрессионного профиля длинных некодирующих РНК, вовлеченных регуляцию процесса активации фибробластов легких, трансдифференцировку и старение эпителиальных клеток (H19, MALAT1, MEG3, DNM3OS, TP53TG1, LINC00342) в легочной ткани и мононуклеарных клетках крови больных с ИЛФ и пост-COVID-19 ЛФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в Башкирском государственном медицинском университете (Российская Федерация) в период с сентября 2022 по июль 2023 г. в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. В продольном проспективном нерандомизированном исследовании участвовали 52 индивида: 1 — группа с ИЛФ (n = 12), 2 — с пост-COVID-19 ЛФ (n = 14), 3 — контрольная группа (n = 27). Все пациенты были госпитализированы в отделение торакальной хирургии клиники БГМУ. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом БГМУ, протокол № 3 от 21.09.2022. Все пациенты подписывали информированное согласие для участия в исследовании.

Диагноз ИЛФ устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями ATS, ERS, JRS, ALAT (American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, Association Latinoamericana de Torax) [11]. Диагностическими критериями ИЛФ, согласно клиническим рекомендациям, являются признаки интерстициального легочного фиброза (пневмонии), установленные на основании результатов компьютерной томографии высокого разрешения и биопсии легочной ткани. Пациенты с пост-COVID-19 ЛФ включались в исследование в случае персистирующего фиброза и функциональной дыхательной дисфункции при отсутствии признаков воспаления (повышение уровня биомаркеров и COVID-антител в сыворотке крови) не менее чем через 6 месяцев после основного заболевания [12].

Основным малоинвазивным методом для последующего гистологического и молекулярного исследования выбрана видеоторакоскопическая краевая резекция легкого [11]. С учетом функциональной возможности подбирался однологичный наркоз. При низких показателях дыхательной функции двулогичный наркоз с карбокситораксом. Всем пациентам проводилась стандартная видеоторакоскопическая операция с получением легочной ткани из двух участков краевой резекции с помощью линейной кассеты 45 и 60 мм для исследования.

Образцы легочной ткани и крови контрольной группы были получены от 27 пациентов отделения торакальной

Параметр	Больные ЛФ		Группа сравнения (N = 27)	P
	ИЛФ (N = 12)	Пост-COVID-19 ЛФ (N = 14)		
Возраст (Mean ± SD)	52,5 ± 12,1	57,5 ± 8,026	48,46 ± 14,14	0,0547
Женщин (n, %)	9 (75,0)	8 (57,14)	19 (70,37)	0,891
Мужчин (n, %)	3 (25,0)	6 (42,86)	8 (29,63)	
Некурящие (n, %)	10 (83,33)	7 (50,0)	18 (66,66)	0,891
Курящие (n, %)	2 (16,67)	7 (50,0)	9 (33,33)	
Индекс курения у курящих (Mean ± SD)	30,00 ± 14,14	21,07 ± 17,55	23,06 ± 16,48	0,7446
ИМТ (Mean ± SD)	25,95 ± 5,532	27,42 ± 6,579	25,77 ± 4,311	0,5177
ОФВ1/ФЖЕЛ (%), Median (25–75 % IQR)	99,38 (70,36–105,80)	95,29 (89,65–113,80)	105,60 (83,64–113,20)	0,6588
ЖЕЛ (%), Median (25–75 % IQR)	73,80 (52,82–82,05)	85,74 (55,00–92,36)	83,21 (47,99–92,58)	0,0001
ФЖЕЛ (%), Median (25–75 % IQR)	57,00 (46,10–82,00)	81,70 (59,00–86,92)	72,10 (52,13–90,02)	0,0001

Таблица 1. Характеристика изученных групп
Table 1. Characteristics of study groups

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду, Mean ± SD — средние значения и стандартное отклонение, Индекс курения = число сигарет в день × на стаж курения в годах/20.
Notes: ИМТ: body mass index (BMI), ЖЕЛ: vital capacity of the lungs (VC), ФЖЕЛ: forced vital capacity of the lungs (FVC), ОФВ1: forced expiratory volume in the first second (FEV1), Mean ± SD: mean and standard deviation, Smoking index = number of cigarettes per day X per smoking experience in years/20.

хирургии, перенесших операции по поводу травм грудной клетки, пневмоторакса. Характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

В условиях стационара осуществлен сбор биологического материала для проведения исследования. Диагноз дополнительно подтверждали по результатам гистологического исследования. У всех участников исследования были собраны образцы цельной венозной крови и образцы легочной ткани, полученной после проведения трансбронхальной или трансбронхальной биопсии легочной ткани, дополненной, при отсутствии противопоказаний, видеоторакоскопической биопсией легкого. Получен биоптат легочной ткани минимальными размерами и зафиксирован в растворе «Фиксатор IntactRNA» для стабилизации РНК. Изоляция мононуклеарных клеток (моноцитов и лимфоцитов) из цельной крови проводилась в градиенте плотности фикола. Тотальная РНК выделена из мононуклеарных клеток и образцов тканей с использованием реактива и протокола TRIzol reagent, Invitrogen, UK (www.invitrogen.com) согласно протоколу производителя. Качество и количество матрицы РНК (в нг/мкл) оценивали на спектрофотометре «NanoDrop 1000» (ThermoScientific, <http://www.thermoscientific.com/en/home.html>) по поглощению при длине волны 260 нм. Качество РНК определялось анализом соотношения оптических плотностей A260/A280, которое должно находиться в интервале 1,8–2,0, также использовали значение соотношения оптических плотностей A260/A230 для выявления компонентов, содержащих фенольные кольца.

С использованием геномных баз данных KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) integrated database [<https://www.kegg.jp/>], TarBase v8.0 [<https://diana.lab.e-ce.uth.gr/html/diana/web/index.php?r=tarbasev8>], Lncrna2target V3.0 [<http://bio-annotation.cn/lncrna2target/browse.jsp>] проведен предварительный биоинформационный анализ *in silico* для идентификации сети взаимодействующих мРНК, миРНК, lncRNA, вовлеченных в ключевые сигнальные каскады, связанные с развитием легочного фиброза: активацию фибробластов легких, трансдифференцировку и старение эпителиальных клеток. По результатам поиска для анализа были выбраны следующие гены длинных некодирующих РНК: TP53TG1 (ID: 11257) (TP53 target 1), LINC00342 (ID: 150759) (long intergenic non-protein coding RNA 342), H19 (ID: 283120) (H19 imprinted maternally expressed transcript), MALAT1 (ID: 378938) (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1), DNMT3OS (ID: 100628315) (DNMT3 opposite strand/antisense RNA), MEG3 (ID: 55384) (maternally expressed 3).

Синтез кДНК проведен с использованием набора «MMLV RT kit» («Евроген», Россия, www.evrogen.ru) с использованием гексамерного рандомного праймера. Исследование экспрессии генов днРНК проведено на приборе StepOnePlus (Applied Biosystems, США) в формате 96-луночных планшетов в 25 мкл реакционной смеси, содержащей специфические праймеры и целевой флуоресцентный зонд фирмы «ДНК-Синтез» (Россия) и реагенты для ПЦР «qPCRmix-HS HighROX» («Евроген», Россия). В качестве эндогенного контроля использован ген домашнего хозяйства (B2M). Относительный уровень экспрессии оценивали с помощью ddCt метода [13]. В каждую реакцию включали отрицательный контроль. В качестве референсного образца использовали образцы контрольной группы, ПЦР для каждого образца повторяли трижды.

Статистический анализ был проведен при помощи программного обеспечения GraphPad Prism 9 Software (GraphPad Software, <https://www.graphpad.com>). Для представления данных использовали методы непараметрической статистики: данные представлены в виде «медиана (интерквартильный размах Q1; Q3)» или

средних и стандартного отклонения (для нормально распределенных данных). Для сравнения групп всех трех групп был применен критерий Краскела — Уоллиса, для парного сравнения групп — *U*-критерий Манна — Уитни. Уровень $p < 0,05$ считался статистически значимым. Для оценки прогностической значимости оценки уровней экспрессии проводился ROC-анализ и сравнение полученных значений площади под кривой (AUC).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено значимое снижение уровня экспрессии днРНК TP53TG1 у больных ЛФ (табл. 2). Так, в мононуклеарных клетках крови больных с ИЛФ показано снижение более чем в 2 раза (FCh = 0,4308, FR = -2,321, $P = 0,0313$) и у пост-COVID-19 ЛФ более чем в 5 раз (FCh = 0,1888, FR = -5,293, $P = 0,0003$). В легочной

ткани значимое снижение уровня экспрессии днРНК TP53TG1 более чем в 5 раз было показано у больных с пост-COVID-19 ЛФ (FCh = 0,1791, FR = -5,584, $P = 0,0237$). У больных ИЛФ также отмечено подавление экспрессии днРНК TP53TG1 в легочной ткани (FCh = 0,2617, FR = -3,821, $P = 0,3008$), но результаты были статистически не значимы (табл. 2).

С другой стороны, в группах больных ЛФ выявлено значимое повышение экспрессии днРНК MALAT1 в мононуклеарных клетках крови: у больных ИЛФ в 3 раза (FCh = 3,207, $P = 0,0005$) и пост-COVID-19 ЛФ почти в 10 раз (FCh = 9,854, $P = 0,0003$). В легочной ткани уровень экспрессии данной днРНК был сопоставим с таковым у группы сравнения.

Уровень экспрессии днРНК LINC00342 был более чем в 2 раза выше у больных ИЛФ в мононуклеарных клетках крови (FCh = 2,221, $P = 0,0309$).

днРНК	Относительная экспрессия 2 ^(-ΔΔCt) Больные	Относительная экспрессия 2 ^(-ΔΔCt) Контроль	Fold Change	Fold regulation	P
<i>пост-COVID-19 ЛФ (в мононуклеарных клетках крови)</i>					
TP53TG1	0,3037 ± 0,2068	1,705 ± 1,512	0,1888	-5,293	0,0003
LINC00342	2,092 ± 1,379	2,205 ± 2,297	0,9487	-1,053	0,5991
MALAT1	24,32 ± 32,65	2,673 ± 5,040	9,854	9,854	0,0003
H19	0,4378 ± 0,3609	1,603 ± 1,244	0,273	-3,662	0,07
DNM3OS	4,601 ± 4,854	1,630 ± 1,208	2,822	2,822	0,1862
MEG3	1,590 ± 1,121	1,947 ± 2,051	0,817	-1,224	0,8934
<i>пост-COVID-19 ЛФ (в легочной ткани)</i>					
TP53TG1	0,5116 ± 0,4172	2,857 ± 6,444	0,1791	-5,584	0,0237
LINC00342	3,496 ± 3,730	6,998 ± 17,070	0,4996	-2,002	0,8426
MALAT1	4,756 ± 7,553	2,403 ± 3,126	1,978	1,978	0,4715
H19	4,840 ± 7,835	1,399 ± 1,173	3,458	3,458	0,7957
DNM3OS	1,918 ± 3,514	1,213 ± 0,861	1,581	1,581	0,9999
MEG3	3,938 ± 7,847	1,318 ± 1,051	2,988	2,988	0,3361
<i>ИЛФ (в мононуклеарных клетках крови)</i>					
TP53TG1	0,7345 ± 0,7153	1,705 ± 1,512	0,4308	-2,321	0,0313
LINC00342	4,899 ± 4,288	2,205 ± 2,297	2,221	2,221	0,0309
MALAT1	8,575 ± 9,330	2,673 ± 5,040	3,207	3,207	0,0005
H19	1,209 ± 1,653	1,603 ± 1,244	0,7542	-1,325	0,1783
DNM3OS	21,030 ± 31,290	1,630 ± 1,208	12,899	12,899	0,0016
MEG3	9,51 ± 17,00	1,947 ± 2,051	4,887	4,887	0,528
<i>ИЛФ (в легочной ткани)</i>					
TP53TG1	0,7478 ± 0,9091	2,857 ± 6,444	0,2617	-3,821	0,3008
LINC00342	3,007 ± 4,070	6,998 ± 17,070	0,4296	-2,327	0,983
MALAT1	11,170 ± 25,500	2,403 ± 3,126	4,646	4,646	0,9999
H19	3,866 ± 5,646	1,399 ± 1,173	2,762	2,762	0,908
DNM3OS	16,390 ± 5,184	1,213 ± 0,861	9,527	9,527	<0,0001
MEG3	11,010 ± 25,930	1,318 ± 1,051	8,354	8,354	0,9615

Таблица 2. Показатели относительной экспрессии исследованных генов днРНК у больных легочным фиброзом и в контрольной группе
Table 2. Indicators of relative expression in patients with pulmonary fibrosis and in control group

Примечание: Данные относительной экспрессии (2^(-ΔΔCt)) в группах больных и контроля представлены в виде средних значений и стандартного отклонения (Mean ± SD); Fold Change (2^(-ΔΔCt) больные/2^(-ΔΔCt) контроль) — кратность изменения экспрессии у больных по сравнению с контролем; Fold Regulation — кратность снижения или увеличения уровня экспрессии у больных для величин Fold Change < 1, Fold Regulation = (-1/Fold Change); P — значимость для теста Манна — Уитни.

Notes: Relative expression data (2^(-ΔΔCt)) in the groups of patients and the control group are presented as mean values and standard deviation (Mean ± SD); Fold Change (2^(-ΔΔCt) patients/2^(-ΔΔCt) control) — fold change in expression in patients compared to the control group; Fold Regulation — fold decrease or increase in expression level in patients, for Fold Change values < 1, Fold Regulation = (-1/Fold Change); P — significance for the Mann — Whitney test.

Нами установлено значимое, в 10 и более раз, увеличение экспрессии днРНК DNM3OS в мононуклеарных клетках крови (FCh = 12,899, $P = 0,0016$) и легочной ткани (FCh = 9,527, $P = 0,0001$) больных ИЛФ.

Для днРНК со значимыми различными уровнями экспрессии в группах больных был проведен ROC-анализ. При разделении группы ИЛФ с контролем по уровню экспрессии днРНК TP53TG1 в мононуклеарных клетках крови площадь под ROC-кривой AUC = 0,7038 (95% ДИ 0,5508–0,8568, $P = 0,0321$), оптимальная точка отсечения групп по уровню TP53TG1 составила 1,143 (чувствительность 0,818 и специфичность 0,597).

При разделении группы пост-COVID-19 ЛФ с контрольной группой по уровню днРНК TP53TG1 в мононуклеарных клетках крови AUC = 0,8403 (95% ДИ 0,7448–0,9358, $P = 0,0006$, оптимальная точка отсечения 0,628, чувствительность = 1,0, специфичность = 0,709) и в легочной ткани AUC = 0,7279 (95% ДИ 0,5607–0,8951, $P = 0,0241$, оптимальная точка отсечения 0,6506, чувствительность = 0,714, специфичность = 0,571).

Предиктивная значимость оценки уровня экспрессии днРНК MALAT1 в мононуклеарных клетках крови при разделении группы пост-COVID-19 ЛФ с контрольной группой составила AUC = 0,8187 (95% ДИ 0,7005–0,9276, $P < 0,001$, оптимальная точка отсечения 2,064, чувствительность = 0,833, специфичность = 0,772); для разделении группы ИЛФ и контроля AUC = 0,8421 (95% ДИ 0,7417–0,9425, $P = 0,001$, оптимальная точка отсечения 1,753, чувствительность = 0,889, специфичность = 0,719).

Установлена высокая прогностическая значимость оценки уровня экспрессии днРНК DNM3OS в мононуклеарных клетках крови (AUC = 0,9133, 95% ДИ 0,7541–1,0000, $P = 0,0035$, точка отсечения 3,81, чувствительность = 1,00, специфичность = 0,933) и ткани легкого (AUC = 0,9091, 95% ДИ 0,8022–1,0000, $P < 0,001$, точка отсечения 1,489, чувствительность = 0,90, специфичность = 0,772) для дифференциации групп ИЛФ и контрольной группы.

Для днРНК MEG3 и H19 уровень экспрессии у больных был сопоставим с таковым в контрольной группе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Легочный фиброз — заболевание, характеризующееся необратимым ремоделированием легочной интерстициальной ткани, которое сопровождается нарушением дыхательной функции. Среди заболеваний, ассоциированных с идиопатической интерстициальной пневмонией, ИЛФ является наиболее агрессивным и имеет самую высокую заболеваемость и самый плохой прогноз с медианой выживаемости 2–4 года после постановки диагноза [1, 2]. По оценке Всемирной организации здравоохранения, пандемия COVID-19 приведет к резкому росту заболеваемости ЛФ [4]. Механизмы, запускающие ЛФ и приводящие к его быстрому прогрессированию, остаются во многом неопределенными. В последние несколько лет некодирующие РНК оцениваются учеными как возможность открытия новых терапевтических стратегий и определения биомар-

керов сложных заболеваний [8, 10]. Учитывая роль днРНК TP53TG1, LINC00342, H19, MALAT1, DNM3OS и MEG3 как регуляторов сигнальных путей, связанных с активацией фибробластов и ЭМП, мы проанализировали уровень экспрессии выбранных днРНК у пациентов с ЛФ.

В настоящем исследовании нами показано, что уровень относительной экспрессии MALAT1 был значительно повышен в мононуклеарах крови больных ЛФ, а в группе больных пост-COVID-19 ЛФ наблюдалось 10-кратное увеличение экспрессии MALAT1. Результаты анализа ROC-кривых показали высокую прогностическую значимость оценки уровня экспрессии MALAT1 в мононуклеарах крови для дифференциации пациентов с ЛФ, в том числе с ИЛФ и пост-COVID-19 ЛФ, от здоровых лиц. Доказана ключевая роль MALAT1 в регуляции широкого спектра генов, вовлеченных в сигнальные пути TGF- β 1/Smad2/3-, PI3K/AKT/mTOR- и связанных с модуляцией ЭМП, воспаления в легочной ткани и воспаления при SARS-CoV-2 [14]. Вклад MALAT1 в развитие заболеваний легких в настоящее время находится в стадии изучения. Экспрессия MALAT1 была повышена в макрофагах, обработанных липополисахаридом (ЛПС), при фиброзе легких [15]. Wang et al. также наблюдали значительное повышение уровня экспрессии MALAT1 в периферической крови у пациентов с ИЛФ [16].

Нами установлено значимое снижение уровня экспрессии днРНК TP53TG1 в мононуклеарах крови и легочной ткани больных ЛФ. Наиболее выраженное снижение уровня экспрессии TP53TG1 наблюдалось у пациентов с пост-COVID-19 ЛФ. Полученные результаты ROC-анализа продемонстрировали высокую прогностическую способность оценки уровня экспрессии днРНК TP53TG1 в мононуклеарах крови для дифференциации пациентов с пост-COVID-19 ЛФ от здорового контроля. Известно, что днРНК TP53TG1 выступает в качестве проапоптотического фактора в клетках легких, участвуя в регуляции оси hsa-mir-18a-5p/PTEN [17]. Кроме того, было показано, что TP53TG1 выступает в качестве регулятора актина альфа 2 гладких мышц (ACTA2), фибронектина 1 (FN1), коллагена 1 α 1, коллагена 3 α , коллагена I [17]. Повышение экспрессии TP53TG1 снижает уровень блеомицин индуцированной экспериментальной ЛФ у мышей [18]. Результаты нашего исследования согласуются с ранее полученными данными и также демонстрируют значительное снижение экспрессии TP53TG1 у пациентов с ЛФ, что свидетельствует об участии этой днРНК в патогенезе ЛФ.

Согласно полученным результатам уровень экспрессии DNM3OS в мононуклеарах крови и легочной ткани значительно повышается у больных ИЛФ. Показана высокая диагностическая значимость оценки уровня экспрессии DNM3OS как предиктора развития ИЛФ. ДнРНК DNM3OS участвует в регуляции легочного воспаления и функционирует как профибротический и антиапоптотический фактор [19]. В то же время было показано, что DNM3OS функционирует как регулятор

SMAD-опосредованного (SMAD4, SMAD2, p-SMAD2) и SMAD-независимого (p-Akt, Akt, p-GSK-3 β , GSK-3 β) путей трансдукции профибротического сигнала, опосредованного TGF- β 1 [19]. Savary et al. продемонстрировали, что DNМ3ОS в фибробластах легких фрагментируется на три миРНК (miR-199a-5p, miR-199a-3p и miR-214-3p), которые связаны с сигнальным путем TGF- β [19]. DNМ3ОS способен регулировать взаимодействие между профибротическими TGF- β и Wnt сигнальными путями [19].

Нами установлено увеличение уровня экспрессии днРНК LINC00342 в мононуклеарах больных ИЛФ. По результатам ROC-анализа было выявлено, что уровень экспрессии LINC00342 обладает умеренной прогностической способностью для дифференциации лиц с ИЛФ (AUC = 0,7136) от здоровых индивидов. LINC00342 связывается с miR-203a-3p и подавляет антионкогенную активность белков p53 и PTEN, а miR-203a-3p функционирует как регулятор сигнального пути TGF- β /Smad3 и способствует TGF- β 1-индуцированной ЭМП [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что в нашем исследовании впервые проведен анализ экспрессии днРНК (TP53TG1, LINC00342, H19, MALAT1, DNМ3ОS и MEG3) в мононуклеарах периферической крови и образцах легочной ткани пациентов с пост-COVID-19 ЛФ. Установлен сходный профиль экспрессии днРНК TP53TG1 и MALAT1 в мононуклеарах периферической крови больных пост-COVID-19 ЛФ и ИЛФ. Повышение уровня экспрессии DNМ3ОS в мононуклеарах периферической крови и легочной ткани, а также LINC00342 в мононуклеарах периферической крови установлено только у больных ИЛФ.

Согласно полученным результатам можно предположить, что профиль экспрессии TP53TG1, LINC00342, MALAT1 и DNМ3ОS в мононуклеарах периферической крови и легочной ткани может быть использован в качестве информативного и неинвазивного биомаркера пост-COVID-19 ЛФ и ИЛФ. Необходимы дальнейшие исследования уровня экспрессии широкого спектра некодирующих РНК, в том числе микроРНК и днРНК, для оценки их вклада в молекулярный патогенез легочного фиброза, что в перспективе позволит увеличить эффективность диагностики и прогноза легочного фиброза различной этиологии для определения оптимальной тактики лечения.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Исследование было выполнено при поддержке гранта РНФ, договор № 22-25-00019 от 16.12.2021 г.

Sponsorship data. The study was carried out with support from the Russian Science Foundation, Contract No. 22-25-00019 dated 16.12.2021.

Благодарности. Мы выражаем благодарность всем пациентам за участие в данном исследовании.

Acknowledgments. We are grateful to all patients for their participation in this study.

Статья написана к I Евразийскому конгрессу торакальных хирургов, 11–13 декабря 2023 г., Уфа.

This article was prepared for the 1st Eurasian Congress of Thoracic Surgeons, December 11–13, 2023, Ufa.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Илькович М.М., Коган Е.А., Мержоева З.М. и др. Идиопатический легочный фиброз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология. 2022;32(3):473–95. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495
- 2 Giacomelli C., Piccarducci R., Marchetti L., Romei C., Martini C. Pulmonary fibrosis from molecular mechanisms to therapeutic interventions: lessons from post-COVID-19 patients. *Biochem Pharmacol.* 2021;193:114812. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114812
- 3 Richeldi L., Collard H.R., Jones M.G. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2017;389(10082):1941–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30866-8
- 4 Tanni S.E., Fabro A.T., de Albuquerque A., Ferreira E.V.M., Verrastro C.G.Y., Sawamura M.V.Y., et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a narrative review. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15(6):791–803. DOI: 10.1080/17476348.2021.1916472
- 5 Phan T.H.G., Paliogiannis P., Nasrallah G.K., Giordano R., Eid A.H., Fois A.G., et al. Emerging cellular and molecular determinants of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(5):2031–57. DOI: 10.1007/s00018-020-03693-7
- 6 Michalski J.E., Schwartz D.A. Genetic risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: insights into immunopathogenesis. *J Inflamm Res.* 2021;13:1305–18. DOI: 10.2147/JIR.S280958
- 7 Tirelli C., Pesenti C., Miozzo M., Mondoni M., Fontana L., Centanni S. The genetic and epigenetic footprint in idiopathic pulmonary fibrosis and familial pulmonary fibrosis: a state-of-the-art review. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(12):3107. DOI: 10.3390/diagnostics12123107
- 8 Zhang S., Chen H., Yue D., Blackwell T.S., Lv C., Song X. Long non-coding RNAs: Promising new targets in pulmonary fibrosis. *J Gene Med.* 2021;23(3):e3318. DOI: 10.1002/jgm.3318
- 9 Zhang P., Wu W., Chen Q., Chen M. Non-Coding RNAs and their Integrated Networks. *J Integr Bioinform.* 2019;16(3):20190027. DOI: 10.1515/jib-2019-0027
- 10 Yan W., Wu Q., Yao W., Li Y., Liu Y., Yuan J., et al. MiR-503 modulates epithelial-mesenchymal transition in silica-induced pulmonary fibrosis by targeting PI3K p85 and is sponged by lncRNA MALAT1. *Sci Rep.* 2017;7(1):11313. DOI: 10.1038/s41598-017-11904-8
- 11 Raghu G., Remy-Jardin M., Richeldi L., Thomson C.C., Inoue Y., Johkoh T., et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18–47. DOI: 10.1164/rccm.202202-0399ST
- 12 Duong-Quy S., Vo-Pham-Minh T., Tran-Xuan Q., Huynh-Anh T., Vo-Van T., Vu-Tran-Thien Q., et al. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis: facts-challenges and futures: a narrative review. *Pulm Ther.* 2023;9(3):295–307. DOI: 10.1007/s41030-023-00226-y
- 13 Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods.* 2001;25(4):402–8. DOI: 10.1006/meth.2001.1262
- 14 Ghafouri-Fard S., Abak A., Talebi S.F., Shoorai H., Branicki W., Taheri M., et al. Role of miRNA and lncRNAs in organ fibrosis and aging. *Biomed Pharmacother.* 2021;143:112132. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112132
- 15 Lai X., Zhong J., Zhang A., Zhang B., Zhu T., Liao R. Focus on long non-coding RNA MALAT1: Insights into acute and chronic lung diseases. *Front Genet.* 2022;13:1003964. DOI: 10.3389/fgene.2022.1003964
- 16 Wang F., Li P., Li F.S. Integrated analysis of a gene correlation network identifies critical regulation of fibrosis by lncRNAs and TFs in idiopathic pulmonary fibrosis. *Biomed Res Int.* 2020;2020:6537462. DOI: 10.1155/2020/6537462

- 17 Xiao H., Liu Y., Liang P., Wang B., Tan H., Zhang Y., et al. TP53TG1 enhances cisplatin sensitivity of non-small cell lung cancer cells through regulating miR-18a/PTEN axis. *Cell Biosci.* 2018;8:23. DOI: 10.1186/s13578-018-0221-7
- 18 Sun J., Guo Y., Chen T., Jin T., Ma L., Ai L., et al. Systematic analyses identify the anti-fibrotic role of lncRNA TP53TG1 in IPF. *Cell Death Dis.* 2022;13(6):525. DOI: 10.1038/s41419-022-04975-7
- 19 Savary G., Dewaeles E., Diazi S., Buscot M., Nottet N., Fassy J., et al. The long noncoding RNA DNMT3OS is a reservoir of fibromirs with major functions in lung fibroblast response to TGF- β and pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(2):184–98. DOI: 10.1164/rccm.201807-1237OC
- 20 Fan Q., Jian Y. MiR-203a-3p regulates TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) in asthma by regulating Smad3 pathway through SIX1. *Biosci Rep.* 2020;40(2):BSR20192645. DOI: 10.1042/BSR20192645
- 9 Zhang P., Wu W., Chen Q., Chen M. Non-Coding RNAs and their Integrated Networks. *J Integr Bioinform.* 2019;16(3):20190027. DOI: 10.1515/jib-2019-0027
- 10 Yan W., Wu Q., Yao W., Li Y., Liu Y., Yuan J., et al. MiR-503 modulates epithelial-mesenchymal transition in silica-induced pulmonary fibrosis by targeting PI3K p85 and is sponged by lncRNA MALAT1. *Sci Rep.* 2017;7(1):11313. DOI: 10.1038/s41598-017-11904-8
- 11 Raghu G., Remy-Jardin M., Richeldi L., Thomson C.C., Inoue Y., Johkoh T., et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18–47. DOI: 10.1164/rccm.202202-0399ST
- 12 Duong-Quy S., Vo-Pham-Minh T., Tran-Xuan Q., Huynh-Anh T., Vo-Van T., Vu-Tran-Thien Q., et al. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis: facts-challenges and futures: a narrative review. *Pulm Ther.* 2023;9(3):295–307. DOI: 10.1007/s41030-023-00226-y
- 13 Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods.* 2001;25(4):402–8. DOI: 10.1006/meth.2001.1262
- 14 Ghafouri-Fard S., Abak A., Talebi S.F., Shoorei H., Branicki W., Taheri M., et al. Role of miRNA and lncRNAs in organ fibrosis and aging. *Biomed Pharmacother.* 2021;143:112132. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112132
- 15 Lai X., Zhong J., Zhang A., Zhang B., Zhu T., Liao R. Focus on long non-coding RNA MALAT1: Insights into acute and chronic lung diseases. *Front Genet.* 2022;13:1003964. DOI: 10.3389/fgene.2022.1003964
- 16 Wang F., Li P., Li F.S. Integrated analysis of a gene correlation network identifies critical regulation of fibrosis by lncRNAs and TFs in idiopathic pulmonary fibrosis. *Biomed Res Int.* 2020;2020:6537462. DOI: 10.1155/2020/6537462
- 17 Xiao H., Liu Y., Liang P., Wang B., Tan H., Zhang Y., et al. TP53TG1 enhances cisplatin sensitivity of non-small cell lung cancer cells through regulating miR-18a/PTEN axis. *Cell Biosci.* 2018;8:23. DOI: 10.1186/s13578-018-0221-7
- 18 Sun J., Guo Y., Chen T., Jin T., Ma L., Ai L., et al. Systematic analyses identify the anti-fibrotic role of lncRNA TP53TG1 in IPF. *Cell Death Dis.* 2022;13(6):525. DOI: 10.1038/s41419-022-04975-7
- 19 Savary G., Dewaeles E., Diazi S., Buscot M., Nottet N., Fassy J., et al. The long noncoding RNA DNMT3OS is a reservoir of fibromirs with major functions in lung fibroblast response to TGF- β and pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(2):184–98. DOI: 10.1164/rccm.201807-1237OC
- 20 Fan Q., Jian Y. MiR-203a-3p regulates TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) in asthma by regulating Smad3 pathway through SIX1. *Biosci Rep.* 2020;40(2):BSR20192645. DOI: 10.1042/BSR20192645

REFERENCES

- 1 Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Ilkovich M.M., Kogan E.A., Merzhoeva Z.M., et al. Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulmonologiya.* 2022;32(3):473–95 (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495
- 2 Giacomelli C., Piccarducci R., Marchetti L., Romei C., Martini C. Pulmonary fibrosis from molecular mechanisms to therapeutic interventions: lessons from post-COVID-19 patients. *Biochem Pharmacol.* 2021;193:114812. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114812
- 3 Richeldi L., Collard H.R., Jones M.G. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2017;389(10082):1941–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30866-8
- 4 Tanni S.E., Fabro A.T., de Albuquerque A., Ferreira E.V.M., Verrastro C.G.Y., Sawamura M.V.Y., et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a narrative review. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15(6):791–803. DOI: 10.1080/17476348.2021.1916472
- 5 Phan T.H.G., Paliogiannis P., Nasrallah G.K., Giordano R., Eid A.H., Fois A.G., et al. Emerging cellular and molecular determinants of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(5):2031–57. DOI: 10.1007/s00018-020-03693-7
- 6 Michalski J.E., Schwartz D.A. Genetic risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: insights into immunopathogenesis. *J Inflamm Res.* 2021;13:1305–18. DOI: 10.2147/JIR.S280958
- 7 Tirelli C., Pesenti C., Miozzo M., Mondoni M., Fontana L., Centanni S. The genetic and epigenetic footprint in idiopathic pulmonary fibrosis and familial pulmonary fibrosis: a state-of-the-art review. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(12):3107. DOI: 10.3390/diagnostics12123107
- 8 Zhang S., Chen H., Yue D., Blackwell T.S., Lv C., Song X. Long non-coding RNAs: Promising new targets in pulmonary fibrosis. *J Gene Med.* 2021;23(3):e3318. DOI: 10.1002/jgm.3318

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-2>



Применение ортеза для фиксации шеи как альтернативный способ иммобилизации после циркулярной резекции трахеи. Серия наблюдений

Печетов Алексей Александрович — к.м.н., отделение торакальной хирургии, orcid.org/0000-0002-1823-4396

Вишневская Галина Александровна — ведущий научный сотрудник, отделение торакальной хирургии, orcid.org/0000-0002-2613-4395

Волчанский Дмитрий Александрович — м.н.с., отделение торакальной хирургии, orcid.org/0000-0002-5947-3211

А.А. Печетов, Г.А. Вишневская*, Д.А. Волчанский

Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им А.В. Вишневского, Россия, Москва

* **Контакты:** Вишневская Галина Александровна, e-mail: lepetun1995@yandex.ru

Аннотация

Введение. Рубцовый стеноз трахеи — грозное осложнение ее травматичной или длительной интубации. Радикальным методом хирургического лечения служит циркулярная резекция трахеи. С целью предотвращения растяжения анастомоза осуществляют иммобилизацию шеи и головы в грудном приведении, как правило, с помощью шва Н. Grillo. Данный способ фиксации создает выраженный дискомфорт для пациента, в особенности при приеме пищи. В редких наблюдениях описаны неврологические нарушения в связи с компрессией сосудисто-нервных пучков шеи и спинного мозга. **Материал и методы.** В исследование вошли 6 пациентов, поступивших в отделение с диагнозом «рубцовый стеноз трахеи». Всем пациентам выполнена циркулярная резекция трахеи. Иммобилизацию шейного отдела позвоночника проводили с использованием шейного ортеза по типу воротника Шанца. **Результаты.** Иммобилизация проведена в сроки 7–13 суток, по истечении которых выполнена контрольная трахеобронхоскопия. Осложнения, связанные с несостоятельностью анастомоза, не зарегистрированы. Также не отмечено специфических осложнений применения данных ортезов. **Обсуждение.** В соответствии с полученными результатами послеоперационный период у пациентов протекал без особенностей, заживление анастомоза наступало в соответствии с физиологическими сроками, обозначенными рамками других исследований. Данный ортез позволяет добиться иммобилизации шейного отдела позвоночника с исключением любого объема движений в данной области, что фактически аналогично использованию шва Mulliken — Grillo, однако имеет ряд преимуществ: отсутствие косметического дефекта, возможность быстрой фиксации и снятия. Немаловажным пунктом выступает возможность оценить риск развития нейроишемического повреждения у пациентов при предварительной фиксации головы в положении гиперфлексии на предоперационном этапе. **Заключение.** Обладая такими преимуществами, как отсутствие косметического дефекта и возможность быстрого снятия, данный метод иммобилизации шейного отдела позвоночника можно рассматривать в качестве альтернативы классическому способу фиксации.

Ключевые слова: рубцовый стеноз трахеи, резекция трахеи, фиксация шейного отдела позвоночника, ортез, шина Шанца

Для цитирования: Печетов А.А., Вишневская Г.А., Волчанский Д.А. Применение ортеза для фиксации шеи как альтернативный способ иммобилизации после циркулярной резекции трахеи. Серия наблюдений. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(4):292–297. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-2>

Application of Neck Brace as an Alternative Method of Immobilization after Circular Tracheal Resection. Case Series

Alexey A. Pechetov, Galina A. Vishnevskaya*, Dmitry A. Volchanski

A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

* **Correspondence to:** Galina A. Vishnevskaya, e-mail: lepetun1995@yandex.ru

Alexey A. Pechetov — *Cand. Sci. (Med.), Thoracic Surgery Unit, orcid.org/0000-0002-1823-4396*

Galina A. Vishnevskaya — *Leading Researcher, Thoracic Surgery Unit, orcid.org/0000-0002-2613-4395*

Dmitry A. Volchanski — *Medical Research Assistant, Thoracic Surgery Unit, orcid.org/0000-0002-5947-3211*

Abstract

Introduction. Cicatricial tracheal stenosis comprises a severe complication of traumatic or prolonged intubation of the trachea. Circular resection of the trachea serves as a radical method of surgical treatment. The distension of the anastomosis can be prevented by immobilization of the neck and head in the thoracic adduction, as a rule, with the Grillo suture technique. This method of fixation creates severe discomfort for the patient, especially when eating. Rare cases involve neurological disorders due to compression of the neurovascular bundles of the neck and spinal cord. **Materials and methods.** The study enrolled 6 patients diagnosed with cicatricial tracheal stenosis upon admission to the thoracic surgery unit. All patients underwent a circular tracheal resection. Immobilization of the cervical spine was performed using a cervical collar (Schantz collar type). **Results.** Immobilization was performed within 7–13 days, followed by a control tracheobronchoscopy. No complications related to anastomotic failure and no specific complications when using these orthoses were revealed. **Discussion.** The postoperative period was reported as uneventful; anastomotic healing proceeded in accordance with the physiological timing indicated by the framework of other studies. The applied orthosis provides immobilization of the cervical spine, preventing from any movement in this area, which is actually similar to the use of the Mulliken-Grillo suture, but has a number of advantages: absence of cosmetic defects, possibility of quick fixation and removal. Significantly, this provides an opportunity to assess the risk of neurochemical damage in patients during preliminary fixation of the head in the hyperflexic position at the preoperative stage. **Conclusion.** Having such advantages as the absence of cosmetic defects and the possibility of quick removal, this method of neck fixation can be considered as an alternative to the classical fixation method.

Keywords: cicatricial tracheal stenosis, tracheal resection, cervical spine fixation, orthosis, cervical collar, Schanz collar

For citation: Pechetov A.A., Vishnevskaya G.A., Volchanski D.A. Application of neck brace as an alternative method of immobilization after circular tracheal resection. Case series. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(4):292–297. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-2>

ВВЕДЕНИЕ

Первое упоминание о выполнении резекции трахеи при стенозе относят еще к XIX в., когда в 1886 году Kuster выполнил резекцию трахеи при посттравматическом стенозе. В последующем описаны редкие наблюдения — в 1946 году R. Belsey выполнил окончатую резекцию внутригрудной части трахеи, а уже в 1948 году авторами Rob и Bateman опубликована первая статья в «The British Journal of Surgery», посвященная опыту резекций трахеи [1, 2]. Операции в виде, приближенном к современному, начинают выполнять в середине XX в. Первые циркулярные резекции трахеи по данным М. И. Перельмана выполнили Mathey (1951) и Clagett (1952) [3].

Наряду с успехами в трахеальной хирургии выходят первые публикации, посвященные проблемам несостоятельности межтрахеального шва, в том числе — вопросам уменьшения натяжения в зоне трахеального анастомоза. С этой целью был предложен и завоевал популярность метод Mulliken — Grillo, суть которого состоит в фиксации головы в положении приведения к грудной клетке с помощью шва (рис. 1) [4].

Поскольку до настоящего момента нет достоверных данных, подтверждающих увеличение числа осложнений со стороны трахеального анастомоза при использовании подбородочной фиксации по Mulliken — Grillo, с целью выявления преимуществ и недостатков нами проведена оценка применения альтернативного метода фиксации шейного отдела позвоночника с использованием ортеза по типу модифицированного воротника Шанца [4–6].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В 2021 году 6 пациентам после циркулярной резекции трахеи выполнена фиксация шейного отдела позвоночника с помощью ортеза по типу модернизированного воротника Шанца. Соотношение мужчин и женщин было 5:1. Возраст пациентов составил от 21 года до 55 лет (средний возраст 37,2 года). У всех пациентов в анамнезе выполнена трахеостомия в связи с длительной ИВЛ, причинами которой были: у 3 пациентов — тяжелая черепно-мозговая травма; сахарный диабет, осложненный деструктивным пиелонефритом

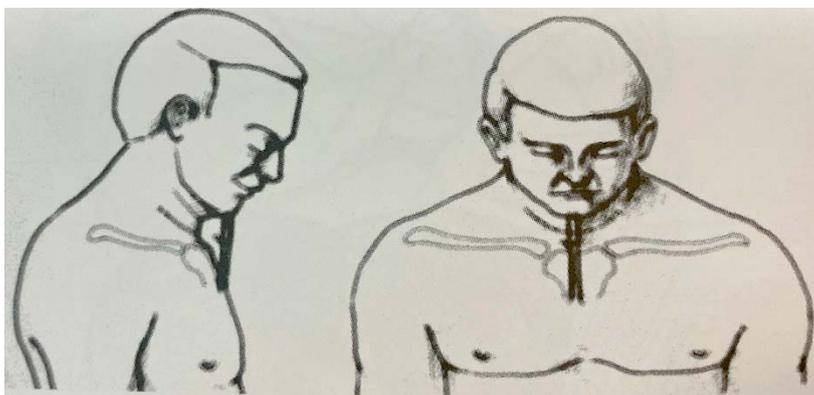


Рисунок 1. Фиксирующие швы после циркулярной резекции трахеи (шов Mulliken — Grillo) [4]
Figure 1. Fixation sutures after circular tracheal resection (Mulliken–Grillo suture) [4]

и сепсисом, — 1, панкреонекроз — 1, COVID-19 — 1. Пониженный статус питания отмечен у 5 пациентов — индекс массы тела (ИМТ) составил от 17 до 23,84 кг/м², у одного пациента отмечена 1 ст. ожирения (ИМТ 32 кг/м²). На момент госпитализации функционирующая трахеостома была у 1 пациента, функционирующая гастростома — 1, трахеостома и гастростома — также у 1 пациента. Ретрахеостомия в анамнезе выполнена 1 пациенту, два и более бужирования трахеи — 3 пациентам, высокий трахеогортанный стеноз установлен в 1 наблюдении. Различные виды неврологических нарушений в виде энцефалопатии, тетра- и гемипареза, бруксизма, неконтролируемого акта мочеиспускания были у 4 пациентов. Сопутствующие заболевания различной степени выраженности отмечены также в 4-х наблюдениях. В ходе госпитализации пациентам выполняли КТ органов шеи и грудной клетки, фибро-трахеобронхоскопию (ФТБС), пациентам с неврологическими нарушениями проводили консультацию невролога.

Циркулярная резекция трахеи с межтрахеальным анастомозом выполнена 5 пациентам, среди них резекция: шейного отдела — 2, грудного отдела — 3. Одному пациенту в связи с атрезией подскладочного отдела гортани выполнена высокая циркулярная резекция с последующим формированием трахеогортанного анастомоза. Всем пациентам после операции выполнена иммобилизация шейного отдела позвоночника специальным ортезом, угол приведения не учитывали (рис. 2). Продолжительность наблюдения составила от 30 суток до 24 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Время операции составило от 150 до 220 мин с медианой 180 мин (170; 200). Максимальная протяженность резекции трахеи была 4,5 см — у пациента с атрезией гортани, у 5 пациентов протяженность резекции составила 2–3,5 см. У 5 пациентов экстубация выполнена на операционном столе. После данного этапа осуществляли достаточное грудное приведение головы для фиксации ортеза. Одному пациенту с целью предотвращения отека складочного аппарата гортани дополнительно выполнена нижняя трахеостомия. Наличие у ортеза специального отверстия для пациентов, которым установлена трахеостома и/или показана продленная ИВЛ, позволяет сохранять правильную иммобилизацию шейного отдела позвоночника. Трахеостома пациенту удалена на 2-е сутки с учетом отсутствия отека голосовых складок и сохранения удовлетворительного просвета гортани и трахеи. Дальнейшее послеоперационное ведение пациентов осуществляли по стандартному протоколу — после перевода пациентов из отделения реанимации и интенсивной терапии их активизировали. Проводили антибактериальную терапию, профилактику тромбозов, мультимодальную аналгезию согласно ВАШ, перевязки с растворами антисептиков. С 3-х послеоперационных суток (ПОС) назначали курс ингаляционной терапии растворами антисептиков.



Рисунок 2. Иммобилизация шейного отдела позвоночника ортезом: вид сбоку (А), спереди (Б) и сзади (В)
Figure 2. Immobilization of cervical spine by orthosis: side view (A), front view (B), and back view (B)

Всем пациентам дренажи из ложа трахеи удалены на 2-е сутки после операции. По принятому в отделении протоколу контрольную трахеоскопию проводили на 7–8-е ПОС. При отсутствии осложнений со стороны анастомоза ортез снимали (рис. 3).

Продолжительность послеоперационной госпитализации составила от 8 до 15 суток с медианой 9 (8; 10). Оценка осложнений в раннем послеоперационном периоде проведена по шкале Clavien-Dindo. Осложнений, требовавших повторного хирургического лечения, не отмечено. У 2-х пациентов была продлена антипиретическая терапия на фоне продолжительной гипертермии без сопутствующего воспалительного синдрома (Clavien-Dindo I). Одному пациенту была продолжена ингаляционная терапия с учетом данных ФТБС (Clavien-Dindo I). Специфических осложнений, связанных с применением шейного ортеза, отмечено не было. В позднем послеоперационном периоде рецидивов стеноза трахеи не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на достаточно продолжительный хронологический промежуток развития и совершенствования методов хирургического лечения рубцовых стенозов трахеи, число осложнений после циркулярной резекции трахеи составляет от 7 до 44% с послеоперационным уровнем летальности до 1,2%, что говорит о необходимости дальнейшего изучения данного вопроса [6–8].

Наиболее грозным осложнением выступает несостоятельность трахеального анастомоза. Относительно причин развития данного осложнения большинство исследователей показывают следующее: основным фактором развития несостоятельности шва трахеи (вне зависимости от протяженности резекции трахеи) выступает уровень натяжения, в условиях которого формируются анастомоз — при уровне натяжения, превышающем физиологические возможности репарации тканей зоны анастомоза, происходит развитие

несостоятельности шва анастомоза. В силу последнего утверждения одним из этапов развития хирургии трахеи был поиск оптимально допустимой длины ее резекции [2, 6, 9–13]. В качестве решения проблемы чрезмерного натяжения было предложено выполнение широкой мобилизации трахеи, благодаря которой стало возможным выполнение субтотальных резекций трахеи с минимальным натяжением ее концов. Вторым методом решения проблемы явилось сохранение покоя анастомозированной трахеи путем создания иммобилизации шейного отдела позвоночника. Данный метод был воплощен Mulliken и Grillo в виде предложенной ими фиксации головы в грудном приведении с помощью шва [4].



Рисунок 3. Эпителизация линии анастомоза на 8-е ПОС
Figure 3. Epithelialization of the anastomosis line, POD 8

При соблюдении указанных выше положений в работе Г.П. Этерия продемонстрировано, что заживление трахеального анастомоза происходит в течение 10–20 суток. Полная эпителизация линии анастомоза наступает через 1 мес., многоядный мерцательный эпителий появляется через 3–4 мес., а кровеносная и лимфатическая системы восстанавливаются через 5–6 мес. [12]. Результаты нашего исследования подтверждают данные выводы.

Предложенные ранее фиксирующие устройства, которые бы выступали альтернативой шву Mulliken — Grillo, не получили распространения [14].

Несмотря на широкое применение, данный способ фиксации имеет ряд недостатков: болевой синдром, выраженный дискомфорт ввиду вынужденного положения головы, наличие косметического дефекта. В редких случаях отмечены спинальные осложнения, появление которых невозможно спрогнозировать до выполнения фиксации, особенно с учетом того, что во время фиксации пациент находится в состоянии релаксации. Повреждения спинного мозга наступают во время чрезмерного или резкого приведения головы и клинически манифестируют недостаточностью мозгового кровообращения: головной болью, головокружением, расстройством походки и речи [6].

К. Hoetzenecker и W. Klepetko в 2018 г. представили исследование, где пациентам после различных по протяженности резекций трахеи не выполняли фиксацию шейного отдела позвоночника, объясняя это достаточно широкой мобилизацией гортани и трахеи, что позволяло фактически исключить натяжение в зоне анастомоза. После операции иммобилизацию головы в положении гиперфлексии осуществляли при помощи валика [5]. Данный способ фиксации дискуссионен ввиду фактической невозможности полной иммобилизации шеи, что может способствовать развитию несостоятельности шва трахеи, в частности у пациентов с нарушением неврологического статуса и наличием немотивированных движений тела.

Однако с учетом результатов данного исследования, а также отсутствия публикаций, свидетельствующих об увеличении числа несостоятельности трахеального анастомоза при неиспользовании фиксации швом по Mulliken — Grillo, в качестве альтернативного метода иммобилизации нами был использован ортез по типу воротника Шанца. Данный ортез позволяет добиться иммобилизации шейного отдела позвоночника с исключением любого объема движений в данной области, что фактически аналогично использованию шва Mulliken — Grillo, однако имеет ряд преимуществ: отсутствие косметического дефекта, возможность быстрой фиксации и снятия. Немаловажным пунктом выступает возможность оценить риск развития нейроишемического повреждения у пациентов при предвзвешенной фиксации головы в положении гиперфлексии на предоперационном этапе. Несмотря на малый объем выборки, представленной в нашем исследовании, применение ортеза не способствовало формированию несостоятельности трахеального анастомоза, также мы не отметили наличия специфических осложнений, в том числе — неврологического характера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование метода иммобилизации шейного отдела позвоночника ортезом не способствует развитию осложнений со стороны трахеального анастомоза, так же как и не приводит к развитию специфических осложнений его использования. Обладая такими преимуществами, как отсутствие косметического дефекта и возможность быстрой фиксации и снятия, данный метод иммобилизации позволяет создать удовлетворительные условия заживления трахеального анастомоза, что можно рассматривать в качестве альтернативы классическому способу фиксации. Низкий compliance пациента, при котором отсутствует возможность постоянного контроля правильного положения ортеза, может служить основным противопоказанием к его применению. Однако данное утверждение требует дальнейшего изучения ввиду малой выборки проведенного исследования.

Информированное согласие. Информированное согласие пациентов на публикацию своих данных получено.

Statement of informed consent. Written informed consent was obtained from the patients for publication of this case report and accompanying materials.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship data. This work is not funded.

Статья написана к I Евразийскому конгрессу торакальных хирургов, 11–13 декабря 2023 г., Уфа.

This article was prepared for the 1st Eurasian Congress of Thoracic Surgeons, December 11–13, 2023, Ufa.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Broussard B, Mathisen D.J. Tracheal release maneuvers. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 2018;7(2):293–8. DOI: 10.21037/acs.2018.01.14
- 2 Grillo H. *Surgery of the trachea*. London; 2004. 871 p.
- 3 Перельман М.И. *Хирургия трахеи*. М.: Медицина, 1978. 207 с.
- 4 Mulliken J.B., Grillo H.C. The limits of tracheal resection with primary anastomosis: further anatomical studies in man. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1968;55:418–21. PMID: 5642707
- 5 Hoetzenecker K., Klepetko W. Subglottic resections: How I teach it. *Ann Thorac Surg*. 2018;106(1):1–7. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2018.05.001
- 6 Паршин В.Д., Исайкин А.И., Паршин В.В., Горшков К.М., Ногтев П.В., Старостин А.В. и др. Спинальные осложнения после резекции трахеи с формированием анастомоза по поводу рубцового стеноза. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;10:82–7. DOI: 10.17116/hirurgia20171082-87
- 7 Wright C.D., Li S., Geller A.D., Lanutti M., Gaisert H.A., Muniappan A., et al. Postintubation tracheal stenosis: management and results 1993 to 2017. *Ann Thorac Surg*. 2019;108(5):1471–7. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2019.05.050
- 8 Ferreirinha J., Caviezel C., Weder W., Opitz I., Inci I. Postoperative outcome of tracheal resection in benign and malignant tracheal stenosis. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20383. DOI: 10.4414/smww.2020.20383
- 9 Mathisen D.J., Tracheal resection and reconstruction: How I teach it. *Ann Thorac Surg* 2017;103:1043–8. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2016.12.057

- 10 Авилова О.М. Опыт проведения операций на бронхах и медиастинальном сегменте трахеи. *Грудная хирургия*. 1975;1:60–7.
- 11 Вишневецкая Г.А., Паршин В.Д., Паршин В.В., Чернова Е.А. Разобщение трахеопищеводного свища с субтотальной резекцией трахеи по поводу ее стеноза. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2012;16(2):87–9. DOI: 10.21688/1681-3472-2012-2-87-89
- 12 Этерия Г.П. Влияние различных методов сечения и адаптации на формирование межбронхиальных анастомозов. *Экспериментальная хирургия и анестезиология*. 1975;4:38–42.
- 13 Паршин В.Д., Порханов В.А. Хирургия трахеи с атласом оперативной хирургии. *Альди-Принт*; 2010. 479 с.
- 14 Паршин В.Д. О классификации рубцового стеноза трахеи. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;10:5–10. DOI: 10.17116/hirurgia20201015
- 6 Parshin V.D., Isaykin A.I., Parshin V.V., Gorshkov K.M., Nogtev P.V., Starostin A.V., et al. Spinal complications after tracheal resection with anastomosis for cicatricial stenosis. *Khirurgiya*. 2017;10:82–7 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia20171082-87
- 7 Wright C.D., Li S., Geller A.D., Lanutti M., Gaisert H.A., Muniappan A., et al. Postintubation tracheal stenosis: management and results 1993 to 2017. *Ann Thorac Surg*. 2019;108(5):1471–7. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.05.050
- 8 Ferreirinha J., Caviezel C., Weder W., Opitz I., Inci I. Postoperative outcome of tracheal resection in benign and malignant tracheal stenosis. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20383. DOI: 10.4414/sm.w.2020.20383
- 9 Mathisen D.J., Tracheal resection and reconstruction: How i teach it. *Ann Thorac Surg* 2017;103:1043–8. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.12.057
- 10 Avilova O.M. The present day experience of operations on the bronchi and mediastinal segment of the trachea. *Grudnaia khirurgiia*. 1975;1:60–7 (In Russ.).
- 11 Vishnevskaya G.A., Parshin V.D., Parshin V.V., Chernova E.A. Dissociation of tracheoesophageal fistulas with subtotal resection of the trachea for its stenosis. *Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya*. 2012;16(2):87–9 (In Russ.). DOI: 10.21688/1681-3472-2012-2-87-89
- 12 Eteriya G.P. The influence of different methods of bronchial section and adaptation in forming interbronchial anastomoses. *Experimental'naya Hirurgiya i Anestesiologiya*. 1975;4:38–42 (In Russ.).
- 13 Parshin V.D., Porkhanov V.A. Surgery of trachea with atlas of operative surgery. *Al'di-Print*; 2010. 479 p. (In Russ.).
- 14 Parshin V.D. Classification of cicatricial tracheal stenosis. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2020;10:5–10 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia20201015

REFERENCES

- 1 Broussard V., Mathisen D.J. Tracheal release maneuvers. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 2018;7(2):293–8. DOI: 10.21037/acs.2018.01.14
- 2 Grillo H. *Surgery of the trachea*. London, 2004. 871 p.
- 3 Perel'man M.I. *Trachea surgery*. Moscow: Meditsina; 1978. 207 p. (in Russ.).
- 4 Mulliken J.B., Grillo H.C. The limits of tracheal resection with primary anastomosis: further anatomical studies in man. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1968;55:418–21. PMID: 5642707
- 5 Hoetzenecker K., Klepetko W. Subglottic resections: How i teach it. *Ann Thorac Surg*. 2018;106(1):1–7. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.05.001

Превентивная эзофагомиобронхопластика — надежный способ профилактики несостоятельности культи бронха и развития бронхоплеврального свища при пульмонэктомии по поводу рака легкого

Сулиманов Рушан Абдулхакович — д.м.н., профессор, кафедра госпитальной хирургии, *orcid* 0000-0003-4345-286X

Спасский Евгений Сергеевич — аспирант, кафедра госпитальной хирургии, *orcid* 0000-0002-9537-1271

Сулиманов Рамиль Рушанович — к.м.н., доцент, кафедра госпитальной хирургии, *orcid* 0000-0002-4173-0435

Шестакова Елена Юрьевна — аспирант, кафедра госпитальной хирургии, *orcid* 0009-0005-2737-4541

Р.А. Сулиманов, Е.С. Спасский, Р.Р. Сулиманов, Е.Ю. Шестакова*

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, Россия, Великий Новгород

* **Контакты:** Сулиманов Рушан Абдулхакович, e-mail: sulimanov@mail.ru

Аннотация

Введение. На сегодня несостоятельность швов культи бронха после пульмонэктомии колеблется от 1 до 20 %, а летальность — от 20 до 75 %. За последние десятилетия предлагаются и совершенствуются различные способы превентивной бронхопластики, которые направлены на снижение частоты развития несостоятельности культи бронха и бронхоплевральных свищей. Однако ни один из существующих способов не демонстрирует однозначного преимущества, доказывающего свою эффективность так, чтобы его можно было предложить как «золотой стандарт» для предупреждения несостоятельности швов культи бронха при пульмонэктомии. Преимущество нашего способа заключается в том, что нет никакой необходимости дополнительной мобилизации тканей с неконтролируемым нарушением кровообращения самого «биологического лоскута». **Цель.** Оценить результаты и эффективность применения превентивной эзофагомиобронхопластики при использовании метода в клинической практике. **Материалы и методы.** Разработан и внедрен в клиническую практику отделения торакальной хирургии шов «превентивной эзофагомиобронхопластики» культи бронха после пульмонэктомии по поводу рака легкого. Проведен статистический анализ развития осложнений в виде несостоятельности культи бронха, а также бронхоплевральных свищей до и после внедрения превентивной эзофагомиобронхопластики. **Результаты и обсуждение.** На основании ретроспективного анализа 224 клинических наблюдений мы можем констатировать, что вероятность развития таких осложнений после пульмонэктомии, как несостоятельность культи бронха, развитие бронхиальных свищей, при применении превентивной эзофагомиобронхопластики равна нулю. А вероятность развития эмпиемы плевры, которая ведет за собой увеличение койко-дня, применение дополнительных методов исследования, дорогостоящих препаратов, а также непосредственно несет угрозу жизни пациента, не превышает 1,3 %. **Заключение.** С началом применения (в 2015 году) новой методики формирования культи бронха удалось снизить показатель осложнений в виде несостоятельности культи бронха с 10,5 до 0 %.

Ключевые слова: несостоятельность культи бронха, пульмонэктомия, эзофагомиобронхопластика, рак легкого, послеоперационные осложнения

Для цитирования: Сулиманов Р.А., Спасский Е.С., Сулиманов Р.Р., Шестакова Е.Ю. Превентивная эзофагомиобронхопластика — надежный способ профилактики несостоятельности культи бронха и развития бронхоплеврального свища при пульмонэктомии по поводу рака легкого. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(4):298–303. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-3>

Preventive Esophagomyobronchoplasty as a Reliable Prophylaxis of Bronchial Stump Failure and Bronchopleural Fistula after Pneumonectomy in Lung Cancer

Rushan A. Sulimanov*, Evgeny S. Spassky, Ramil R. Sulimanov, Elena Y. Shestakova

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russian Federation

* **Correspondence to:** Rushan A. Sulimanov, e-mail: sulimanov@mail.ru

Abstract

Introduction. At present, bronchial stump failure after pneumonectomy ranges from 1% to 20%, and mortality — from 20 to 75%. In past decades, various methods of preventive bronchoplasty have been introduced and improved in order to reduce the incidence of the bronchial stump failure and bronchopleural fistula. However, the existing methods fail to prove their predominant effectiveness to be suggested as a “gold standard” for prevention of the bronchial stump failure during pneumonectomy. A method introduced by the authors enables an additional tissue mobilization with uncontrolled circulatory disturbance of the “biological flap” to be avoided. **Aim.** To evaluate the results and effectiveness of preventive esophagomyobronchoplasty in clinical practice. **Materials and methods.** The suture of “preventive esophagomyobronchoplasty” of the bronchial stump after pneumonectomy in lung cancer was developed and introduced into the clinical practice of the Thoracic Surgery Unit. The study involves a statistical analysis of bronchial stump failures as well as bronchopleural fistulas before and after the introduction of preventive esophagomyobronchoplasty. **Results and discussion.** A retrospective analysis of 224 clinical observations proves a zero probability of such complications after pneumonectomy as bronchial stump failure and bronchial fistula in case of preventive esophagomyobronchoplasty. The incidence of pleural empyema does not exceed 1.3%. Notably, pleural empyema implies longer duration of stay, additional examination, expensive drugs, as well as direct threatening life of a patient. **Conclusion.** Since 2015, when the new method of bronchial stump formation has been introduced into clinical practice, the rate of complications in the form of bronchial stump failure was reduced from 10.5% to 0%.

Keywords: bronchial stump failure, pneumonectomy, esophagomyobronchoplasty, lung cancer, postoperative complications

For citation: Sulimanov R.A., Spassky E.S., Sulimanov R.R., Shestakova E.Y. Preventive esophagomyobronchoplasty as a reliable prophylaxis of bronchial stump failure and bronchopleural fistula after pneumonectomy in lung cancer. *Creative surgery and oncology.* 2023;13(4):298–303. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-3>

Rushan A. Sulimanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Hospital Surgery, orcid 0000-0003-4345-286X

Evgeny S. Spassky — Post-graduate Student, Department of Hospital Surgery, orcid 0000-0002-9537-1271

Ramil R. Sulimanov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Hospital Surgery, orcid 0000-0002-4173-0435

Elena Y. Shestakova — Post-graduate Student, Department of Hospital Surgery, orcid 0009-0005-2737-4541

ВВЕДЕНИЕ

На сегодня, несмотря на существующее многообразие методик зашивания культи бронха после пульмонэктомии, ее несостоятельность колеблется от 1 до 20%, а летальность — от 20 до 75%. Отмечены различия в частоте развития бронхоплевральной фистулы в зависимости от способа обработки культи бронха. Одни авторы демонстрируют преимущества механического шва перед ручным с частотой развития бронхоплеврального свища — 1 и 4% соответственно [1–3].

За последние десятилетия развиваются методики превентивной бронхопластики, которые направлены на снижение частоты развития несостоятельности культи бронха и бронхоплевральных свищей [4–6].

Среди предложенных методик профилактики несостоятельности культи бронха при пульмонэктомии можно отметить следующие.

Методика Д. А. Чичеватова в виде превентивной диафрагмопластики культи правого главного бронха. Результаты подобных оперативных вмешательств следующие: только у 3 (2,6%) из 114 пациентов возник бронхиальный свищ, еще у 5 (4,4%) больных эндоскопически зафиксирована несостоятельность культи бронха, тем не менее ни у одного из них бронхиальный свищ не сформировался [7, 8].

А. Х. Трахтенберг отмечает, что применение методики ручной обработки бронхов, разработанной в МНИОИ

им. П. А. Герцена, при пульмонэктомии и резекции легкого позволяет снизить частоту развития послеоперационных бронхоплевральных осложнений с 7,9 до 1,8%, по данным Р. А. Гагуа с 15,2 до 2,3% [9, 10]. В своей работе П. К. Яблонский и соавторы описали результаты применения оментопластики, при которой несостоятельность культи правого главного бронха без применения оментопластики выявлена у 17 (17,7%) больных, а с применением оментопластики — у 4 (5,3%). Летальных исходов с применением оментопластики и развитием несостоятельности не было [11].

Г. Ц. Дамбаев и соавторы высказали идею способа закрытия культи бронха имплантатами на основе никелида титана (TiNi). Частота осложнений данного метода — 4,2% [12].

М. И. Давыдов, В. А. Нормантович, Д. Г. Доляр используют надсечение в середине хрящевого полукольца до подслизистой, погружение в просвет культи бронха мембранозной части с формированием дубликатуры, прошивание стенок культи бронха с захватом дубликатуры мембранозной части. Частота осложнений — 6%. Необходимо сказать, что многие клиницисты (В. В. Лищенко, С. Н. Шнитко, В. А. Тарасов) использовали в практике пластику культи бронха лоскутом перикарда. Частота осложнений — 2,8–4,7%.

Каждый из методов доказывает свою эффективность в клинической практике, однако ни один из них не демонстрирует однозначное преимущество при оценке частоты возникновения несостоятельности культи бронха и развития бронхоплеврального свища.

Цель исследования. Оценить результаты и эффективность применения превентивной эзофагомиобронхопластики при использовании метода в клинической практике. Провести анализ частоты развития несостоятельности культи бронха при различных способах обработки культи, а также анализ результатов хирургического лечения пациентов после пульмонэктомии с использованием способа превентивной эзофагомиобронхопластики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Описание предложенной нами методики предупреждения несостоятельности культи бронха

Используется шовный материал викрил 2/0. Соответственно уровню культи бронха выбирается уровень пищевода для последующей пластики (рис. 1). Накладываем отдельные узловые швы (рис. 2): на мышечной стенке пищевода, расстояние между вкол и выкол иглы составляет от 7 до 10 мм. В последующем — вкол в мембранозной части бронха и выкол в его хрящевой части. Расстояние между соседними лигатурами равняется приблизительно 3 мм. В последующем узлы затягиваем (рис. 3) (патент № 2617882 от 28.04.2017 г.) [13].

Данный способ используется в клинической практике торакального отделения ГОБУЗ НОКБ с 2015 года и за 7,5 года применен во время оперативного вмешательства у 224 пациентов с хирургической патологией

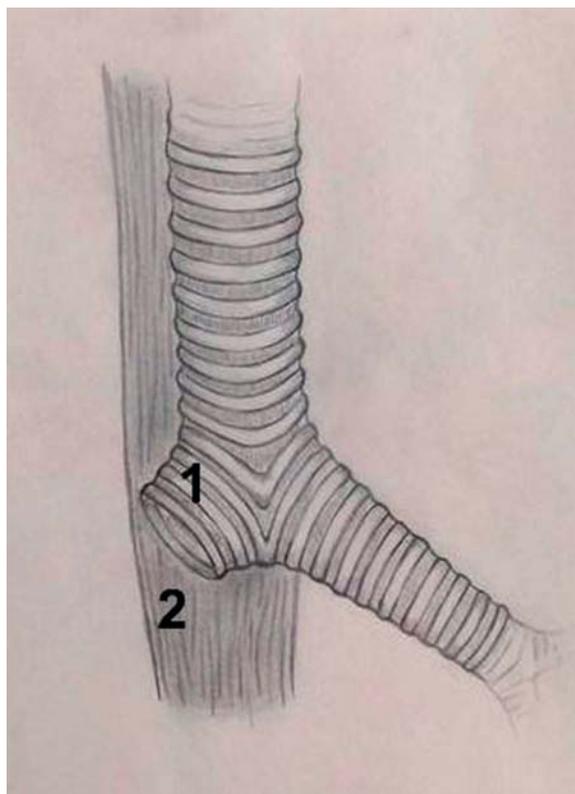


Рисунок 1. Соотношение уровней расположения культи бронха и передней стенки пищевода: 1 — культя бронха, 2 — пищевод
Figure 1. Bronchial stump and anterior esophageal wall location levels: 1 — bronchial stump, 2 — esophagus

легких. До 2015 года применялись традиционные методики формирования культи бронха.

Приводим анализ эффективности превентивной эзофагомиобронхопластики на основе данных более чем за 7 лет работы. Всего рассмотрено 173 случая пульмонэктомии с использованием традиционных методик за 2010–2014 годы и 224 случая пульмонэктомии за 2015 — июнь 2023 г. с использованием предложенной нами методики.

Несостоятельность культи бронха с развитием осложнений за период 2010–2014 гг. была на уровне 10,5% (табл. 1).

Осложнение в виде бронхоплеврального свища констатировалось преимущественно на 5–8-е сутки, эмпиема плевры выявлялась, по статистическим данным, на 10–12-е сутки. В 90% случаев оба осложнения развивались одновременно у одного больного. Отмечался также переход эмпиемы плевры в хроническую форму при повторном поступлении больных через 2–3 месяца. При исследовании выявлялась контаминация пораженной плевральной полости внутрибольничными штаммами. Подкожная эмфизема как главный признак несостоятельности определялась у всех больных с развившейся несостоятельностью культи бронха. С момента использования запатентованного способа удалось снизить показатель осложнений в виде несостоятельности швов культи бронха до 0%, а эмпиемы плевры — до 1,3% (табл. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование основано на ретроспективном анализе 224 клинических наблюдений после пульмонэктомии с использованием способа превентивной эзофагомиобронхопластики по Р. А. Сулиманову [13].

Присутствие на сегодня множества способов обработки культи бронха при пульмонэктомии, с одной стороны, и невозможность добиться гарантированного результата, связанного с несостоятельностью швов культи бронха, — с другой и в то же время при сформировавшейся несостоятельности и/или бронхоплевральном свище использование биологического материала (различные участки мышечной ткани, сальник, перикард и т. д.) способствуют в большинстве наблюдений герметичности культи бронха, поэтому в последнее время специалисты все больше внимания уделяют превентивным мерам бронхопластики [14, 15].

По самой природе пищевод, непосредственно расположенный в зоне главных бронхов, как орган, имеющий двуслойную мышечную стенку толщиной около 0,3 см, с великолепным кровоснабжением из сосудов грудного отдела аорты и уникальными внутриорганными анастомозами, как ни один из существующих биологических материалов подходит для использования его мышечной стенки с целью превентивной миобронхопластики для предупреждения несостоятельности швов культи бронха при пульмонэктомии.

Преимущество нашего способа заключается в том, что нет никакой необходимости дополнительной мобилизации тканей с неконтролируемым нарушением кровообращения самого «биологического лоскута».

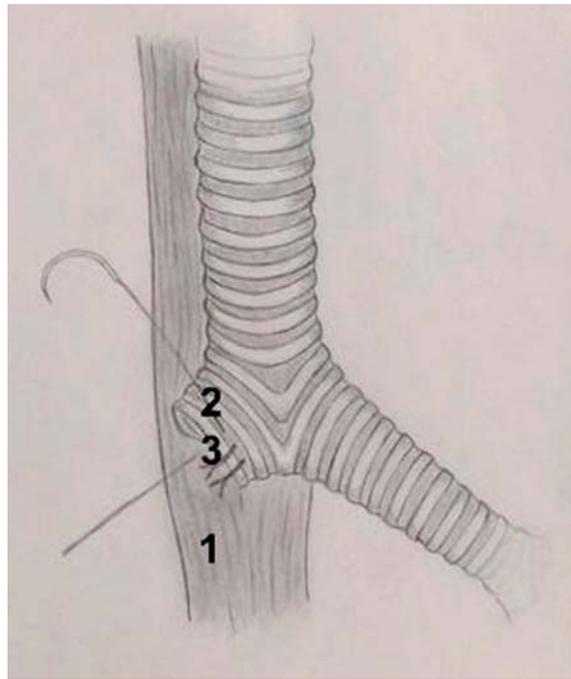


Рисунок 2. Техника превентивной эзофагомиобронхопластики: 1 — мышечная стенка пищевода, 2 — хрящевая часть бронха, 3 — мембранозная часть бронха

Figure 2. Method of preventive esophagomyobronchoplasty: 1 — muscular wall of esophagus, 2 — cartilaginous part of bronchus, 3 — membranous part of bronchus

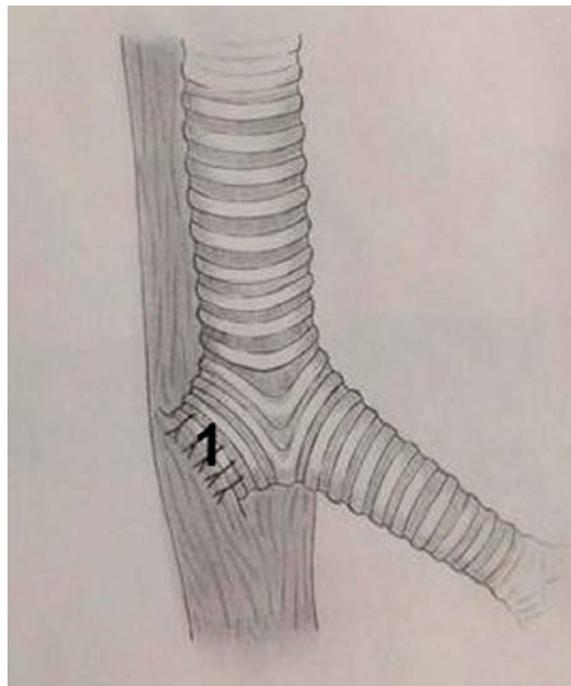


Рисунок 3. Окончательный вид способа превентивной эзофагомиобронхопластики: 1 — узловые одиночные швы с «подхватыванием» мышечной стенки пищевода и закрытием культи главного бронха в виде «капюшона»

Figure 3. Final view of preventive esophagomyobronchoplasty: 1 — single knotted sutures with “picking up” the muscular wall of the esophagus and “hood” closing the stump of the main bronchus

Год	Пол прооперированных больных		Возраст прооперированных больных				Сторона проведения оперативного вмешательства	
	мужчины	женщины	20–35	35–50	50–65	65–80	справа	слева
2010	39 (91,8%)	2 (8,2%)	1 (4,1%)	2 (8,2%)	36 (79,5%)	2 (8,2%)	25 (61%)	16 (39%)
2011	31 (96,8%)	1 (3,2%)	0	3 (9,6%)	19 (59,15%)	10 (31,25%)	13 (41,6%)	19 (58,4%)
2012	32 (96,7%)	1 (3,3%)	0	0	28 (84,8%)	5 (15,2%)	18 (54,5%)	15 (45,5%)
2013	26 (89,7%)	3 (10,3%)	0	0	21 (72,4%)	8 (27,6%)	20 (69%)	9 (31%)
2014	33 (86,8%)	5 (13,2%)	0	2 (5,2%)	29 (76,3%)	7 (18,5%)	19 (50%)	19 (50%)
2015	53 (94,6%)	1 (5,4%)	0	2 (3,7%)	33 (61,1%)	19 (35,2%)	22 (40,7%)	32 (59,3%)
2016	22 (62,9%)	13 (37,1%)	0	14 (40%)	21 (69%)	0	21 (60%)	14 (40%)
2017	20 (69%)	9 (31%)	0	9 (31%)	14 (48,3%)	6 (20,7%)	17 (58,6%)	12 (41,4%)
2018	30 (88,2%)	4 (11,8%)	0	4 (11,8%)	23 (67,6%)	7 (20,6%)	20 (58,8%)	14 (41,2%)
2019	19 (59,4%)	13 (40,6%)	0	10 (31,25%)	17 (53,1%)	5 (15,65%)	23 (71,9%)	9 (28,1%)
2020	15 (93,75%)	1 (6,25%)	0	4 (25%)	7 (43,75%)	5 (31,25%)	9 (56,25%)	7 (43,75%)
2021	5 (100%)	0	0	0	4 (80%)	1 (20%)	4 (80%)	1 (20%)
2022	10 (83%)	2 (17%)	0	0	10 (83%)	2 (17%)	9 (75%)	3 (25%)
06.2023	6 (86%)	1 (14%)	0	0	4 (57%)	3 (43%)	6 (86%)	1 (14%)

Таблица 1. Распределение числа прооперированных больных в зависимости от пола, возраста и стороны проведения оперативного вмешательства
Table 1. Distribution of the patients after surgery depending on sex, age and side of the surgical intervention

Год	Количество операций	Осложнения после пульмонэктомии		Сторона развития осложнений	
		бронхоплевральный свищ	эмпиема плевры	справа	слева
2010	41	5 (12,2%)	6 (14,6%)	6 (100%)	0
2011	32	3 (9,3%)	3 (9,3%)	0	3 (100%)
2012	33	3 (9,1%)	4 (12,1%)	3 (75%)	1 (25%)
2013	29	4 (13,8%)	5 (17,2%)	3 (60%)	2 (40%)
2014	38	3 (7,9%)	6 (15,8%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)
2015	54	0	1 (1,8%)	1 (100%)	0
2016	35	0	0	-	-
2017	29	0	0	-	-
2018	34	0	1 (2,9%)	1 (100%)	0
2019	32	0	1 (3,1%)	1 (100%)	0
2020	16	0	0	-	-
2021	5	0	0	-	-
2022	12	0	0	-	-
06.2023	7	0	0	-	-

Таблица 2. Частота развития осложнений в виде бронхоплеврального свища и эмпиемы остаточной плевральной полости после проведенных пульмонэктомий
Table 2. Incidence of complications in the form of bronchopleural fistula and empyema of the residual pleural space after pneumonectomies

При анализе полученных данных мы выявили, что при использовании нового способа зашивания культи бронха осложнений в виде несостоятельности швов культи бронха, бронхоплеврального свища не было ни в одном наблюдении. При рентгенологическом исследовании с контрастированием пищевода в раннем и позднем послеоперационных периодах осложнений в виде нарушения прохождения контраста, затеков контрастного вещества за контур пищевода либо формирования бронхопищеводного свища не выявлено. Клинических проявлений в виде симптомов дисфагии у пациентов не было. В раннем послеоперационном периоде у семерых пациентов отмечалось появление подкожной эмфиземы мягких тканей грудной стенки, которая без дополнительного вмешательства купировалась самостоятельно в течение 2–3 суток.

Таким образом, после внедрения способа превентивной эзофагомиобронхопластики можно отметить снижение частоты развития осложнений после пульмонэктомии в виде несостоятельности культи бронха, развития бронхиальных свищей и эмпиемы плевры и, как следствие, летальности от этих осложнений до 0% в 2015 — июне 2023 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование демонстрирует высокую эффективность разработанной методики превентивной эзофагомиобронхопластики, которая в разы снижает процент развития несостоятельности культи бронха. Метод является технически более удобным для хирурга, позволяет избегать дополнительных операционных доступов и мобилизаций. На сегодня позволил

добиться полного отсутствия такого грозного осложнения при пульмонэктомии, как несостоятельность культи бронха с формированием бронхоплеврального свища, и, как следствие, снижения летальности от этих осложнений до 0%. Следовательно, мы можем констатировать возможность и необходимость внедрения способа превентивной эзофагомиобронхопластики в практическую деятельность других клиник для достижения более высоких результатов хирургического лечения больных с различными формами рака легких.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship data. This work is not funded.

Статья написана к I Евразийскому конгрессу торакальных хирургов, 11–13 декабря 2023 г., Уфа.
This article was prepared for the 1st Eurasian Congress of Thoracic Surgeons, December 11–13, 2023, Ufa.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Аскарин А.А., Тер-Ованесов М. Д. Несостоятельность швов культи бронха в хирургии рака легкого. *Хирургия*. 2014;9:33–6.
- 2 Clark J.M., Cooke D.T., Brown L.M. Management of complications after lung resection: prolonged air leak and bronchopleural fistula. *Thorac Surg Clin*. 2020;30(3):347–58. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2020.04.008
- 3 Бармин В.В., Пикин О.В., Рябов А.Б., Амირалиев А.М. Методы закрытия культи бронха после анатомических резекций легких. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2018;7(4):58–63. DOI: 10.17116/onkolog20187458
- 4 Khaïtan P.G. Incidence of bronchopleural fistula after pneumonectomy in an era of revolution. *J Thorac Dis*. 2023;15(2):226–8. DOI: 10.21037/jtd-22-1545
- 5 Peng Z., Mei J., Liu C., Guo C., Gonzalez M., Bölükbas S., et al. Risk factors and outcomes of bronchopleural fistula after bronchoplasty in patients with non-small cell lung cancer: a retrospective multivariate analysis. *Transl Lung Cancer Res*. 2022;11(5):744–56. DOI: 10.21037/tlcr-22-272
- 6 Порханов В.А., Жихарев В.А., Вушуев А.С., Зима В.С., Корячкин В.А., Иванова М.П. Ранний предиктор несостоятельности бронхиального шва после пневмэктомии. *Хирургия*. 2023;10:71–7. DOI: 10.17116/hirurgia202310171
- 7 Чичеватов Д.А. Диафрагмальный и сальниковый лоскуты в грудной хирургии. Санкт-Петербург, 2013. 144 с.
- 8 Синев Е.Н., Чичеватов Д.А. Бронхопластические лобэктомии с максимальной резекцией бронхиального ствола. *Поволжский онкологический вестник*. 2015;1:31–6.
- 9 Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Рак легкого. Атлас. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 656 с.
- 10 Гагуа Р.О., Кебадзе А.Н., Кучава В.О. Факторы, влияющие на нарушение герметизма культи бронха, при хирургическом лечении рака легкого. *Советская медицина*. 1990;9:48–51.
- 11 Яблонский П.К., Мосин И.В., Сангинов А.Б., Мосина Н.В., Чаусов А.В. Оментопластика как метод профилактики и лечения несостоятельности культи правого главного бронха и трахеобронхиального (трахеотрахеального) анастомоза. *Вестник Авиценны*. 2014;2(59):25–9. DOI: 10.25005/2074-0581-2014-16-2-25-29
- 12 Дамбаев Г.Ц., Нагайцев А.А., Гидалевич В.Я., Аникеев С.Г., Ходоренко В.Н., Скиданенко В.В. Сравнительная оценка эффективности формирования культи бронха с использованием шруновидного имплантата из никелида титана и лавсановой нити. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2022;25(2(81)):15–24. DOI: 10.52581/1814-1471/81/02
- 13 Сулиманов Р.А., Зюрина Ю.В., Сулиманов Р.Р., Бондаренко С.В., Спасский Е.С. Способ предупреждения несостоятельности культи бронха после пульмонэктомии: патент 2617882 С1. Российская Федерация от 28.04.2017.
- 14 Сулиманов Р.А., Сулиманов Р.Р., Спасский Е.С., Фёдорова Т.В., Холодова М.А. Превентивная эзофагомиобронхопластика как способ предупреждения несостоятельности культи бронха при пульмонэктомии по поводу рака легкого. *Казанский медицинский журнал*. 2021;102(6):940–5. DOI: 10.17816/KMJ2021-940
- 15 Shaprynskiy Y., Shaprynskiy V.O., Hussein M.B., Vorovskiy O.O., Karyi Y.V. Results of preventive methods of occurrence cervical anastomotic complications in esophagoplasty. *Wiad Lek*. 2022;75(2):383–6. PMID: 35307663

REFERENCES

- 1 Aksarin A.A., Ter-Ovanesov M.D. Bronchus sutures failure in lung cancer surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2014;9:33–36 (In Russ.).
- 2 Clark J.M., Cooke D.T., Brown L.M. Management of complications after lung resection: prolonged air leak and bronchopleural fistula. *Thorac Surg Clin*. 2020;30(3):347–58. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2020.04.008
- 3 Barmin V.V., Pikin O.V., Ryabov A.B., Amiraliev A.M. Bronchial stump closure techniques after anatomic lung resections. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2018;7(4):58–63 (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20187458
- 4 Khaïtan P.G. Incidence of bronchopleural fistula after pneumonectomy in an era of revolution. *J Thorac Dis*. 2023;15(2):226–8. DOI: 10.21037/jtd-22-1545
- 5 Peng Z., Mei J., Liu C., Guo C., Gonzalez M., Bölükbas S., et al. Risk factors and outcomes of bronchopleural fistula after bronchoplasty in patients with non-small cell lung cancer: a retrospective multivariate analysis. *Transl Lung Cancer Res*. 2022;11(5):744–56. DOI: 10.21037/tlcr-22-272
- 6 Porkhanov V.A., Zhikharev V.A., Bushuev A.S., Zima V.S., Koryachkin V.A., Ivanova M.P. Early predictor of bronchial suture failure after pneumonectomy. *Khirurgiya (Mosk)*. 2023;10:71–7 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202310171
- 7 Chichevatov D.A. Diaphragmatic and omental flaps in thoracic surgery. *Sankt-Peterburg*; 2013. 144 p. (In Russ.).
- 8 Sinev E.N., Chichevatov D.A. Bronchoplastic lobectomies with maximum resection of the bronchial trunk. *Povolzhskiy onkologicheskiy vestnik*. 2015;1:31–6 (In Russ.).
- 9 Trahtenberg A.H., Chissov V.I. Lung cancer. *Atlas. Moscow: GJEOTAR-Media*; 2009. 656 p. (In Russ.).
- 10 Gagua R.O., Kebabdzhe A.N., Kuchava V.O. Factors affecting air tightness of the bronchial stump in surgical treatment of lung cancer. *Sovetskaya medicina*. 1990;9:48–51 (In Russ.).
- 11 Yablonskiy P.K., Mosin I.V., Sanginov A.B., Mosina N.V., Chausov A.V. Omentoplasty as a method for prevention and treatment of failure of the right main bronchial stump and trachea-bronchial (trachea-tracheal) anastomosis. *Avicenna Bulletin*. 2014;(2(59)):25–9. DOI: 10.25005/2074-0581-2014-16-2-25-29
- 12 Dambayev G.T.S., Nagaitsev A.A., Gidalevich V.Y.A., Anikeev S.G., Khodorenko V.N., Skidanenko V.V. Comparative evaluation of the effectiveness of bronchial stump formation using titanium nickelide and lavsan thread implant. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2022;25(2(81)):15–24. DOI: 10.52581/1814-1471/81/02
- 13 Sulimanov R.A., Zjurina Ju.V., Sulimanov R.R., Bondarenko S.V., Spasskiy E.S. Closure of the bronchial stump following lobectomy or pneumonectomy: Russian Federation patent 2617882 C1. 2017 Apr 28 (In Russ.).
- 14 Sulimanov R.A., Sulimanov R.R., Spasskiy E.S., Fedorova T.V., Kholodova M.A. Preventive esophagomyobronchoplasty as a method to prevent the failure of the bronchial stump in pneumonectomy for lung cancer. *Kazan Medical Journal*. 2021;102(6):940–5 (In Russ.). DOI: 10.17816/KMJ2021-940
- 15 Shaprynskiy Y., Shaprynskiy V.O., Hussein M.B., Vorovskiy O.O., Karyi Y.V. Results of preventive methods of occurrence cervical anastomotic complications in esophagoplasty. *Wiad Lek*. 2022;75(2):383–6. PMID: 35307663

Маршрутизация и логистика больных туберкулезом легких при отборе на хирургическое лечение в Республике Башкортостан

Сабирова Адиля Радиковна — ординатор, кафедра фтизиатрии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0002-4201-4537

Шарипов Рауль Ахнафович — к.м.н., доцент, кафедра фтизиатрии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0002-7720-4832

Тукфатуллин Равиль Кашфиевич — к.м.н., доцент, кафедра фтизиатрии с курсом ИДПО, orcid.org/0009-0003-4100-6839

Азаматова Мининур Миниахметовна — организационно-методический отдел

А.Р. Сабирова^{1*}, Р.А. Шарипов¹, Р.К. Тукфатуллин¹, М.М. Азаматова²

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Сабирова Адиля Радиковна, e-mail: adilyasabirova@mail.ru

Аннотация

Введение. Хирургический метод является неотъемлемой частью при лечении туберкулеза легких. Оптимизация маршрутизации пациентов с туберкулезом легких на хирургическое лечение является важным аспектом повышения эффективности лечения туберкулеза. Целью данной работы является анализ маршрутизации больных туберкулезом легких на хирургическое лечение в Республике Башкортостан. **Материалы и методы.** В работе приведена структура государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер» (ГБУЗ РКПТД), описана маршрутизация пациентов, которой следует противотуберкулезная служба Республики Башкортостан, обозначена значительная роль телемедицинских технологий в оказании специализированной медицинской помощи больным туберкулезом легких. Также представлены количественные данные и структура оперативных вмешательств, проведенных в туберкулезном легочно-хирургическом отделении ГБУЗ РКПТД. **Результаты и обсуждение.** Проведенный анализ показал, что противотуберкулезная служба Республики Башкортостан функционирует в соответствии с нормативными документами Российской Федерации, что позволяет обеспечить наиболее полный охват больных туберкулезом легких, нуждающихся в лечении у торакального хирурга. **Заключение.** Своевременная маршрутизация таких пациентов в туберкулезное легочно-хирургическое отделение позволяет эффективно осуществлять лечебный процесс, проводить дифференциальную диагностику и осуществлять абациллирование пациентов, что, в свою очередь, ведет к снижению распространения туберкулеза в регионе.

Ключевые слова: туберкулез легких, планирование здравоохранения, территориальные службы здравоохранения, логистические модели, маршрутизация, торакальная хирургия

Для цитирования: Сабирова А.Р., Шарипов Р.А., Тукфатуллин Р.К., Азаматова М.М. Маршрутизация и логистика больных туберкулезом легких при отборе на хирургическое лечение в Республике Башкортостан. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(4):304–310. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-4>

Routing and Logistics of Pulmonary Tuberculosis Patients During Selection for Surgical Treatment in the Republic of Bashkortostan

Adilya R. Sabirova^{1*}, Raul A. Sharipov¹, Ravil K. Tukfatullin¹, Mininur M. Azamatova²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Republican Clinical Tuberculosis Dispensary, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Adilya R. Sabirova, e-mail: adilyasabirova@mail.ru

Abstract

Introduction. Surgical intervention is recognized as an integral part of pulmonary tuberculosis treatment. Optimal routing of pulmonary tuberculosis patients to surgical treatment essentially improves the effectiveness of tuberculosis treatment. The paper is aimed at analyzing the routing of pulmonary tuberculosis patients to surgical treatment in the Republic of Bashkortostan. **Materials and methods.** The paper presents the structure of Republican Clinical Tuberculosis Dispensary, describes the routing of patients followed by the TB Service of the Republic of Bashkortostan, indicates a significant role of telehealth technologies in providing specialized medical care for patients with pulmonary tuberculosis. In addition, the paper introduces the quantitative data and structure of surgical interventions performed in the TB Surgery Unit of the Republican Clinical Tuberculosis Dispensary. **Results and discussion.** According to the conducted analysis, the TB Service of the Republic of Bashkortostan complies with the regulatory documents of the Russian Federation, thus ensuring the most complete coverage of pulmonary tuberculosis patients in need of thoracic surgery. **Conclusion.** Timely routing of patients to a TB surgery unit enables effective treatment, differential diagnosis, and abacillation of patients to be provided, thereby reducing the spread of tuberculosis in the region.

Keywords: pulmonary tuberculosis, health planning, community health service, logistic models, routing, thoracic surgery

For citation: Sabirova A.R., Sharipov R.A., Tukfatullin R.K., Azamatova M.M. Routing and logistics of pulmonary tuberculosis patients during selection for surgical treatment in the Republic of Bashkortostan. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(4):304–310. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-4>

Adilya R. Sabirova — Resident, Department of Phthysiology with a Course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-4201-4537

Raul A. Sharipov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Phthysiology with a Course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-7720-4832

Ravil K. Tukfatullin — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Phthysiology with a Course of Advanced Professional Education, orcid.org/0009-0003-4100-6839

Mininur M. Azamatova — Organizational and Methodological Unit

ВВЕДЕНИЕ

В период снижения заболеваемости туберкулезом легких в РФ актуальны вопросы повышения эффективности лечения [1–3]. В данный момент обозначены проблемы, которые осложняют выполнение программы по ликвидации туберкулеза, — это сочетанная патология ВИЧ-инфекции и туберкулеза, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, рецидивы туберкулеза. Хирургическое лечение туберкулеза часто является необходимым в комплексном подходе к лечению [4–7].

Длительная химиотерапия часто оказывается недостаточной для излечения, и необходимо своевременно применять хирургические методы лечения [4]

Особые надежды в настоящее время возлагают на хирургию как на метод, способствующий радикальному устранению основного очага инфекции и облегчению задач терапии при лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) [8]. Современный уровень

хирургии, анестезиологии и интенсивной терапии позволяет расширить объем необходимой хирургической помощи как этапа в многокомпонентном процессе преемственности лечения больных туберкулезом. Наиболее значимой задачей планового хирургического лечения туберкулеза легких является удаление необратимых морфологических (преимущественно деструктивных) изменений легочной ткани.

Хирургическое лечение является компонентом комплексного лечения туберкулеза. Вопрос о возможности и сроках проведения хирургического вмешательства решается ВК с участием врача — торакального хирурга и врача-фтизиатра до начала и в период химиотерапии [9].

Таким образом, цель данного исследования заключается в том, чтобы добиться своевременного направления больных туберкулезом легких на хирургическое лечение в Республике Башкортостан путем оптимизации маршрутизации пациентов в специализированное легочно-хирургическое отделение.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

Противотуберкулезные кабинеты при ГБУЗ РБ ЦРБ

51 кабинет

Туберкулезное отделение при ГБУЗ РБ РКШБ

45 коек

ГБУЗ Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер -1650 коек

г.Уфа, ул. Сагита Агиша, д.4 – 206
г.Уфа, пр. Октября, д.155 – 514
г.Уфа, ул. Пируны, д.100/1

Филиалы:

Белорецкий филиал – 58 коек
Бирский филиал – 78 коек
Ишимбайский филиал – 78 коек
Кумертауский филиал – 78 коек
Нефтекамский филиал – 73 коек
Октябрьский филиал – 63 коек
Приютовский филиал – 88 коек
Салаватский филиал – 58 коек
Сибайский филиал – 158 коек
Стерлитамакский – 198 коек

ГАУЗ РБ Детский противотуберкулезный санаторий «Толпар» 600 коек:

подразделения:

- Отделение «Алкино» - 250 коек
- Центральный филиал, г.Уфа - 125 коек
- Бирский филиал - 125 коек
- Октябрьский филиал - 50 коек
- Туймазинский филиал - 50 коек

Главное Управление Федеральной службы исполнения наказаний России по РБ

317 коек

Федеральные туберкулезные санатории

Шафраново – 320 коек
Им. Аксакова – 160 коек
«Глуховская» – 210 коек

Дошкольные учреждения санаторного типа в системе образования

Санаторные школы-интернаты (2) – 282 мест
Санаторные детские дошкольные учреждения (3) – 148 мест

Рисунок 1. Структура противотуберкулезной службы Республики Башкортостан
Figure 1. Structure of the TB Service in the Republic of Bashkortostan

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Республике Башкортостан на 01.01.2023 оказание помощи пациентам с туберкулезом осуществляется в учреждениях противотуберкулезной службы, которая имеет следующую структуру (рис. 1):

ГБУЗ РКПТД — 1650 коек, включая 10 филиалов;
 туберкулезное отделение при ГБУЗ РБ РКПТД — 45 коек;

противотуберкулезные кабинеты при ГБУЗ РБ ЦРБ — 51 кабинет;

Главное управление Федеральной службы исполнения наказаний России по РБ — 317 коек;

ГАУЗ РБ «Детский противотуберкулезный санаторий «Толпар» — 600 коек;

федеральные туберкулезные санатории: Шафраново — 320 коек, им. Аксакова — 160 коек, «Глуховская» — 210 коек;

дошкольные учреждения санаторного типа в системе образования: санаторные школы-интернаты (2) — 282 места, санаторные детские дошкольные учреждения (3) — 148 мест.

На рисунке 2 представлена карта филиалов противотуберкулезной службы Республики Башкортостан.

Хирургическое лечение в Республике Башкортостан осуществляется в г. Уфа в туберкулезном легочно-хирургическом отделении ГБУЗ РКПТД. Это единственное отделение в регионе, где осуществляются легочные хирургические операции больным туберкулезом. Консультируют больных в отделении, а также в сложных случаях с сотрудниками кафедры фтизиатрии с курсом Института дополнительного профессионального образования Башкирского государственного медицинского университета. Профиль работы отделения: оперативное лечение больных всеми формами туберкулеза легких, дифференциальная диагностика туберкулеза и других заболеваний органов дыхания, требующая инвазивных вмешательств. Около 15–17% коек отделения заняты больными с гнойными осложнениями туберкулеза легких, которые нуждаются в длительном стационарном лечении [10].

Маршрутизация и логистика пациентов с туберкулезом, нуждающихся в хирургическом лечении, в Республике Башкортостан представлена на рисунке 3. На практике больные туберкулезом направляются на хирургическое лечение следующим образом.

Если пациента с подозрением на туберкулез выявляет врач поликлиники общей лечебной сети (рис. 3), он обязан провести пациенту диагностический минимум и направить его к участковому фтизиатру. Тот, в свою очередь осуществляет диагностические мероприятия в полном объеме и направляет документацию пациента на центральную врачебную контрольную комиссию (ЦВКК). Также пациент получает обязательную консультацию хирурга в течение 30 дней. Комиссия устанавливает окончательный диагноз, выбирает режим химиотерапии, в соответствии с которым пациент получает лечение в течение 2–3 месяцев, но не менее 2 месяцев. Далее проводятся повторные рентгенологические и другие исследования в случае необходимости. При отсутствии

положительной динамики пациент направляется на консультацию к торакальному хирургу, который определяет наличие показаний на хирургическое лечение. Консультация осуществляется в том числе и с применением современных технологий — телемедицинская консультация в Республиканской медицинской информационно-аналитической системе (РМИАС). В случае необходимости оперативного вмешательства пациент переводится в торакально-легочное отделение ГБУЗ РКПТД, где проводится плановая операция, после которой пациент в течение нескольких месяцев продолжает получать химиотерапию либо в терапевтическом отделении, либо амбулаторно, но не менее 6 месяцев в случае множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), преширокой лекарственной устойчивости (преШЛУ), широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ). Все это время пациент находится на диспансерном учете [11].

1. Карта размещения противотуберкулезной службы Республики Башкортостан

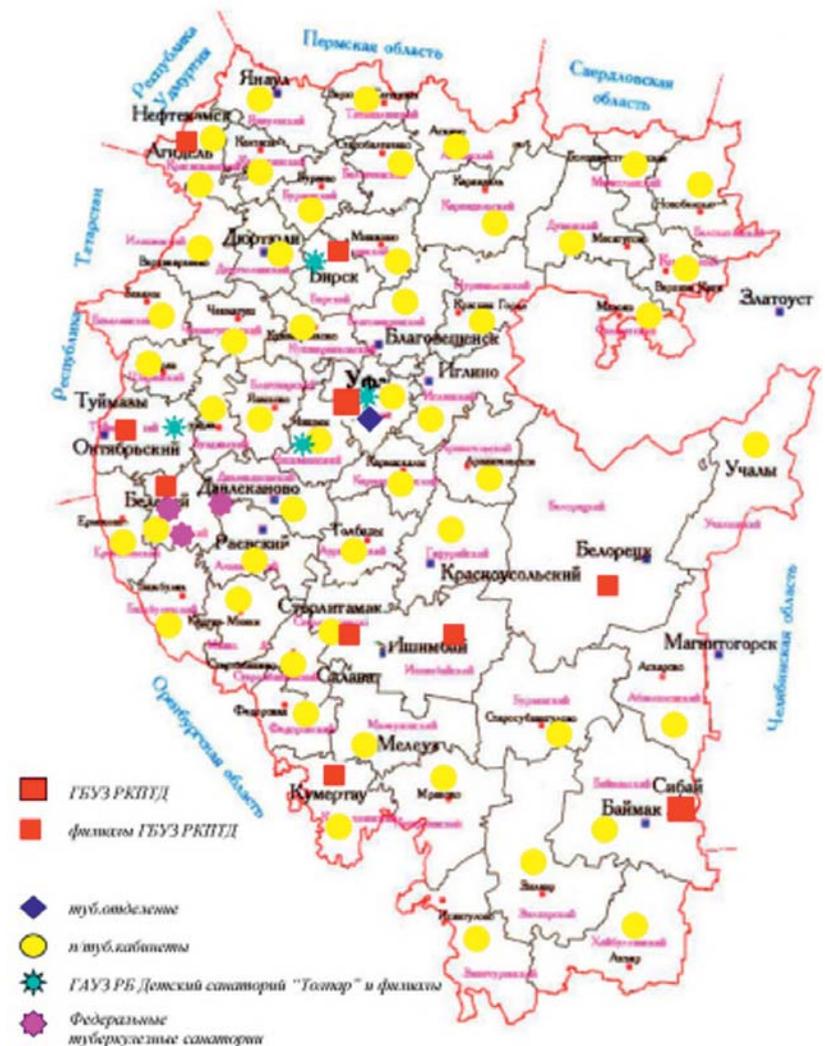


Рисунок 2. Карта размещения филиалов противотуберкулезной службы Республики Башкортостан
 Figure 2. Map of TB services of the Republic of Bashkortostan

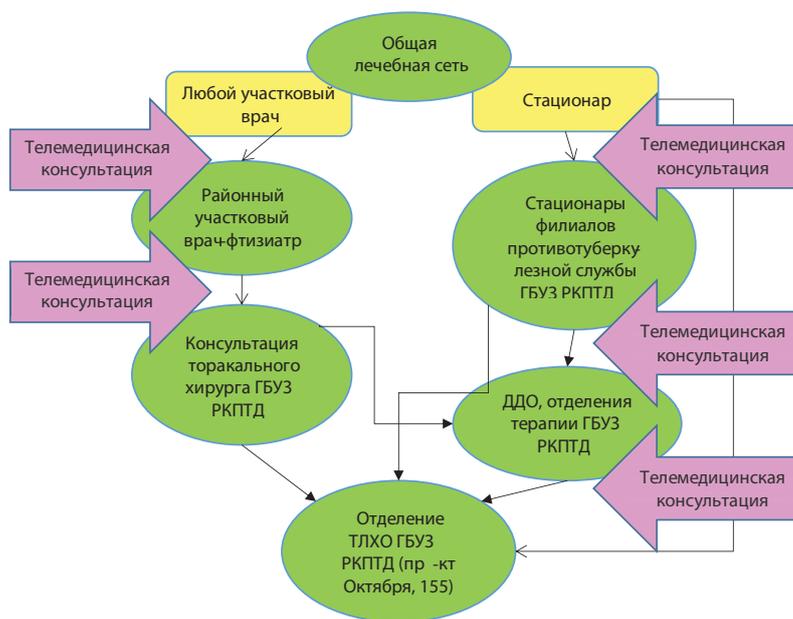


Рисунок 3. Маршрутизация и логистика пациентов с туберкулезом, нуждающихся в хирургическом лечении, из филиалов противотуберкулезной службы Республики Башкортостан
Figure 3. Routing and logistics of tuberculosis patients in need of surgical treatment from TB services of the Republic of Bashkortostan

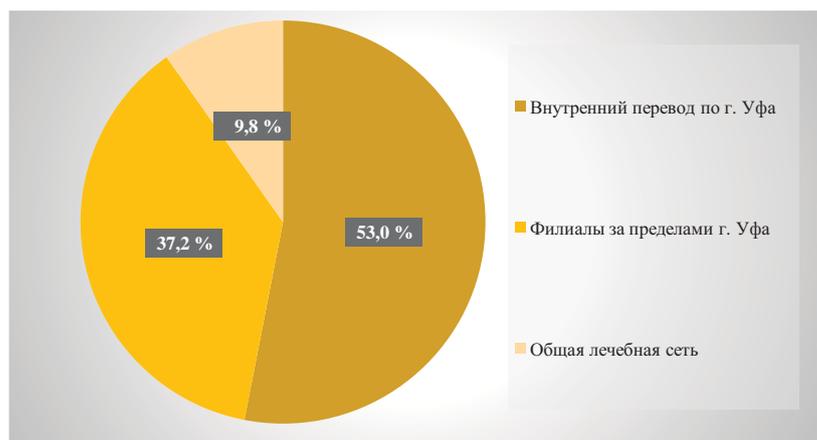


Рисунок 4. Структура больных туберкулезом, поступивших на хирургическое лечение в туберкулезное легочно-хирургическое отделение ГБУЗ РКПТД г. Уфа
Figure 4. Structure of tuberculosis patients admitted for surgical treatment in the Tuberculosis Surgery Unit, Republican Clinical Tuberculosis Dispensary, Ufa

Пациент также может быть выявлен в стационаре общей лечебной сети. В таком случае перевод осуществляется:

- в диагностическое отделение;
- в терапевтическое отделение.

Перевод в данные отделения производится, если пациент: а) не нуждается в экстренной помощи, б) не нуждается в неотложной помощи. Проводятся все необходимые исследования, дифференциальная диагностика, обоснование диагноза, там же больной получает лечение в течение не менее двух месяцев, после чего повторно консультируется торакальным хирургом. В этом случае операция также проводится планоно [12].

При наличии экстренных или неотложных показаний пациент, больной туберкулезом или с подозрением на туберкулез, направляется в туберкулезное легочно-хирургическое отделение ГБУЗ РКПТД из любого медицинского учреждения Республики Башкортостан. Также направляются больные, нуждающиеся в верификации диагноза «туберкулез» при невозможности подтверждения диагноза другими способами [13, 14].

В исследовании маршрутизации и логистики больных туберкулезом, нуждающихся в оперативном лечении, использованы данные работы туберкулезного легочно-хирургического отделения (ТЛХО) в г. Уфа ГБУЗ РКПТД за 2022 год. Отделение развернуто на 75 коек. В течение 2022 года в г. Уфа Республики Башкортостан была выполнена 401 операция, среди которых:

- плеврэктомия — 15,
- плевропульмонэктомия и пульмонэктомия — 3,
- лобэктомия — 21,
- билобэктомия — 1,
- комбинированная резекция — 4,
- экономная резекция — 89,
- диагностическая торакотомия с биопсией — 46,
- реторакотомия — 5,
- торакопластика — 19,
- торакоцентез — 59,
- клапанная бронхоблокация — 56,
- видеоторакокопия — 41,
- видеоассистированная торакокопия — 14,
- прочие — 28.

При этом биопсия при диагностической торакотомии в количестве 46 операций помогла верифицировать диагноз туберкулеза в 5 случаях, в 41 случае гистологическое исследование не подтвердило диагноз.

С использованием Республиканской медицинской информационно-аналитической системы были собраны данные о том, из каких учреждений или отделений ГБУЗ РКПТД поступали больные туберкулезом, нуждающиеся в хирургическом лечении, в туберкулезное легочно-хирургическое отделение ГБУЗ РКПТД за 2022 год. Исследование проводилось ретроспективно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с рисунком 4 мы видим, что на хирургическое лечение в туберкулезное легочно-хирургическое отделение ГБУЗ РКПТД г. Уфа больные туберкулезом поступают как из филиалов противотуберкулезной службы, так и из ЦРБ.

На основании рисунка 4 видно, что наибольшее количество больных туберкулезом направляется из филиалов противотуберкулезной службы Республики Башкортостан: 53 и 37%. Таким образом можно сделать вывод, что прежде чем больной туберкулезом направляется в туберкулезное легочно-хирургическое отделение ГБУЗ РКПТД, он предварительно находится на лечении в амбулаторных или терапевтических отделениях противотуберкулезной службы Республики Башкортостан. При этом только 10% направляются на хирургическое лечение непосредственно сразу из учреждений общей лечебной сети.

Структуру выполненных операций можно представить в виде следующей диаграммы (рис. 5).

Среди операций за 2022 год в ГБУЗ РКПТД наибольшее количество было выполнено по поводу экономной резекции легких.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Противотуберкулезная служба Республики Башкортостан выполняет все нормативные акты, регулирующие оказание помощи больным туберкулезом, нуждающимся в хирургическом лечении. При отборе больных туберкулезом на хирургическое лечение мы руководствуемся клиническими рекомендациями Национальной Ассоциации торакальных хирургов РФ [12]. Разработанная нами схема маршрутизации больных туберкулезом легких позволяет нам обеспечить больший охват пациентов, которым показано хирургическое лечение, что, в свою очередь, способствует более раннему хирургическому абациллированию пациентов с открытыми формами лекарственно устойчивого туберкулеза [8]. Своевременное направление пациентов в легочно-хирургическое отделение ГБУЗ РКПТД помогает вовремя проводить дифференциальную диагностику и верификацию пациентов с синдромом круглой тени и диссеминированным поражением легких неясного генеза. При проведении отбора больных на хирургическое лечение большую роль играет использование телемедицинской консультации, проведение которой возможно на всех уровнях оказания медицинской помощи в Республике Башкортостан.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship data. This work is not funded.

Статья написана к I Евразийскому конгрессу торакальных хирургов, 11–13 декабря 2023 г., Уфа. This article was prepared for the 1st Eurasian Congress of Thoracic Surgeons, December 11–13, 2023, Ufa.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Цыбикова Э.Б. Неудачи в лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2011;88(5):217–8.
- 2 Рогожкин П.В., Колсанов А.В., Бородулина Е.А. Хирургическое лечение больных туберкулезом легких в XXI веке. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;6:104–8. DOI: 10.17116/hirurgia2020061104
- 3 Зинченко Ю.С., Басанцова Н.Ю., Старшинова А.Я., Умутбаева Г.Б., Чурилов Л.П. Туберкулез сегодня: основные направления исследований по профилактике, диагностике и лечению. *Российские биомедицинские исследования*. 2018;4:24–34.
- 4 Yablonskii P.K., Kudriashov G.G., Avetisyan A.O. Surgical resection in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Thorac Surg Clin*. 2019;29(1):37–46. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2018.09.003
- 5 Кудряшов Г.Г., Васильев И.В., Ушков А.Д., Аветисян А.О., Шепичев Е.В., Денисова Н.В. и др. Непосредственные результаты миниинвазивных лобэктомий при локализованном одностороннем туберкулезе легких: сравнение робот-

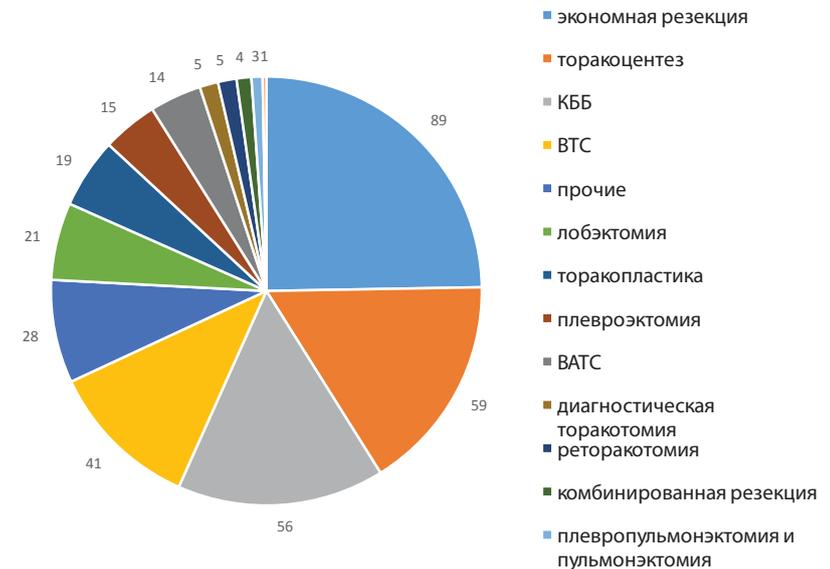


Рисунок 5. Структура выполненных операций за 2022 год в ГБУЗ РКПТД г. Уфа
Примечание: КББ — клапанная бронхоблокация, ВТС — видеоторакоскопия, VATS — видеоассистированная торакоэктомия.

Figure 5. Structure of surgeries performed for 2022 in Republican Clinical Tuberculosis Dispensary, Ufa

- ассистированного и видеоторакоскопического доступа. *Медицинский Альянс*. 2018;1:51–9.
- 6 Губкина М.Ф., Петракова И.Ю., Багиров М.А., Юхименко Н.В., Хохлова Ю.Ю., Стерликова С.С. Дифференцированные подходы к выбору срока оперативного лечения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей в период роста туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(7):14–21. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-7-14-21
 - 7 Порханов В.А. Развитие торакальной хирургии в Российской Федерации за последние 20 лет. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017;21(3S):69–78. DOI: 10.21688/1681-3472-2017-3S-69-78
 - 8 Ворончихин Т.А., Аветисян А.О., Васильев И.В., Кудряшов Г.Г., Яблонский П.К. Результаты комплексного лечения ограниченного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких. *Медицинский Альянс*. 2018;3:56–64.
 - 9 Сабиров Ш.Ю., Нематов О.Н., Маюсупов Ш.Э., Рискиев А.А., Рахманов Ш.А., Насритдинов Б.И. и др. Хирургическое лечение туберкулеза легких и плевры с лекарственной устойчивостью возбудителя. *Молодой ученый*. 2018;(10-1):50–2.
 - 10 Рогожкин П.В., Бородулина Е.А. Радикальная резекция в лечении туберкулеза легких. *Наука и инновации в медицине*. 2017;2(6):56–9.
 - 11 Баласанянц Г.С., Божков И.А., Шитов Ю.Н. Организация амбулаторного лечения больных туберкулезом. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2023;2:486–503. DOI: 10.24412/2312-2935-2023-2-486-504
 - 12 Ассоциация торакальных хирургов России. *Клинические рекомендации по применению хирургических методов в лечении туберкулеза легких*. СПб., 2014.
 - 13 Рогожкин П.В., Бородулина Е.А. Отдаленные результаты лечения больных туберкулезом легких, перенесших радикальную резекцию легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(3):24–28. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-24-28
 - 14 Рейхруд М.В., Краснов Д.В., Авдиенко К.А., Грищенко Н.Г., Скворцов Д.А., Кононенко В.Г. Отдаленные результаты резекционных и коллапсохирургических вмешательств при туберкулезе легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(12):34–40. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-12-34-40

REFERENCES

- 1 Tsybikova E.B. Treatment failure of newly diagnosed patients with destructive pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011;88(5):217–8 (In Russ.).

- 2 Rogozhkin P.V., Kolsanov A.V., Borodulina E.A. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova. 2020;6:104–8 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia2020061104
- 3 Zinchenko Yu.S., Basantsova N.Y., Starshinova A.Y., Umutbaeva G.B., Churilov L.P. Tuberculosis today: the main trends of research on prevention, diagnosis and treatment. Russian Biomedical Research. 2018;4:24–34 (In Russ.).
- 4 Yablonskii P.K., Kudriashov G.G., Avetisyan A.O. Surgical resection in the treatment of pulmonary tuberculosis. Thorac Surg Clin. 2019;29(1):37–46. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2018.09.003
- 5 Kudryashov G., Vasilev I., Ushkov A., Avetisyan A., Shepichev E., Denisova N., et al. Immediate results of minimally invasive lobectomy for localized single-sided pulmonary tuberculosis: comparison of robot-assisted and video-assisted approaches. MedAlliance. 2018;1:51–9 (In Russ.).
- 6 Gubkina M.F., Petrakova I.Yu., Bagirov M.A., Yukhimenko N.V., Khokhlova Yu.Yu., Sterlikova S.S. Differentiated approaches to the choice of timing of surgical treatment for intrathoracic lymph node tuberculosis in children during increasing incidence of multiple drug resistant tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases. 2022;100(7):14–21 (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-7-14-21
- 7 Porkhanov V.A. 20-year history of thoracic surgery in russian federation. Circulation pathology and cardiac surgery. 2017;21(3S):69–78. DOI: 10.21688/1681-3472-2017-3S-69-78
- 8 Voronchihin T., Avetisyan A., Vasilev I., Kudryashov G., Yablonskiy P. Results of complex treatment of limited fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis. MedAlliance. 2018;3:56–64 (In Russ.).
- 9 Sabirov S.Yu., Nematov O.N., Mayusupov Sh.E., Riskiev A.A., Rakhmanov Sh.A., Nasritdinov B.L., et al. Surgical treatment for pulmonary and pleural tuberculosis with drug-resistant pathogens. Molodoj uchenyj. 2018;(10-1):50–2 (In Russ.).
- 10 Rogozhkin P.V., Borodulina E.A. Radical lung resection in treatment of pulmonary tuberculosis. Science and Innovations in Medicine. 2017;2(6):56–9 (In Russ.).
- 11 Balasanyants G.S., Bozhkov I.A., Shitov Yu.N. Organization of outpatient treatment of patients with tuberculosis. Current problems of health care and medical statistics. 2023;2:486–503. DOI: 10.24412/2312-2935-2023-2-486-504
- 12 Clinical guidelines for the use of surgical methods in the treatment of pulmonary tuberculosis. Association of Thoracic Surgeons of Russia. Saint Petersburg; 2014.
- 13 Rogozhkin P.V., Borodulina E.A. The postponed treatment outcomes in pulmonary tuberculosis patients after radical pulmonary resection. Tuberculosis and Lung Diseases. 2018;96(3):24–8 (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-24-28
- 14 Reykhrud M.V., Krasnov D.V., Avdienko K.A., Grischenko N.G., Skvortsov D.A., Kononenko V.G. Postpones outcomes of resection and collapse surgical interventions for pulmonary tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases. 2018;96(12):34–40 (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-12-34-40

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-311-319>



Технология «орган-на-чипе» в урологии

А.Г. Вардилян^{1,2,*}, С.В. Пятницкая^{1,3}, В.А. Солнцев³, Б.И. Шамсов¹, В.Н. Павлов^{1,2}

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Институт урологии и клинической онкологии Башкирского государственного медицинского университета, Республика Башкортостан, Уфа

³ Институт фундаментальной медицины Башкирского государственного медицинского университета, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Вардилян Андраник Гарегиневич, e-mail: a@urologufa.ru

Аннотация

Органы-на-чипе (ОНЧ) — это микрожидкостные устройства, используемые для создания биомиметических систем физиологических органов. Система содержит инженерные или естественные миниатюрные ткани, выращенные внутри микрофлюидных чипов. Технология ОНЧ дает возможность воспроизводить многочисленные патологии человека, так как классические модели животных не всегда адекватно предсказывают терапевтическую реакцию у людей. Данная технология может быть промежуточным звеном в системе исследования «животное — человек». Более того, в исследованиях рака ОНЧ имитируют трехмерную иерархическую сложность опухолей *in vivo* и имитируют микроокружение опухоли, являясь практичным экономически и эффективным решением для исследования роста опухоли и скрининга противораковых препаратов. ОНЧ представляют собой компактные и простые в использовании микрофизиологические функциональные единицы, которые имитируют физические и биологические процессы в организме человека. Это расширяет возможность доклинических исследований, таких как моделирование заболеваний или даже разработка диагностических устройств. В связи с этим целью настоящей работы является обзор научной литературы в области микрофлюидных устройств, предназначенных для применения в урологии и онкоурологии.

Ключевые слова: орган-на-чипе, опухоль-на-чипе, полимерные микрофлюидные устройства, почка-на-чипе, мочевого пузырь-на-чипе, простата-на-чипе, тестирование препаратов

Для цитирования: Вардилян А.Г., Пятницкая С.В., Солнцев В.А., Шамсов Б.И., Павлов В.Н. Технология «орган-на-чипе» в урологии. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(4):311–319. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-311-319>

Вардилян Андраник Гарегиневич — аспирант, кафедра урологии с курсом ИДПО, лаборатория стволовых клеток, orcid.org/0009-0009-9735-780X

Пятницкая Светлана Викторовна — с.н.с., лаборатория клеточных культур, кафедра внутренних болезней, orcid.org/0000-0002-4317-8146

Солнцев Вадим Алексеевич — м.н.с., лаборатория клеточных культур

Шамсов Бедил Исупович — аспирант, кафедра урологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0003-3065-8711

Павлов Валентин Николаевич — д.м.н., профессор, академик РАН, кафедра урологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0003-2125-4897

Organ-on-a-chip Technology in Urology

Andranik G. Vardikian —
Postgraduate Student,
Department of Urology with
a Course of Advanced Profes-
sional Education, Stem Cells
Laboratory, orcid.org/0009-0009-9735-780X

Svetlana V. Piatnitskaia —
Senior Research Assistant,
Cell Culture Laboratory, Depart-
ment of Internal Diseases, orcid.org/0000-0002-4317-8146

Vadim A. Solntsev — Medical
Research Assistant, Cell Culture
Laboratory

Bedil I. Shamsov — Post-
graduate Student, Department
of Urology with a Course of
Advanced Professional Educa-
tion, orcid.org/0000-0003-3065-8711

Valentin N. Pavlov — Dr. Sci.
(Med.), Prof., Academician of
the Russian Academy of Sci-
ences, Department of Urology
with a Course of Advanced
Professional Education, orcid.org/0000-0003-2125-4897

Andranik G. Vardikian^{1,2,}, Svetlana V. Piatnitskaia^{1,3}, Vadim A. Solntsev³, Bedil I. Shamsov¹, Valentin N. Pavlov^{1,2}*

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Institute of Urology and Clinical Oncology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

³ Institute of Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Andranik G. Vardikian, e-mail: a@urologufa.ru

Abstract

Organs-on-chips (OOC) refer to microfluidic devices used to create biomimetic systems of physiological organs. The system contains engineered or natural miniature tissues grown inside microfluidic chips. Organ-on-a-chip technology enables numerous human pathologies to be reproduced, since classical animal models may fail to adequately predict the therapeutic response in humans. This technology can be an intermediate link in the animal-human research system. Moreover, in cancer studies, OOC simulate the three-dimensional hierarchical complexity of tumors in vivo and the tumor microenvironment, being an efficient and cost-effective solution for tumor growth studies and cancer drug screening. Organs-on-chips represent compact and easy-to-use microphysiological functional units simulating physical and biological processes in human body. This extends the possibility of preclinical studies, such as disease modeling or even the development of diagnostic devices. In this regard, the present study is aimed at reviewing the scientific literature in the field of microfluidic devices intended for use in urology and oncology.

Keywords: organ-on-a-chip, tumor-on-a-chip, polymer microfluidic devices, kidney-on-a-chip, bladder-on-a-chip, prostate-on-a-chip, drug testing

For citation: Vardikian A.G., Piatnitskaia S.V., Solntsev V.A., Shamsov B.I., Pavlov V.N. Organ-on-a-chip technology in urology. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(4):311–319. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-311-319>

ВВЕДЕНИЕ

Существует большой интерес к поиску альтернатив испытаниям на животных, поскольку помимо того, что они являются дорогостоящими, трудоемкими и являются не гуманными с этической точки зрения, данные, полученные на животных, часто не позволяют предсказать результаты, полученные в клинических испытаниях на людях [1].

Клеточная и тканевая инженерия прошла путь от двумерных монокультур до сложных трехмерных систем совместного культивирования. Большое внимание уделялось клеточному микроокружению и геометрическому расположению [2]. Принимая во внимание данные задачи, была сконструирована технология «орган-на-чипе». Микроустройства называются чипами, поскольку изначально они были спроектированы с использованием методов микропроизводства, используемых при производстве компьютерных микрочипов [3]. Эта технология позволяет повторять функции на уровне органов и даже на уровне организма. Данная микрожидкостная форма микрофизиологической системы бывает разных размеров и форм, но все они содержат полые каналы, выстланные живыми клетками и тканями, культивируемыми в условиях динамического потока жидкости. Некоторые устройства воссоздают структуры на уровне органов (например, границы между тканями), а также предоставляют соответствующие механические сигналы (например, дыхание и движения, подобные перистальтике), которые необходимы для точного моделирования физиологии органов и болезненных состояний [4]. Путем жидкостного соединения двух или более чипов органов можно создать многоорганные системы человека, которые имитируют физиологию систем органов или даже всего тела. Особый интерес и практическое применение представляет собой создание имитации микроокружения опухоли человека (МОЧ) [5] и доклиническая оценка лекарственных средств [6].

Традиционные тесты *in vivo* на животных моделях являются дорогостоящими и часто не позволяют точно предсказать эффективность и токсичность для человека из-за различных метаболических реакций видов на определенные агенты и вариаций экспрессии некоторых генов, таких как гены цитохрома P450 [7]. Следовательно, различие физиологической среды в организме животных и человека, которое может изменить результаты эффективности лекарств при различных заболеваниях, является основным препятствием для будущего использования испытаний на животных *in vivo* [8]. Что касается исследований рака, в частности, модели животных не воссоздают точное микроокружение опухоли человека и могут демонстрировать различную клеточную биологию и поведение раковой опухоли. Кроме того, этические проблемы принесения в жертву животных являются серьезным препятствием при тестировании многих лекарств на животных [9]. В 2021 году Европейский парламент согласился подавляющим большинством голосов запретить эксперименты на животных, в результате которых в 2017 году

погибло около 12 миллионов животных, что свидетельствует о важности поиска альтернатив биологическим анализам, разработанным с использованием других технологий [10]. Таким образом, потенциал использования технологии ОНЧ имеет перспективы для моделирования патологических состояний, воссоздания имитации микроокружения опухоли, подбора и оценки терапевтического эффекта лекарственных препаратов, в том числе противоопухолевых, что отвечает индивидуальному подходу к пациенту.

В данном обзоре мы осветили область применения технологии «орган-на-чипе» в урологии с точки зрения изучения и моделирования как физиологических, так и патологических процессов мочевыделительной системы.

Структура «орган-на-чипе» — ключевые компоненты

ОНЧ представляет собой микрожидкостное устройство, содержащее сети тончайших микроканалов для направления и манипулирования мельчайшими объемами (от пиколитров до миллилитров) жидкостей, разделенных между собой мембраной, что является каркасом (скаффолдом) для 2D- или 3D-клеточных культур (рис. 1) [11]. Более детально ОНЧ состоит из культуры клеток ткани или органа, которые помещаются на специальной платформе с микроканалами для циркуляции питательных веществ и газов. Данная система создает условия, близкие к естественной среде клеток, что позволяет более точно моделировать функцию органа или ткани.

Благодаря данной технологии возможно дублировать процессы, происходящие в организме, и имитировать физиологическую динамику, наблюдаемую в нативных тканях человека, например физиологический поток, биомеханические движения, транспортировку питательных веществ и доставку лекарств в удобной форме [12]. Данная технология предоставляет платформу с новыми возможностями для исследований в области онкологии. ОНЧ для исследования опухолей должны обеспечивать ряд возможностей: введение фармацевтических препаратов или реагентов в виде жидкостей с таким же динамическим потоком, как и для биологических жидкостей; возможность перфузии этих жидкостей; внедрение других датчиков или устройств для контроля результатов, таких как детекторы для биоанализа [13].

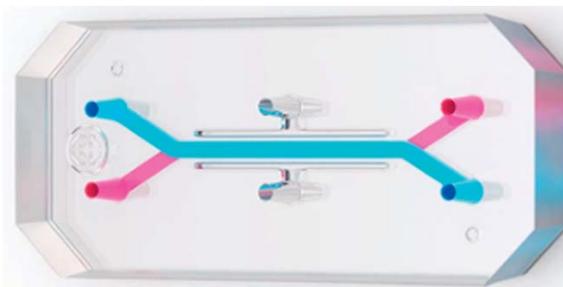


Рисунок 1. Орган-на-чипе
Figure 1. Organ-on-a-chip

Первая микрофлюидная технология была создана в Гарвардском университете, Дональдом Ингбером в 2010 г. — «Легкое-на-чипе», с помощью которого удалось воспроизвести ключевые структурные, функциональные и механические свойства человеческого альвеолярно-капиллярного интерфейса, который является фундаментальной функциональной единицей живого легкого [14]. На настоящий момент опубликованы работы о создании «сердца-на-чипе», «печени-на-чипе» «кишечника-на-чипе», «костного мозга-на-чипе» [15–18].

Технология «орган-на-чипе» нашла свое применение в урологической практике для моделирования опухолей почек, модели мочевого пузыря на чипе для лечения инфекций мочевыводящих путей и моделирования рака мочевого пузыря, модели простаты на чипе для моделирования рака простаты, моделей почек на чипе для определения токсичности лекарственных средств.

Почка

Почечные чипы, выстланные человеческими почечными трубчатыми или гломерулярными клетками, использовались для исследований транспорта лекарств и молекул, реабсорбции и токсичности, а также для моделирования заболеваний (рис. 2) [19]. Например, двухканальный почечный чип, выстланный первичным эпителием проксимальных канальцев, который экспрессирует высокую активность транспортера оттока Р-гликопротеина, воспроизводит специфичную для транспортера токсичность цисплатина, которая наблюдается у пациентов. Подобную модель не удается воспроизвести в статических 2D-культурах или животных моделях [20].

Реабсорбция альбумина и токсичность циклоспорина также были воспроизведены в напечатанном на 3D-принтере почечном чипе, содержащем эпителий проксимальных канальцев человека, помещенный в крошечные цилиндрические структуры, окруженные толстым гелем ЕСМ [21]. Этот подход был расширен за счет печати близко расположенных почечных канальцев и сосудов, выстланных проксимальным эпителием канальцев и почечным эндотелием, в геле, который проявлял активную реабсорбцию через канальцево-сосудистую систему растворенных веществ, сходным с таковым, наблюдаемым *in vivo* [22]. В этой модели была воспроизведена индуцированная гипергликемией дисфункция эндотелиальных клеток, а также ее реверсирование путем введения препарата — ингибитора транспорта глюкозы.

Более того, чип дистальных канальцев почек использовали для изучения патогенеза вызванных вирусом Pseudorabies почечных дисфункций [23]. Вирусная инфекция привела к изменению реабсорбции натрия, нарушению реабсорбционного барьера и изменениям в микрокапиллярах, что может способствовать нарушениям электролитного баланса сыворотки, наблюдаемым у инфицированных вирусом пациентов.

Использование чипа почечного клубочка человека позволило воспроизвести патогенез гипертензивной нефропатии, который связан с повреждением гломерулярного эндотелия [24]. Другой гломерулярный чип, выстланный подоцитами, происходящими из плюрипотентных стволовых клеток человека, взаимодействует с эндотелием клубочков, восстанавливает уровни клиренса с мочой *in vivo* и имитирует токсические эффекты противоракового препарата адриамицина на почечные клетки [25]. Кроме того, почечные эффекты

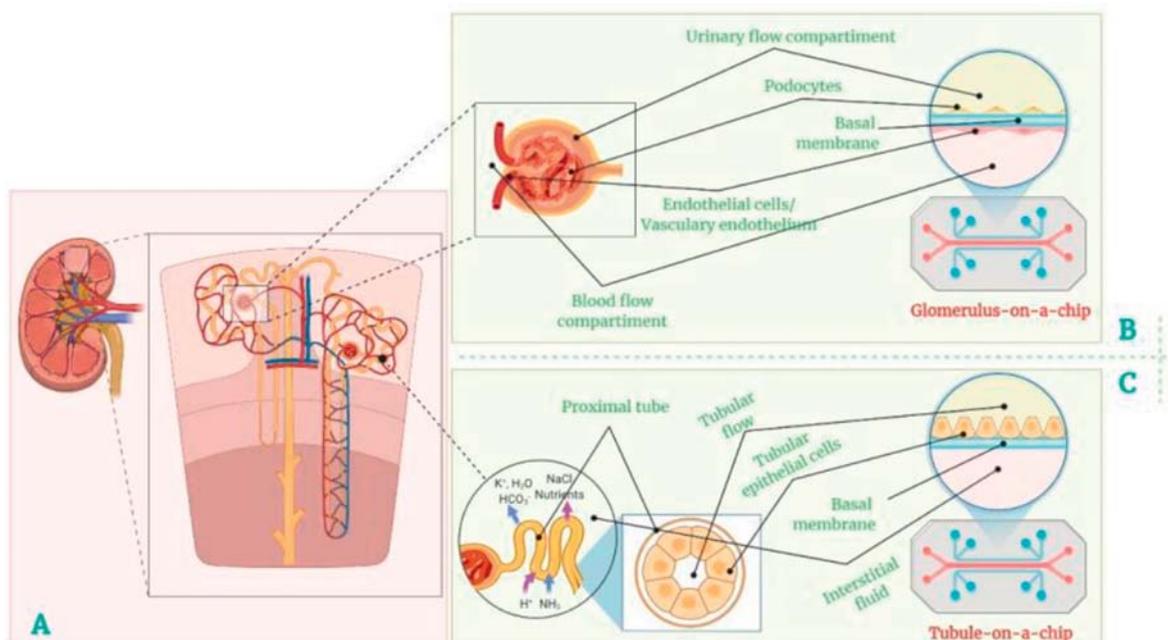


Рисунок 2. Комплекс «почки-на-чипе» для персонализированной медицины: А — почки и нефроны, В — клубочки-на-чипе и С — канальцы-на-чипе [27]

Figure 2. Kidney-on-a-chip complex for personalized medicine: A — kidneys and nephrons, B — glomerulus-on-a-chip, and C — tubule-on-a-chip

аутоиммунного ответа были изучены с использованием чипа почечных клубочков человека [26]. При воздействии сыворотки пациентов, содержащей аутоантитела против подоцитов, в модели чипов развивалась альбуминурия, пропорциональная протеинурии пациентов, и это явление не наблюдалось при использовании сывороток здоровых людей или лиц с первичными дефектами подоцитов.

Простата-на-чипе

Простата является экзокринной железой, которая выделяет питательную и защитную жидкость для сперматозоидов. Она расположена под мочевым пузырем и является частью мужской репродуктивной системы [28]. Рак простаты — наиболее распространенный вид рака, диагностируемый во всем мире у мужчин, характеризуется молекулярными изменениями, вызванными генетическими и эпигенетическими модификациями, ведущими к злокачественной трансформации клеток [29]. Андрогены регулируют развитие простаты и дифференцировку клеток от эмбрионального развития до взрослого, и, таким образом, лучшее понимание ранних взаимодействий между клетками предстательной железы, приводящих к развитию, будет иметь важное значение для раскрытия механизмов, лежащих в основе рака предстательной железы [30, 31]. Было разработано множество исследований в этой области, начиная с обычных 2D-культур и 3D-моделей и заканчивая универсальными предложениями систем простаты-на-чипе. Аналогичным образом, как и для других ранее обсуждавшихся патологий, при раке предстательной железы 2D-культуры клеток не могут обеспечить надлежащую сложность на уровне ткани не только из-за их ограничения одним типом клеток,

но также из-за отсутствия в них важных аспектов МОЧ. Схематическое изображение модели простаты-на-чипе представлено на рисунке 3.

С другой стороны, животные модели, которые демонстрируют сложность на уровне тканей *in vivo*, не могут имитировать анатомию или физиологию человека [31]. Для решения этой проблемы были предложены различные инженерные микрофлюидные устройства для одновременного использования нескольких типов клеточных культур. Цзян и соавт. сообщили о разработке модели предстательной железы человека для лучшего понимания взаимодействия эпителия и стромы, где была продемонстрирована роль андрогенов при дифференцировке эпителиальных клеток в сторону функциональных секреторных клеток. При дополнительном использовании клеток аденокарциномы имитировалась модель рака простаты [32].

Основным преимуществом этого устройства является его способность преодолевать невозможность создания долгосрочных двухмерных статических кокультур этих типов клеток из-за их различных требований к культуральной среде.

Модель инфекции мочевыводящих путей

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одной из наиболее распространенных причин антибиотикотерапии [34]. Бактериальные инфекции обычно вызваны уропатогенной кишечной палочкой (УКП), которая либо свободно плавает в моче и смывается, когда мочевой пузырь опорожняется, либо образует внутриклеточные колонии. Вполне возможно, что бактерии, живущие в клетках, более устойчивы к иммунной системе и антибиотикам. Существует острая необходимость в лучшем понимании патофизиологии

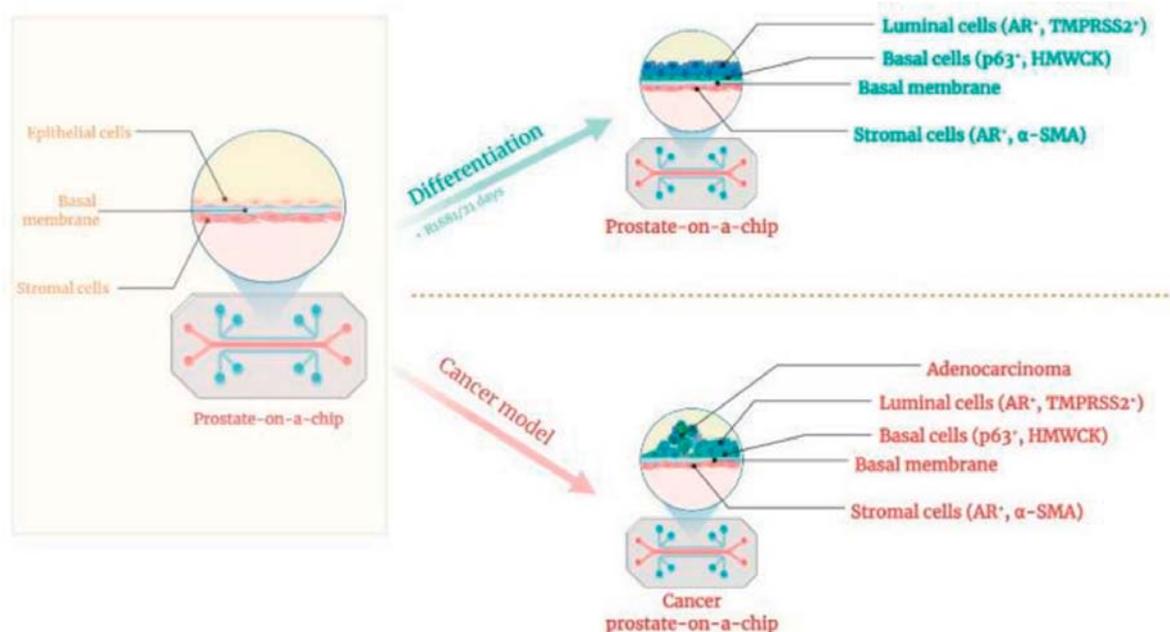


Рисунок 3. Простата-на-чипе [33]

Figure 3. Prostate-on-a-chip [33]

ИМП, особенно ее склонности к рецидивам. Но это трудно изучить на животных моделях вследствие ряда отличий, например, таких: мышинный и человеческий мочевой пузырь отличаются определенными анатомическими особенностями и экспрессией биомаркеров на поверхности эпителия. Существует несколько моделей, имеющих отношение к человеку. Из них большинство моделей ИМП *in vitro* использовали клетки в статической культуре, но ИМП необходимо изучать в контексте уникальных аспектов биофизической среды мочевого пузыря (например, архитектура тканей, моча, поток жидкости и растяжение), то есть в динамической среде [35].

Чтобы изучить вышеописанный процесс, Шарма и соавторы создали «чип мочевого пузыря», который имитирует естественную физиологию (рис. 4). Слой клеток мочевого пузыря находится на дне канала, заполненного разбавленной человеческой мочой с уропатогенными кишечными палочками. После проводилось наблюдение за бактериями и взаимодействием с клетками мочевого пузыря. Затем иммунные клетки из крови человека были добавлены в сосудистый канал под тканью мочевого пузыря, который покрыт эндотелиальными клетками, то есть имитирует кровеносные сосуды. Иммунные клетки быстро преодолевали эндотелиальный барьер, проникнув в ткань мочевого пузыря, и скапливались вокруг мест инфекции. В некоторых случаях они высвобождали содержимое своих клеток, образуя сетчатые ловушки для ловли бактерий. Но эти ловушки не смогли ликвидировать бактерии, живущие внутри клеток мочевого пузыря. Затем антибиотики добавляли в мочу, протекающую по клеткам мочевого пузыря, а также по сосудистому каналу, подобно тому, как лекарства доставлялись в живые ткани человека. Шарма и соавторы обнаружили, что антибиотики действуют на бактерии, находящиеся в клетках мочевого пузыря,

медленнее, чем бактерии, свободно плавающие в моче. Кроме того, они обнаружили, что бактерии, живущие колониями в клетках мочевого пузыря, с большей вероятностью выживут после лечения и продолжают повторно заражать другие части ткани.

Представленный здесь чип мочевого пузыря может способствовать нашему пониманию того, как эти бактериальные инфекции развиваются *in vivo* и насколько эффективны антибиотики при их элиминации. Это может помочь исследователям определить наилучшие стратегии лечения, а также обеспечить платформу для быстрого тестирования новых антибиотиков и других методов лечения [36].

Моделирование рака мочевого пузыря

Рак мочевого пузыря (РМЖ) является наиболее распространенным раком мочевыделительной системы и занимает 10-е место в мире по частоте типа рака и чаще поражает мужчин, чем женщин [38]. На данный момент наиболее интенсивно используемыми доклиническими моделями для исследования РМЖ являются 3D-клеточные культуры *in vitro* (клеточные линии, условно перепрограммированные клеточные культуры) и 3D-органоиды, а также модели мышей, индуцированные канцерогеном, *in vivo*, гено-инженерные модели мышей и ксенотрансплантаты, полученные от пациентов [39]. Тем не менее каждая доклиническая модель имеет уникальные особенности, а также различные недостатки, такие как неспособность имитировать микроархитектуру опухоли, микроокружение и гетерогенность опухоли и отсутствие иммунной системы, что не может облегчить переход между доклиническими моделями и клиниками [40].

С этой точки зрения Лю и соавторы [41] стремились реконструировать микроокружение мочевого пузыря путем совместного культивирования четырех типов клеток в двухслойное микрофлюидное устройство (рис. 5). Изготовленное устройство, подключенное к перфузионному оборудованию, включало четыре косвенно связанные камеры клеточных культур (клетки рака мочевого пузыря, фибробласты, макрофаги, эндотелиальные клетки), каналы внеклеточного матрикса (ВМ) и каналы культуральной среды. Таким образом, используя микрофлюидную технологию, четырем типам клеток было позволено одновременно взаимодействовать через растворимые биологические факторы и метаболиты, которые, как оказалось, диффундировали через звенья канала ВМ между камерами клеточных культур в динамической установке, обеспечиваемой непрерывной перфузией среды. Данная система оказалась хорошей платформой для паттернов подвижности клеток и фенотипического изменения стромальных клеток, а также путем генерации ретикулярных структур на основе клеток рака мочевого пузыря, и открыла перспективу внедрения органов-на-чипе для прецизионной медицины, поскольку опухолевые клетки, обработанные различной клинической неoadъювантной химиотерапией, показали разные реакции на лечение, выявив

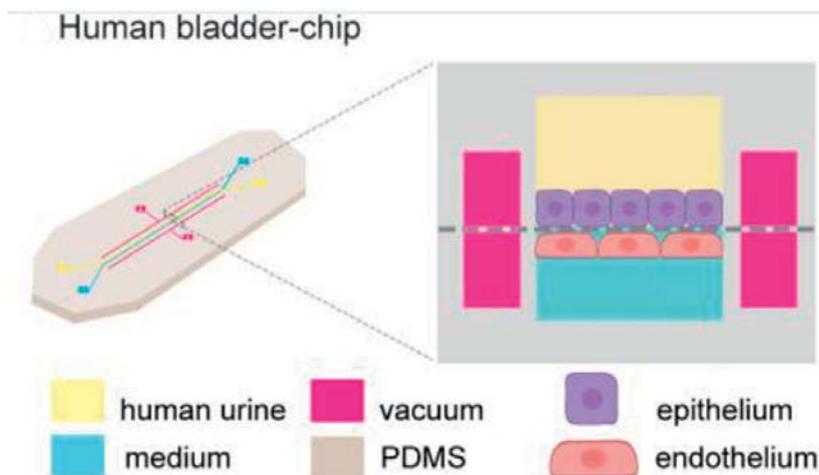


Рисунок 4. Модель «орган-на-чипе» мочевого пузыря: схема чипа мочевого пузыря человека с совместным культивированием линии эпителиальных клеток мочевого пузыря человека (эпителий, сверху) и первичных микрососудистых эндотелиальных клеток мочевого пузыря человека (эндотелиальный, нижний), которые расположены по обе стороны от растяжимой и пористой мембраны [37]
Figure 4. Bladder-on-a-chip model: human bladder chip with co-culture of human bladder epithelial cell line (epithelium, top) and primary human bladder microvascular endothelial cells (endothelial, bottom) located on either side of the stretchable and porous membrane [37]

лекарственную чувствительность опухолевых клеток в этой экспериментальной установке [42].

Преимущества и проблемы органов-на-чипе в урологии

Экспериментальные исследования показали, что микрофлюидная технология «орган-на-чипе» может функционировать для скрининга недавно разработанных противоопухолевых соединений, клеточных и нанотехнологических методов лечения, улучшения условий терапии и оценки эффектов, в том числе побочных, комбинированной терапии *in vivo*, имитируя микроокружение. Микрофлюидная технология обеспечивает перфузию среды для культивирования клеток через тканевые структуры и поддерживает биомеханические стимулы. Более того, во время эксперимента доступ к клеткам или средам для дозирования, отбора проб и анализа низкомолекулярных соединений (антител, гормонов, лекарств и т. д.) дает неоспоримое преимущество перед животными и другими статическими моделями, включая сфероиды и органоидные культуры. ОНЧ обладают превосходством над статическими моделями благодаря контролю условий клеточных культур и фармакокинетике [43].

Определенные преимущества ОНЧ сделали их бесспорной платформой для клинических исследований. Тем не менее клинические испытания требуют времени, и микрофлюидная технология по-прежнему конкурирует с тестированием на животных для прогнозирования клинических ответов. Более того, ОНЧ не считаются такими простыми в обращении, как обычные статические модели. Несмотря на то что они допускают длительные эксперименты и минимальное участие пользователя, техническая надежность остается проблемой, поскольку компактные и сложные микрофлюидные устройства используют несколько параметров, которые одновременно работают для достижения оптимальной функциональности. Образование пузырьков воздуха или риск непреднамеренного заражения в точках соединения являются наиболее распространенными факторами, которые могут привести к провалу эксперимента [44].

ОНЧ являются альтернативой для исследований на животных и 3D-культуральных анализов, но все еще нуждаются в развитии для прогнозирования клинических ответов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре мы рассмотрели недавний прогресс в технологии ОНЧ в урологии. Микрожидкостные чипы привлекли внимание исследователей во всем мире, и были достигнуты большие научные успехи. Было разработано и подготовлено большое количество ОНЧ и имитация ряда физиологических свойств органов человека. Конечная цель — интегрировать органы на чип и построить более сложную модель с несколькими органами, что в итоге приведет к созданию «человека-на-чипе». Хотя технология ОНЧ быстро развивается, теория «человек-на-чипе» остается весьма

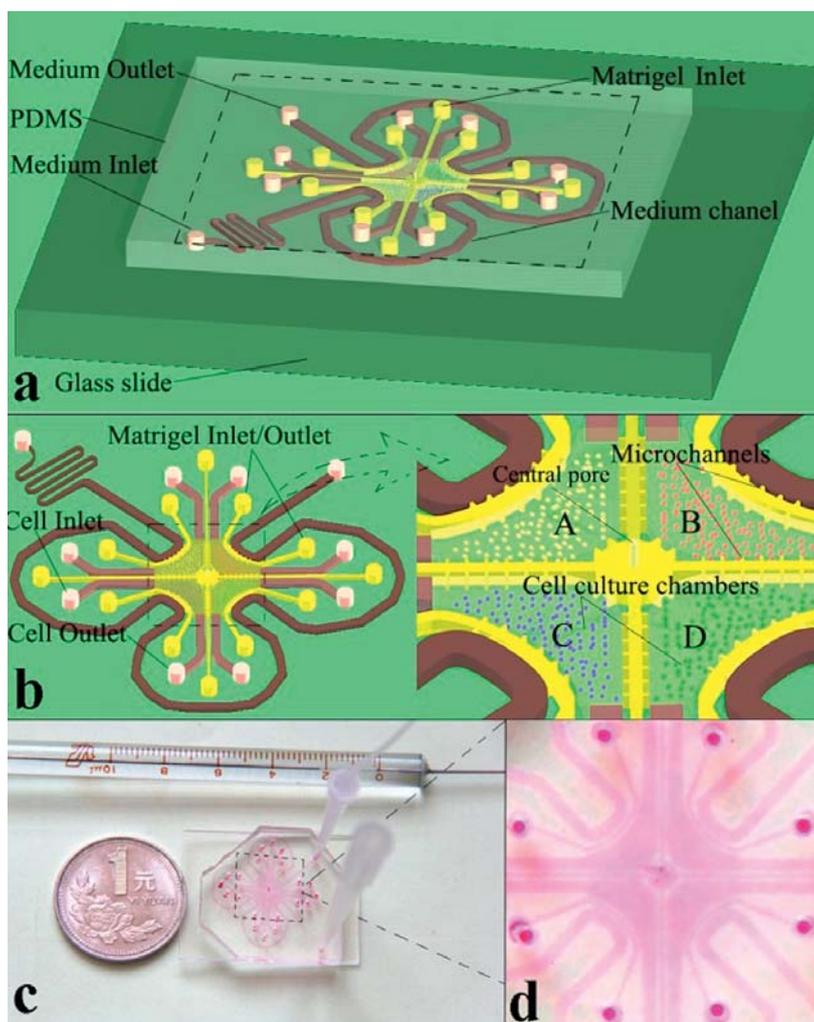


Рисунок 5. Чертеж и прототип микрофлюидного устройства: а — вся конструкция, схематическая иллюстрация устройства; б — увеличенные иллюстрации устройства; в — микрофлюидное устройство, подключенное к перфузионному оборудованию; д — увеличенный разрез прототипа [41]

Figure 5. Drawing and prototype of the microfluidic device: а — entire structure, schematic illustration of the device; б — enlarged illustrations of the device; в — microfluidic device connected to perfusion device; д — enlarged sectional view of the prototype [41]

далекой. ОНЧ предлагают многообещающую альтернативу традиционным 2D/3D статическим культурам и даже моделям *in vivo*, которые не имеют сходства с человеческой анатомией и/или физиологией. Данные микрожидкостные устройства обладают потенциалом для проведения соответствующих доклинических исследований по разработке новых методов лечения, включая противораковые препараты, и позволяют получить новые данные для лучшего понимания механизмов патогенеза.

Модели ОНЧ, воспроизводящие физиологическое микроокружение, рассматриваются как многообещающие и более реалистичные альтернативы для исследования метастазирования, распределения и механизма распространения опухоли. Используя микрофлюидные технологии, модели ОНЧ могут имитировать сложность опухолей и могут более точно использоваться

для прогнозирования терапевтической эффективности и токсичности лекарств или побочных эффектов. Хотя ОНЧ очень точно имитируют функции нативных органов, необходимо учитывать, что большинство клеточных культур взаимодействуют с полимерными субстратами и пористыми полимерными мембранами, воспроизводя физиологическую среду. Таким образом, свойства полимерного материала, такие как шероховатость поверхности, смачиваемость и механические свойства, существенно влияют на адгезию и пролиферацию клеток.

Кроме того, размер пористости и биоразлагаемость влияют на миграцию и жизнеспособность клеток. В то время как в большинстве исследований показано использование обычных синтетических полимеров, полезных для изготовления ОНЧ, в других исследованиях используются менее распространенные полимерные структуры с улучшенной цитосовместимостью, смачиваемостью или механической стабильностью. Хотя есть место для более глубоких исследований для оптимизации свойств материалов и методов изготовления. Модели ОНЧ добавляют необходимые шаги в персонализированную медицину для создания высокоточных лекарств с возможностью использования биопсии пациента, которая может быть расширена *in vitro*. Кроме того, модели ОНЧ позволяют оценить на предмет рентабельности методы лечения, которые особенно эффективны для этого пациента.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация о финансировании. Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

Sponsorship data. This work was supported by the Bashkir State Medical University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Fabre K., Berridge B., Proctor W.R., Ralston S., Will Y., Baran S.W., et al. Introduction to a manuscript series on the characterization and use of microphysiological systems (MPS) in pharmaceutical safety and ADME applications. *Lab Chip*. 2020;20(6):1049–57. DOI: 10.1039/c9lc01168d
- Park S.M., Eom S., Hong H., Yoon J., Lee S.J., Kim B.Ch., et al. Reconstruction of *in vivo*-like *in vitro* model: enabling technologies of microfluidic systems for dynamic biochemical/mechanical stimuli. *Microelectron Eng*. 2019;203–204:6–24. DOI: 10.1016/j.mee.2018.10.010
- Wu Q., Liu J., Wang X., Feng L., Wu J., Zhu X., et al. Organ-on-a-chip: recent breakthroughs and future prospects. *Biomed Eng Online*. 2020;19(1):9. DOI: 10.1186/s12938-020-0752-0
- Sun W., Luo Z., Lee J., Kim H., Lee K., Tebon P., et al. Organ-on-a-chip for cancer and immune organs modeling. *Adv Healthc Mater*. 2019;8:1801363. DOI: 10.1002/adhm.201801363
- Trujillo-de Santiago G., Flores-Garza B.G., Tavares-Negrete J.A., Lara-Mayorga I.M., González-Gamboa I., Zhang Y.S., et al. The Tumor-on-Chip: recent advances in the development of microfluidic systems to recapitulate the physiology of solid tumors. *Materials*. 2019;12:2945. DOI: 10.3390/ma12182945
- Vormann M.K., Gijzen L., Hutter S., Boot L., Nicolas A., van den Heuvel A., et al. Nephrotoxicity and kidney transport assessment on 3D perfused proximal tubules. *AAPS J*. 2018;20:90. DOI: 10.1208/s12248-018-0248-z
- Kramlinger V.M., Dalvie D., Heck C.J.S., Kalgutkar A.S., O'Neill J., Su D., et al. Future of biotransformation science in the pharmaceutical industry. *Drug Metab Dispos*. 2022;50(3):258–67. DOI: 10.1124/dmd.121.000658
- Lee S.J., Lee H.A. Trends in the development of human stem cell-based non-animal drug testing models. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2020;24(6):441–52. DOI: 10.4196/kjpp.2020.24.6.441
- Andersen M.L., Winter L.M.F. Animal models in biological and biomedical research — experimental and ethical concerns. *An Acad Bras Cienc*. 2019;91(suppl 1):e20170238. DOI: 10.1590/0001-3765201720170238
- European Parliament [Internet]. [cited 2022 Feb 25]. Available from: <https://www.Europarl.europa.eu/Plenary/En/Vod.html?Mode=chapter&vodLanguage=EN&vodId=6ea360e5-0dd3-Deccd-2a72-642c028c0a34&date=20210708#>
- Ma C., Peng Y., Li H., Chen W. Organ-on-a-Chip: a new paradigm for drug development. *Trends Pharmacol Sci*. 2021;42(2):119–33. DOI: 10.1016/j.tips.2020.11.009
- Liu X., Fang J., Huang S., Wu X., Xie X., Wang J., et al. Tumor-on-a-Chip: from bioinspired design to biomedical application. *Microsyst Nanoeng*. 2021;7:50. DOI: 10.1038/s41378-021-00277-8
- Ingber D.E. Developmentally inspired human “Organs on Chips”. *Development*. 2018;145(16):dev156125. DOI: 10.1242/dev.156125
- Huh D., Matthews B.D., Mammoto A., Montoya-Zavala M., Hsin H.Y., Ingber D.E. Reconstituting organ-level lung functions on a chip. *Science*. 2010;328(5986):1662–8. DOI: 10.1126/science.1188302
- Paloschi V., Sabater-Lleal M., Middelkamp H., Vivas A., Johansson S., van der Meer A., et al. Organ-on-a-chip technology: a novel approach to investigate cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res*. 2021;117(14):2742–54. DOI: 10.1093/cvr/cvab088
- Ma L.-D., Wang Y.-T., Wang J.-R., Wu J.-L., Meng X.-S., Hu P., et al. Design and fabrication of a liver-on-a-chip platform for convenient, highly efficient, and safe *in situ* perfusion culture of 3D hepatic spheroids. *Lab Chip*. 2018;18:2547–62. DOI: 10.1039/c8lc00333e
- Marrero D., Pujol-Vila F., Vera D., Gabriel G., Illa X., Elizalde-Torrent A., et al. Gut-on-a-chip: Mimicking and monitoring the human intestine. *Biosens Bioelectron*. 2021;181:113156. DOI: 10.1016/j.bios.2021.113156
- Chou D.B., Frismantas V., Milton Y., David R., Pop-Damkov P., Ferguson D., et al. On-chip recapitulation of clinical bone marrow toxicities and patient-specific pathophysiology. *Nat Biomed Eng*. 2020;4(4):394–406. DOI: 10.1038/s41551-019-0495-z
- Soo J.Y.-C., Jansen J., Masereeuw R., Little M.H. Advances in predictive *in vitro* models of drug-induced nephrotoxicity. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:378–93. DOI: 10.1038/s41581-018-0003-9
- Lee J., Kim S. Kidney-on-a-Chip: a new technology for predicting drug efficacy, interactions, and drug-induced nephrotoxicity. *Curr Drug Metab*. 2018;19(7):577–83. DOI: 10.2174/1389200219666180309101844
- Homan K.A., Kolesky D.B., Skylar-Scott M.A., Herrmann J., Obuobi H., Moisan A., et al. Bioprinting of 3D convoluted renal proximal tubules on perfusable chips. *Sci Rep*. 2016;6:34845. DOI: 10.1038/srep34845
- Lin N.Y.C., Homan K.A., Robinson S.S., Kolesky D.B., Duarte N., Moisan A., et al. Renal reabsorption in 3D vascularized proximal tubule models. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(12):5399–404. DOI: 10.1073/pnas.1815208116
- Wang J., Wang C., Xu N., Liu Z.F., Pang D.W., Zhang Z.L. A virus-induced kidney disease model based on organ-on-a-chip: Pathogenesis exploration of virus-related renal dysfunctions. *Biomaterials*. 2019;219:119367. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.119367
- Ross E.J., Gordon E.R., Sothers H., Darji R., Baron O., Haithcock D., et al. Three dimensional modeling of biologically relevant fluid shear stress in human renal tubule cells mimics *in vivo* transcriptional profiles. *Sci Rep*. 2021;11:14053. DOI: 10.1038/s41598-021-93570-5
- Musah S., Mammoto A., Ferrante T.C., Jeanty S.S.F., Hirano-Kobayashi M., Mammoto T., et al. Mature induced-pluripotent-stem-cell-derived human podocytes reconstitute kidney glomerular-capillary-wall function on a chip. *Nat Biomed Eng*. 2017;1:0069. DOI: 10.1038/s41551-017-0069
- Roye Y., Bhattacharya R., Mou X., Zhou Y., Burt M.A., Musah S. A personalized glomerulus chip engineered from stem cell-derived epithelium and vascular endothelium. *Micromachines* (Basel). 2021;12(8):967. DOI: 10.3390/mi12080967

27. Tiong H.Y., Huang P., Xiong S., Li Y., Vathsala A., Zink D. Drug-induced nephrotoxicity: clinical impact and preclinical in vitro models. *Mol Pharm.* 2014;11:1933–48. DOI: 10.1021/mp400720w
28. Petrosyan A., Cravedi P., Villani V., Angeletti A., Manrique J., Renieri A., et al. A glomerulus-on-a-chip to recapitulate the human glomerular filtration barrier. *Nat Commun.* 2019;10: 3656. DOI: 10.1038/s41467-019-11577-z
29. Sekhoacha M., Riet K., Motloung P., Gumenku L., Adegoke A., Mashele S. Prostate cancer review: genetics, diagnosis, treatment options, and alternative approaches. *Molecules.* 2022;27(17):5730. DOI: 10.3390/molecules27175730
30. Pomerantz M.M., Qiu X., Zhu Y., Takeda D.Y., Pan W., Baca S.C., et al. Prostate cancer reactivates developmental epigenomic programs during metastatic progression. *Nat Genet.* 2020;52:790–9. DOI:10.1038/s41588-020-0664-8
31. Lamb L.E., Knudsen B.S., Miranti C.K. E-cadherin-mediated survival of androgen-receptor-expressing secretory prostate epithelial cells derived from a stratified in vitro differentiation model. *J Cell Sci.* 2010;123:266–76. DOI: 10.1242/jcs.054502
32. Al-Samadi A., Poor B., Tuomainen K., Liu V., Hyytiäinen A., Suleymanova I., et al. In vitro humanized 3D microfluidic chip for testing personalized immunotherapeutics for head and neck cancer patients. *Exp Cell Res.* 2019;383(2):111508. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.111508
33. Jiang L., Ivich F., Tahsin S., Tran M., Frank S.B., Miranti C.K., et al. Human stroma and epithelium co-culture in a microfluidic model of a human prostate gland. *Biomicrofluidics.* 2019;13(6):064116. DOI: 10.1063/1.5126714
34. Wagenlehner F.M.E., Bjerklund Johansen T.E., Cai T., Koves B., Kranz J., Pilatz A., et al. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. *Nat Rev Urol.* 2020;17(10):586–600. DOI: 10.1038/s41585-020-0362-4
35. Del Piccolo N., Shirure V.S., Bi Y., Goedegebuure S.P., Gholami S., Hughes C.C.W., et al. Tumor-on-chip modeling of organ-specific cancer and metastasis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;175:113798. DOI: 10.1016/j.addr.2021.05.008
36. Sharma K., Dhar N., Thacker V.V., Simonet T.M., Signorino-Gelo F., Knott G.W., et al. Dynamic persistence of UPEC intracellular bacterial communities in a human bladder-chip model of urinary tract infection. *Elife.* 2021;10:e66481. DOI: 10.7554/eLife.66481
37. Galateanu B., Hudita A., Biru E.I., Iovu H., Zaharia C., Simsensohn E., et al. Applications of polymers for organ-on-chip technology in urology. *Polymers (Basel).* 2022;14(9):1668. DOI: 10.3390/polym14091668
38. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71:209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
39. Zhu S., Zhu Z., Ma A.-H., Sonpavde G.P., Cheng F., Pan C. Preclinical models for bladder cancer research. *Hematol Clin.* 2021;35:613–32. DOI: 10.1016/j.hoc.2021.02.007
40. Fan W., Xiong Q., Ge Y., Liu T., Zeng S., Zhao J. Identifying the grade of bladder cancer cells using microfluidic chips based on impedance. *Analyst.* 2022;147(8):1722–9. DOI: 10.1039/d2an00026a
41. Liu P.F., Cao Y.W., Zhang S.D., Zhao Y., Liu X.G., Shi H.Q., et al. A bladder cancer microenvironment simulation system based on a microfluidic co-culture model. *Oncotarget.* 2015;6(35):37695–705. DOI: 10.18632/oncotarget.6070
42. Xu X.-D., Shao S.-X., Cao Y.-W., Yang X.-C., Shi H.-Q., Wang Y.-L., et al. The study of energy metabolism in bladder cancer cells in co-culture conditions using a microfluidic chip. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:12327. PMID: 26550142
43. Imparato G., Urciuolo F., Netti P.A. Organ on chip technology to model cancer growth and metastasis. *Bioengineering (Basel).* 2022;9(1):28. DOI: 10.3390/bioengineering9010028
44. Shourabi A.Y., Kashaninejad N., Saidi M.S. An integrated microfluidic concentration gradient generator for mechanical stimulation and drug delivery. *J Sci Adv Mater Devices.* 2021;6:280–90. DOI: 10.1016/j.jsamd.2021.02.009

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-320-329>



Циркулярные РНК при раке шейки матки: какие перспективы?

Беглярзаде Сема Арзуман кызы — аспирант, кафедра онкологии, радиологии и радиотерапии

С.А. Беглярзаде, Р.И. Тамразов*

Тюменский государственный медицинский университет, Россия, Тюмень

Тамразов Расим Ильхам оглы — д.м.н., профессор, кафедра онкологии, радиологии и радиотерапии, orcid.org/0000-0002-6831-6971

* **Контакты:** Беглярзаде Сема Арзуман кызы, e-mail: semanagiyeva@yandex.ru

Аннотация

Рак шейки матки (РШМ) остается актуальной глобальной проблемой здравоохранения, создавая значительное бремя для здоровья женщин во всем мире. Учитывая высокую заболеваемость и высокий уровень смертности, РШМ требует продолжения исследовательских усилий, чтобы разгадать лежащие в его основе молекулярные механизмы и определить новые стратегии диагностики и лечения. Недавние достижения в области некодирующих РНК открыли новые возможности для исследований, и среди них появились циркулярные РНК (циркРНК) как молекулы, играющие многогранную роль в клеточных процессах. Исследование циркРНК выявило их уникальную структуру, характеризующуюся ковалентным образованием замкнутой петли, что отличает их от их линейных аналогов. Эти циркРНК участвуют в регулировании различных аспектов клеточной физиологии, уделяя особое внимание росту и развитию клеток. Интересно, что циркРНК обладают контекстно-зависимыми функциями, действуя как в качестве промоторов, так и в качестве ингибиторов онкогенных процессов, в зависимости от сложной клеточной среды, в которой они действуют. Недавние исследования выявили aberrантные паттерны экспрессии циркРНК в контексте РШМ, что предполагает их ключевую роль в развитии заболевания. Различные профили экспрессии циркРНК, связанные с РШМ, открывают многообещающие возможности для раннего выявления, точной оценки прогноза и персонализированных стратегий лечения. В этом всестороннем обзоре мы приступаем к углубленному исследованию РШМ-ассоциированных циркРНК, выясняя их конкретные функции и проливая свет на сложные молекулярные механизмы, управляющие возникновением и прогрессированием РШМ. Растущее количество данных убедительно свидетельствует о том, что циркРНК могут служить неоценимыми биомаркерами для раннего выявления РШМ и многообещающими терапевтическими мишенями для вмешательства. Углубляясь в сложное взаимодействие между циркРНК и РШМ, мы прокладываем путь к инновационным и индивидуальным подходам в борьбе с этим серьезным заболеванием, в итоге стремясь уменьшить его влияние на здоровье женщин во всем мире и улучшить результаты лечения пациентов. По мере того как мы продолжаем разгадывать тайны циркРНК в контексте РШМ, перспективы прорыва в диагностике и лечении становятся все более многообещающими.

Ключевые слова: циркулярная РНК, циркРНК, рак шейки матки, биомаркеры, физиологические функции, биогенез, вирус папилломы человека, РНК-связывающий белок

Для цитирования: Беглярзаде С.А., Тамразов Р.И. Циркулярные РНК при раке шейки матки: какие перспективы? Креативная хирургия и онкология. 2023;13(4):320–329. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-320-329>

Circular RNAs in Cervical Cancer: What are the Prospects?

Sema A. Begliarzade*, Rasim I. Tamrazov

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

* **Correspondence to:** Sema A. Begliarzade, e-mail: semanagiyeva@yandex.ru

Sema A. Begliarzade — Post-graduate Student, Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy

Rasim I. Tamrazov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy, orcid.org/0000-0002-6831-6971

Abstract

Cervical cancer remains a pressing global health problem, creating a significant health burden for women worldwide. High incidence and mortality rates necessitate further research to unravel its underlying molecular mechanisms and identify new diagnostic and treatment strategies. Recent advances in non-coding RNAs have opened up new avenues for research, including circular RNAs (circRNAs) as molecules that play a multifaceted role in cellular processes. Research into circRNAs revealed their unique structure, characterized by the covalent formation of a closed loop, thereby distinguishing them from their linear counterparts. These circRNAs are involved in regulating various aspects of cell physiology with a particular focus on cell growth and development. Interestingly, circRNAs have context-dependent functions, acting both as promoters and inhibitors of oncogenic processes, depending on the complex cellular environment in which they operate. Recent studies have identified aberrant expression patterns of circRNAs in the context of cervical cancer, implying their key role in the disease development. The different expression profiles of circRNAs associated with cervical cancer offer promising opportunities for early detection, accurate prognosis assessment, and personalized treatment strategies. The presented comprehensive review offers an in-depth study of cervical cancer-associated circRNAs, their specific functions and complex molecular mechanisms driving the onset and progression of cervical cancer. Increasing evidence suggests that circRNAs can serve as invaluable biomarkers for early detection of cervical cancer and promising therapeutic targets for intervention. Delving into the complex interaction between circRNAs and cervical cancer paves the way for innovative and personalized approaches to combat this serious disease, aiming at reducing its impact on women's health worldwide and improve patient outcomes. Unraveling the mysteries of circRNAs in the context of cervical cancer makes the prospects for a breakthrough in its diagnosis and treatment more promising.

Keywords: circular RNA, circRNA, cervical cancer, biomarkers, physiological functions, biogenesis, human papillomavirus, RNA-binding protein

For citation: Begliarzade S.A., Tamrazov R.I. Circular RNAs in cervical cancer: what are the prospects? *Creative surgery and oncology*. 2023;13(4):320–329. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-320-329>

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) остается серьезной глобальной проблемой здравоохранения, накладывая существенное бремя на здоровье женщин во всем мире [1]. Несмотря на значительные успехи в профилактике и раннем выявлении с помощью таких методов, как скрининг РШМ и доступность вакцины против вируса папилломы человека (ВПЧ), РШМ остается актуальной проблемой. Он занимает четвертое место среди наиболее часто диагностируемых видов рака, а также является четвертой по значимости причиной смертности от рака среди женщин. К сожалению, существуют значительные географические различия в показателях заболеваемости и смертности, связанных с РШМ, причем тяжелее всего обстановка в развивающихся странах. В таких странах, как Иран и Индия, РШМ вызывает тревогу. Хотя достижения медицины привели к появлению различных вариантов лечения РШМ, включая радикальную трахелэктомию, диссекцию тазовых лимфатических узлов, лучевую терапию, химиотерапию, иммунотерапию и таргетную терапию, улучшение показателей выживаемости остается постоянной проблемой [2, 3].

Сложность РШМ, его склонность к рецидивам, метастазированию и резистентность к традиционным методам лечения подчеркивают острую необходимость в инновационных подходах в области диагностики, лечения и ведения [4]. Некодирующие РНК (нкРНК), когда-то считавшиеся «мусорной ДНК», стали важными регуляторами клеточных процессов, влияя на жизненно важные функции, такие как пролиферация, дифференцировка и экспрессия генов [5]. Среди обширного ландшафта нкРНК мы находим микроРНК (миРНК), малые ядрышковые РНК (мяРНК), длинные некодирующие РНК (длнРНК) и циркулярные РНК (циркРНК), причем циркРНК занимают центральное место в качестве важных игроков на арене нкРНК [6–8]. Что отличает циркРНК, так это их уникальная кольцевая структура, сформированная в результате увлекательного процесса, известного как «обратный сплайсинг». ЦиркРНК проявляют регуляцию развития, тканеспецифическую экспрессию и специфичность к типу клеток, что делает их привлекательными кандидатами для углубленных исследований заболеваний [9].

В последние годы было открыто участие циркРНК в различных заболеваниях, включая рак. Их роль выходит за рамки действия в качестве губок микроРНК и включает влияние на транспорт РНК-связывающих белков (RBP) внутри клеток и модуляцию экспрессии родительских генов [10]. Однако точные механизмы, с помощью которых циркРНК управляют своей ролью в РШМ, и полный спектр терапевтического потенциала, которым они обладают, все еще являются предметом активных исследований.

В этом всестороннем обзоре мы приступаем к тщательному исследованию растущей области применения циркРНК при РШМ, а также рассмотрим их роль в онкогенезе, сложными взаимодействиями с микроРНК, влиянием на экспрессию генов, модуляцией транспорта

RBP и их привлекательным потенциалом в качестве терапевтических мишеней [11]. Обобщая новые данные и предлагая новые идеи о том, как циркРНК формируют ландшафт РШМ, мы стремимся внести свой вклад в более глубокое понимание этого многогранного заболевания и расширить перспективы улучшения диагностики, более точного прогноза и инновационных стратегий лечения. Наша миссия состоит не только в том, чтобы выяснить роль циркРНК при РШМ, но и в том, чтобы осветить путь к революционным терапевтическим вмешательствам, которые потенциально могут облегчить бремя этого разрушительного заболевания для здоровья женщин во всем мире. Перспективы использования циркРНК в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней дают надежду в борьбе с РШМ. Продолжение изучения их многогранной роли является ключом к прорыву в управлении РШМ, потенциально революционизируя наш подход к этой глобальной проблеме здравоохранения и, в итоге, улучшая жизнь бесчисленного количества женщин.

БИОГЕНЕЗ циркРНК

Увлекательный мир циркРНК выходит за рамки их уникальной замкнутой кольцевой структуры. Эти загадочные молекулы, определяемые своими ковалентно связанными 3'- и 5'-концами, демонстрируют замечательную устойчивость, которая отличает их от других видов РНК [12]. ЦиркРНК, возникшие в основном в результате сплайсинга пре-мРНК, обязаны своей исключительной стабильностью кольцевой конфигурации, что делает их невосприимчивыми к деградации РНКазами [13, 14]. Разнообразные по происхождению, циркРНК можно четко разделить на три основных типа:

— экзонные циркРНК (эцРНК): эти молекулы возникают в результате обратного сплайсинга с участием экзонных последовательностей;

— интронные циркулярные РНК (ицРНК): в результате циркуляризации интронных последовательностей ицРНК усложняют ландшафт циркРНК;

— экзон-интронные циркРНК (эицРНК): интересный подтип, который возникает в результате циркуляризации экзона с сохранением интронных сегментов [15].

В сложной клеточной среде циркРНК демонстрируют четкое субклеточное распределение. ИцРНК и эицРНК с их отличительной ядерной локализацией контрастируют с эцРНК, которые преимущественно обитают в цитоплазме [16]. Чтобы объяснить формирование петель циркРНК, существуют три преобладающие модели: циркуляризация, управляемая лариатом, управляемая спариванием интронов и циркуляризация, управляемая РНК-связывающим белком (RBP). Эти модели охватывают два фундаментальных механизма: прямой обратный сплайсинг и пропуск экзона [12]. В модели циркуляризации, управляемой лариатом, где пропуск экзона занимает центральное место, сайт сплайсинга, расположенный на 30 нуклеотидов выше экзона, сливается с сайтом, находящимся на 50 нуклеотидов ниже. Этот сложный процесс завершается пропуском

экзонов и созданием лариата РНК, который инкапсулирует несколько экзонов и интронов. Последующее удаление интронов дает эцРНК [13]. Кроме того, экзоны могут вступать в циркуляризацию, сохраняя при этом интроны, приводя к образованию эицРНК [17]. С другой стороны, модели циркуляризации, управляемые спариванием интронов и RVP, подкрепленные прямым обратным сплайсингом, зависят от обратных комплементарных последовательностей, включая повторы A_n, стратегически расположенных в верхних и нижних интронах. Эти последовательности способствуют сближению донорных и акцепторных сайтов сплайсинга, что приводит к образованию петли. Трансдействующие РНК-связывающие белки-активаторы дополнительно усиливают этот процесс за счет связывания с фланкирующими интронами [18–20].

Углубляясь в сложную область биогенеза РНК с кольцевыми интронами, мы обнаруживаем консервативные мотивы на обоих концах, в частности 7-нуклеотидный GU-богатый элемент вблизи 5'-сайта сплайсинга и 11-нуклеотидный C-богатый элемент вблизи сайта точки ветвления. Эти элементы объединяются, не давая интронам образовывать разветвленные структуры и вместо этого способствуя возникновению стабильной кольцевой структуры. Затем 3'-конец интрона стратегически перемещается в точку ветвления, создавая упругую кольцевую конфигурацию [21].

ЦиркРНК, характеризующиеся их широким присутствием в различных типах клеток человека, приносят с собой интригу паттернов экспрессии, специфичных для типов клеток. Клетки с ограниченной способностью к пролиферации, такие как кардиомиоциты, часто демонстрируют более высокие уровни экспрессии циркРНК. Это контрастирует с более быстро пролиферирующими типами клеток, например обнаруженными в печени [18]. Заметное обилие циркРНК в определенных тканях во многом обусловлено их накоплением, что является прямым следствием их исключительной стабильности. Эти молекулы, отличающиеся отсутствием свободных концов, обладают повышенной стабильностью и замечательной устойчивостью к деградации под действием РНКазы R по сравнению с их линейными аналогами РНК [22].

Привлекательность циркРНК выходит за рамки их внутренних качеств. Они обещают служить новыми биомаркерами для широкого спектра заболеваний. От эссенциальной гипертензии до воспалительных заболеваний кишечника и множества типов рака циркРНК становятся потенциальными кандидатами для диагностики, прогноза и даже терапевтического вмешательства [23–25]. Например, при гепатоцеллюлярной карциноме hsa_circ_0001649 превосходит признанный биомаркер альфа-фетопротейн с точки зрения чувствительности и специфичности [26]. Аналогичным образом hsa_circ_025016 выступает в качестве потенциального биомаркера плазмы для прогнозирования послеоперационной фибрилляции предсердий [27]. По мере того как мы углубляемся в растущую область циркРНК, их многогранная роль и потенциальное

применение продолжают раскрываться, обещая множество возможностей для прогресса в биомедицинских исследованиях и клинической практике.

ФУНКЦИИ циркРНК

Сложный мир кольцевых РНК (циркРНК) постоянно раскрывается, открывая множество функций, которые имеют далеко идущие последствия в области молекулярной биологии. Эти универсальные молекулы с их многогранной ролью представляют собой интригующую картину регуляторных механизмов, открывающую захватывающие возможности для дальнейших исследований. Одна из наиболее выдающихся ролей, которые играют циркРНК, — это губка для микроРНК, механизм, который привлек значительное внимание, особенно в контексте рака. CDR1as/ciRS-7, хорошо изученная циркРНК, зарекомендовала себя как мощная губка микроРНК, эффективно сдерживающая рост опухолей при различных типах рака, включая рак молочной железы, колоректальный рак, рак яичников и рак шейки матки [28–31]. Аналогичным образом circHIPK3, еще одна циркРНК, подвергшаяся тщательному изучению, оказывается важным игроком в антионкогенных процессах. Секвестрируя miРНК-558, circHIPK3 тормозит злокачественные характеристики клеток рака мочевого пузыря, что приводит к уменьшению миграции, инвазивности и ангиогенеза [32]. Более того, способность circHIPK3 препятствовать пролиферации, миграции и инвазивности клеток остеосаркомы в условиях *in vitro* подчеркивает его многофункциональную природу [33]. Кроме того, circHIPK3 участвует в стимулировании пролиферации и прогрессирования клеток рака желчного пузыря и легких, возможно, за счет его взаимодействия с miРНК-124 [34, 35].

Другой интересный аспект функции циркРНК связан с их взаимодействием с РНК-связывающими белками. Результаты этих взаимодействий сильно зависят от контекста и от специфического партнерства между белками и циркРНК, что в итоге приводит к разнообразным регуляторным эффектам. Например, circFoxo3 образует комплекс с p21 и циклин-зависимой киназой 2, известный как комплекс circFoxo3-Cdk2-p21, который эффективно останавливает переход от фазы G1 к фазе S клеточного цикла [36]. Помимо этого, было показано, что circFoxo3 связывает p53 и мышинный гомолог на двойной минуте 2, провоцируя убиквитинирование и последующую деградацию, чему способствует p53 [37]. Примечательно, что circMbl взаимодействует с маннозосвязывающим лектином (MBL), и новые данные свидетельствуют о том, что уровни MBL могут влиять на биосинтез circMbl посредством механизма обратной связи. Более того, повышенные уровни белка MBL могут влиять на трансляцию пре-мРНК MBL в circMbl, тогда как circMbl, в свою очередь, влияет на доступность MBL [38].

Несколько других циркРНК были идентифицированы по их способности взаимодействовать с множеством белков, играя тем самым многогранную роль в различных клеточных процессах [39]. Хотя

большинство циркуРНК, участвующих в регуляции экспрессии генов посредством губки миРНК, преимущественно находятся в цитоплазме, недавние исследования выявили подмножество ядерных циркуРНК, которые осуществляют контроль на уровне транскрипции. CircEIF3J и circPAIP2, обнаруженные в ядре, облегчают экспрессию родительских генов путем взаимодействия с РНК-полимеразой II, малой ядерной РНК U1 и несколькими промоторными областями [40]. Кроме того, циркуРНК, были признаны положительными регуляторами транскрипции РНК-полимеразы-II, активно способствуя экспрессии родительских генов [21]. Другие ядерные циркуРНК, включая ci-ankrd52 и ci-sirt7, взаимодействуют с РНК-полимеразой II, тем самым модулируя скорость транскрипции родительских генов путем накопления в активных сайтах транскрипции [21]. Кроме того, циркуРНК FECR1 связывается с промоторной областью и рекрутирует ДНК-деметилазу TET1, тем самым регулируя экспрессию гена FLI1 и индуцируя деметилирование ДНК [41]. Эти разнообразные циркуРНК имеют различное происхождение, охватывая интронные, экзонные и экзон-интронные конфигурации. Интересно, что, несмотря на то что их относят к некодирующим РНК, все больше данных подчеркивает участие циркуРНК в трансляции белков. В отличие от своих аналогов из линейных РНК, у циркуРНК обычно отсутствуют структуры 7-метилгуанозина и поли (А)-хвосты; особенности, которые обычно делают их невосприимчивыми к распознаванию рибосом и последующей трансляции в белки. Однако открытие внутренних сайтов входа в рибосомы раскрыло трансляционный потенциал циркуРНК [42]. Примечательно, что circ-ZNF609, известный своей ролью в регуляции пролиферации миобластов, имеет открытую рамку считывания, подающуюся кэп-независимой трансляции белка [43]. Аналогичным образом circ-FBXW7, обильно экспрессирующийся в нормальном человеческом мозге, кодирует новый белок, который управляет пролиферацией и циклическим циклом раковых клеток [44]. Более того, circ-SHPRH кодирует SHPRH-146aa, ключевой регулятор пролиферации и туморогенности раковых клеток *in vitro* [45]. Стоит отметить, что было подтверждено, что только ограниченное количество циркуРНК подвергается трансляции в белки, что требует дальнейшего изучения в этой интригующей области. По мере того как наше понимание циркуРНК углубляется, их многогранные функции продолжают открывать новые измерения в сложном ландшафте клеточной биологии. Эти замечательные молекулы обладают огромным потенциалом, последствия которого варьируются от фундаментальных исследований до разработки клинических применений, особенно в контексте рака и не только. Сложное взаимодействие циркуРНК в клеточных процессах представляет собой захватывающую и развивающуюся область исследований, полную возможностей для открытий и инноваций.

ЦиркРНК и РШМ

РШМ, острая глобальная проблема здравоохранения, занимает четвертое место по распространенности рака среди женщин и представляет значительную угрозу для жизни [46]. Множественные хорошо известные факторы риска, включая курение, ВИЧ-инфекцию, трансплантацию органов, семейный анамнез РШМ и постоянное использование пероральных контрацептивов, способствуют предрасположенности женщин к РШМ [47]. Однако как с эпидемиологической, так и с молекулярной точки зрения именно персистирующая инфекция вируса папилломы человека (ВПЧ) становится основным возбудителем РШМ. Среди более чем 100 известных типов ВПЧ выделяются те, которые относятся к группе высокого риска из-за их онкогенного потенциала [48]. Примечательно, что ВПЧ 16-го типа ответственен примерно за 55–60% случаев РШМ, при этом ВПЧ 18-го типа занимает второе место по канцерогенности в этом контексте [49]. В сложной сети развития РШМ наблюдается сверхэкспрессия нескольких молекул, включая фосфатидилинозитол-3-киназу, EGFR, β -катенин, ERK и антиапоптотические факторы, такие как Bcl-2. Каждый из этих элементов представляет собой потенциальную мишень для терапевтических вмешательств [50].

В настоящее время множество исследований посвящено роли циркулярных РНК и их потенциальным механизмам при РШМ. Эти исследования показали, что циркуРНК играют разнообразную роль в прогрессировании опухолей шейки матки, при этом губка миРНК становится особенно важным механизмом. В этом всеобъемлющем обзоре мы представляем углубленное исследование некоторых из этих исследований, проведенных на сегодняшний день, проливающих свет на сложные механизмы, посредством которых циркуРНК способствуют развитию рака шейки матки. В недавнем исследовании тканевой РШМ ученые использовали микроматричный анализ для тщательного изучения экспрессии циркуРНК. Их результаты выявили 45 дифференциально экспрессируемых циркуРНК, причем has_circ-0018289 оказалась наиболее заметно активизируемой. Это исследование представило убедительные доказательства того, что истощение has_circ-0018289 приводит к ингибированию пролиферации, инвазии и миграции опухолевых клеток. Более того, было обнаружено, что has_circ-0018289 действует как губка микроРНК, напрямую взаимодействуя с микроРНК-497 [51].

Другие ученые приступили к исследованию механизма действия другой циркуРНК, circSMARCA5 (также известной как has_circ_0001445), в контексте прогрессирования РШМ [52]. Их тщательное исследование показало, что экспрессия circSMARCA5 подавляется в клетках РШМ, а ее увеличение приводит к подавлению пролиферации, инвазии, миграции опухолевых клеток и индукции остановки клеточного цикла. Более того, было выяснено, что circSMARCA5 участвует в сложном взаимодействии с миРНК-620, что приводит к снижению экспрессии миРНК-620. Это новаторское

исследование предполагает, что circSMARCA5 может служить многообещающим терапевтическим центром при РШМ, регулируя экспрессию микроРНК-620. Еще одна циркуРНК, которая занимает центральное место в прогрессировании РШМ, — has_circ_0023404. Выяснилось, что эта циркуРНК заметно сверхэкспрессируется в клетках РШМ по сравнению с нормальными клетками. Повышение регуляции has_circ_0023404 было тесно связано с плохим прогнозом у пациентов с РШМ. Интересно, что подавление has_circ_0023404 оказало глубокое влияние, заметно подавляя пролиферацию, препятствуя развитию клеточного цикла, а также препятствуя миграции и сокращая метастазирование клеток РШМ. Ключ к его влиянию лежит в его роли губки микроРНК-136, приводящей к повышенной экспрессии TFSP2 и последующей активации сигнального пути YAP, которая в итоге приводит к стимуляции развития РШМ [53].

Относительно недавнее исследование было посвящено моделям экспрессии и механизмам действия has_circ_0000263 при РШМ. Тщательное исследование выявило тот факт, что has_circ_0000263 демонстрирует активацию при РШМ и служит губкой микроРНК-150-5p. Было обнаружено, что has_circ_0000263 оказывает влияние на экспрессию гена p53. Соответственно, нокадаун has_circ_0000263 привел к резкому ингибированию роста и миграции клеток [54]. CircRNA-000284 — еще один участник запутанного процесса прогрессирования РШМ. Эта циркуРНК оказалась мощным супрессором клеточной пролиферации, инвазии и индуктором остановки клеточного цикла в фазе G0/G1. Образ действия circRNA-000284 зависит от ее способности действовать как губка микроРНК-506, что играет ключевую роль в сложном механизме, с помощью которого она напрямую воздействует на Snail-2, тем самым останавливая прогрессирование рака.

Перспективы подавления circRNA-000284 в качестве терапевтической стратегии в лечении РШМ являются многообещающими [55]. Lu и соавт. предприняли попытку выяснить роль circRNA8924 в контексте РШМ [56]. Их исчерпывающее исследование принесло свои плоды, выявив сверхэкспрессию circRNA8924 в опухолях шейки матки по сравнению с нормальными тканями. Примечательно, что была обнаружена корреляция между уровнями экспрессии circRNA8924 и размером опухоли и инвазией. Было обнаружено, что circRNA8924 оказывает значительное влияние, способствуя пролиферации, миграции и инвазии опухолевых клеток шейки матки. Это исследование открывает новые перспективы, в которых circRNA8924 потенциально может служить как диагностическим биомаркером, так и интересной терапевтической мишенью в области РШМ.

Биоинформатический анализ, мощный инструмент в современном научном арсенале, указал путь к has_circRNA_101996, которая играет решающую роль в развитии РШМ. Эта циркуРНК представляет собой объект, сверхэкспрессируемый в клетках РШМ, и имеет положительную связь с важнейшими клиническими

параметрами, такими как стадия рака, размер опухоли и метастазирование в лимфатические узлы. Примечательно, что has_circRNA_101996 заняла свое место в центре внимания как губка микроРНК-8075, которая, в свою очередь, нацелена на TPX2 в опухолях шейки матки. Данное исследование показывает, что circRNA_101996 управляет подавлением микроРНК-8075 и TPX2, что приводит к процессу, который в итоге способствует развитию РШМ [57].

Circ-ATP8A2, еще одна циркуРНК, оказывается в центре внимания, демонстрируя усиление активности в клетках РШМ. Недавние исследования раскрыли роль circ-ATP8A2 как губки для микроРНК-433. В качестве губки микроРНК-433 она действует путем ингибирования посттранскрипционной экспрессии EGFR, тем самым создавая основу для неуклонного прогрессирования РШМ [58]. А еще есть circ_0067934, циркуРНК, которая лишь недавно была обнаружена. Эта циркуРНК заявила о своем присутствии, присоединившись к поздним стадиям РШМ, метастамам в лимфатические узлы с плохим прогнозом для пациентов с РШМ. Примечательно, что подавление circ_0067934 оказалось мощным инструментом, приводящим к ингибированию пролиферации, инвазии и эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) в раковых клетках. Эта недавно открытая циркуРНК, идентифицированная как губка микроРНК-545, выступает в роли привратника, подавляющего развитие РШМ. Таким образом, подавление circ_0067934 становится заманчивой перспективой, которая потенциально может принести терапевтические преимущества при лечении РШМ [59].

В отчете Мао и др. circEIF4G2 значительно активируется в клетках РШМ [60]. Ее отсутствие приводит к подавлению различных злокачественных свойств, проявляемых клетками РШМ. Открывая еще один уровень сложности, circEIF4G2 представляет собой губку микроРНК-218, в которой микроРНК-218 способна воздействовать на экспрессию HOXA1. Этот процесс позиционирует circEIF4G2 как циркулярную РНК, управляющую прогрессированием РШМ через ось микроРНК-218/HOXA1.

Таким образом, эти результаты подчеркивают ключевую роль, которую играют циркуРНК в сложной ситуации развития РШМ. Эти циркуРНК с их многогранными механизмами не только дают представление о молекулярных тонкостях заболевания, но также служат многообещающими кандидатами для диагностики и потенциального терапевтического вмешательства в поисках эффективной борьбы с РШМ. Эта растущая область исследований обещает раскрыть дополнительные уровни сложности молекулярных механизмов, лежащих в основе РШМ, давая надежду на улучшение результатов и повышение качества жизни людей, борющихся с этим грозным заболеванием.

ОБСУЖДЕНИЕ, МНЕНИЕ АВТОРОВ

Потенциальная синергия между микроРНК и циркулярными РНК представляет собой многообещающее направление в области эпигенетики. Крайне важно

подчеркнуть необходимость дополнительных экспериментов не только в контексте РШМ, но и в отношении различных типов рака. Эти эксперименты необходимы для выяснения различных и совместных ролей, которые играют эти два типа некодирующих РНК. Результаты таких исследований могут внести существенный вклад в предстоящие исследования. В настоящее время растет энтузиазм по поводу продвижения технологий наноносителей, предназначенных для совместной доставки как малых молекул, так и генов для борьбы с раком. Генная терапия, включающая малые интерферирующие РНК (миРНК) и микроРНК, стала инновационной стратегией, способной улучшить существующие методы лечения рака [61].

Недавние исследования предоставили убедительные доказательства эффективности совместной доставки миРНК, нацеленной на ген IL17RB, вместе с химиотерапевтическим агентом доксорубицином (DOX) с использованием наночастиц в контексте лечения рака молочной железы. Этот подход демонстрирует заметное снижение относительных уровней экспрессии генов NF- κ B и Vcl-2, что сопровождается индукцией апоптоза и ингибированием миграции в клетках рака молочной железы [62]. Более того, в области РШМ наночастицы, наполненные золото-урсоловой кислотой, были исследованы как потенциальные терапевтические средства, использующие способность урсоловой кислоты модулировать клеточные процессы и повышенное поглощение наночастиц [63]. Эти исследования убедительно свидетельствуют о том, что системы совместной доставки, опосредованные наночастицами, имеют огромные перспективы в лечении РШМ, распространяясь на широкий спектр терапевтических молекул, включая циркРНК [64]. Это направление исследований заслуживает серьезного внимания.

Недавнее появление технологий редактирования генома открыло новую эру, когда последовательностью человеческого генома можно будет точно манипулировать в терапевтических целях. Эта преобразующая способность включает в себя коррекцию мутаций, вызывающих заболевания, целенаправленное добавление терапевтических генов в определенные геномные локусы и избирательное удаление вредных генов или геномных последовательностей. Примечательно, что технология CRISPR/Cas9 продемонстрировала замечательный потенциал в исправлении или деактивации мутаций на животных моделях, страдающих моногенными заболеваниями человека [65].

В области терапии РШМ генная терапия изучалась и применялась. В частности, такие гены, как лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с фактором некроза опухоли (TRAIL), и/или эндостатин, были эффективно доставлены с использованием наночастиц для лечения РШМ [66]. Этот подход демонстрирует значительный потенциал в качестве идеального кандидата для терапии доставки генов рака *in vivo*. Учитывая центральную роль, которую циркРНК играют в онкогенезе РШМ, можно предположить, что генная терапия, нацеленная на определенные геномные локусы, связанные с циркРНК,

может стать инновационным терапевтическим подходом к РШМ. Однако крайне важно признать, что эта гипотеза основана на существующих исследованиях и подчеркивает необходимость дальнейших исследований для углубления в эту зарождающуюся область.

Недавние исследования привлекли внимание к экзосомам — небольшим внеклеточным пузырькам размером от 30 до 100 нм. Экзосомы характеризуются липидным бислоем и четко выраженной сферической морфологией и играют ключевую роль в транспорте межклеточного материала и коммуникации между проксимальными и удаленными клетками [67]. Интересно, что исследования выявили обилие экзосом в образцах цервикально-влагалищного лаважа, полученных от женщин, страдающих РШМ [68]. Более того, более глубокие исследования экзосом выявили их обогащение длнРНК, происходящими из клеток РШМ. Это обогащение подчеркивается заметной экспрессией длнРНК, таких как HOTAIR, MALAT1 и MEG3, в экзосомах, полученных из образцов цервикально-влагалищного лаважа при РШМ [69]. Кроме того, специфическое обогащение миРНК-221–3р было отмечено в экзосомах, секретируемых клетками плоскоклеточного РШМ. В этом контексте было показано, что миРНК-221–3р облегчает миграцию и образование трубочек лимфатических эндотелиальных клеток человека, тем самым способствуя лимфангиогенезу и метастазированию в лимфатические узлы [70]. Что касается циркРНК, то их особенно много в экзосомах, и часто они превосходят по количеству свои клеточные аналоги. Это предполагает активный клеточный механизм упаковки циркРНК в экзосомы, подчеркивая их роль в межклеточной коммуникации [71].

Было обнаружено, что опосредованная экзосомами доставка циркРНК играет важную роль в облегчении межклеточной коммуникации в различных контекстах рака [72]. Например, циркРНК, присутствующие в экзосомах плазмы, продемонстрировали уникальные паттерны экспрессии при раке желудка, активно участвуя в потемнении белой жировой ткани путем активации PRDM16 и подавления миРНК-133 [73]. Следовательно, можно предположить, что внеклеточные циркРНК, транспортируемые через экзосомы при РШМ, обладают потенциалом модулировать специфические функции в клетках-реципиентах, влияя на родственные миРНК, тем самым организуя регуляцию прогрессирования РШМ.

Однако необходимо отметить, что подобных экспериментов в этой области мало, что требует дальнейших исследовательских усилий для углубления нашего понимания этой многообещающей области. Таким образом, сложное взаимодействие между миРНК, циркРНК и различными молекулярными механизмами открывает огромные перспективы в области исследований рака, особенно в контексте РШМ. Крайне важно провести дополнительные эксперименты, охватывающие РШМ и различные другие типы рака, чтобы раскрыть точную роль этих некодирующих РНК. Кроме того, тщательного изучения требуют использование наночастиц

для совместной доставки терапевтических агентов и потенциал генной терапии, особенно воздействие на локусы генов, связанные с циркРНК. Также роль экзосом в транспорте циркРНК и их влияние на межклеточную коммуникацию при РШМ требуют дальнейшего изучения. Эти разнообразные направления исследований могут улучшить наше понимание биологии рака и проложить путь к инновационным терапевтическим стратегиям, которые обещают будущее.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РШМ продолжает представлять значительную и постоянную угрозу здоровью женщин из-за высокого уровня заболеваемости. Это подчеркивает острую необходимость активизации исследовательских усилий и сосредоточения внимания на этой актуальной проблеме. Интересно, что циркРНК оказались многообещающими молекулами в контексте РШМ. Они обладают особым потенциалом в качестве биомаркеров, способных значительно повысить точность диагностики и прогностических оценок. Например, сверхэкспрессия специфической циркРНК *hsa_circ_0023404* связана со сверхактивацией пути YAP, который играет решающую роль в иницировании и прогрессировании РШМ [53]. Тем не менее это открытие поднимает вопросы, заставляющие задуматься: подвергаются ли циркРНК сложной регуляции с помощью множественных миРНК, тем самым оказывая многогранное влияние на экспрессию последующих генов? Как взаимодействие и перекрестные помехи влияют на экспрессию циркРНК во время развития РШМ? Будущие исследования призваны пролить свет на тонкости этих процессов.

Крайне важно подчеркнуть, что, хотя расшифровка механистической роли циркРНК имеет решающее значение, эквивалентный акцент должен быть сделан на выяснении их клинического значения в контексте РШМ. Благодаря постоянному развитию технологий секвенирования нового поколения и микрочипов наше понимание загадочной роли, которую играют циркРНК при РШМ, а также при различных других заболеваниях, постепенно расширяется. В клинической практике специалисты постепенно приближаются к более глубокому пониманию того, как стратегически манипулировать циркРНК для терапевтических вмешательств против целого ряда заболеваний. Следовательно, постоянный и бдительный мониторинг событий в этой области является обязательным, поскольку он обещает не только расширить наши научные знания, но и повысить нашу способность эффективно контролировать и лечить РШМ.

ЦиркРНК, которые когда-то упускались из виду и недооценивались, теперь по праву заняли свою позицию выдающегося и заслуживающего внимания семейства некодирующих РНК. Появление передовых методов секвенирования и сложных инструментов биоинформатики выявило обширный репертуар циркРНК в клетках человека, охватывающий различные патологические состояния, причем особый интерес представляет рак. РШМ как распространенное злокачественное

заболевание среди женщин не ускользнул от пристального внимания исследований циркРНК. Эти исследовательские усилия выявили существенные различия в профилях экспрессии циркРНК между клетками РШМ и их нормальными аналогами, что убедительно свидетельствует о том, что эти циркРНК играют ключевую биологическую роль в этом неопластическом заболевании.

Одним из преобладающих механизмов, посредством которых циркРНК оказывают свое влияние на РШМ, является процесс губки микроРНК. Множественные микроРНК вовлечены в прогрессирование РШМ, а циркРНК сложным образом модулируют это прогрессирование, взаимодействуя и регулируя активность этих микроРНК. Крайне важно признать, что, хотя циркРНК демонстрируют огромные перспективы в диагностике и лечении РШМ, точные механизмы, управляющие их действием, остаются не полностью понятными.

В заключение можно сказать, что циркРНК представляют собой захватывающий и многообещающий рубеж в диагностике и лечении РШМ, открывая новые пути и возможности для значительного улучшения результатов лечения пациентов. Их многогранная роль в лечении РШМ, как механистическая, так и клиническая, подчеркивает важность продолжения исследований в этой динамичной области.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1 Pimple S.A., Mishra G.A. Global strategies for cervical cancer prevention and screening. *Minerva Ginecol.* 2019;71(4):313–20. DOI: 10.23736/S0026-4784.19.04397-1
- 2 Perkins R.B., Wentzensen N., Guido R.S., Schiffman M. Cervical cancer screening: a review. *JAMA.* 2023;330(6):547–58. DOI: 10.1001/jama.2023.13174
- 3 Aballéa S., Beck E., Cheng X., Demarteau N., Li X., Ma F., et al. Risk factors for cervical cancer in women in China: A meta-model. *Womens Health (Lond).* 2020;16:1745506520940875. DOI: 10.1177/1745506520940875
- 4 Kumar L., Harish P., Malik P.S., Khurana S. Chemotherapy and targeted therapy in the management of cervical cancer. *Curr Probl Cancer.* 2018;42(2):120–8. DOI: 10.1016/j.currprobcancer.2018.01.016
- 5 Kumar L., Upadhyay A., Jayaraj A.S. Chemotherapy and immune check point inhibitors in the management of cervical cancer. *Curr Probl Cancer.* 2022 Dec;46(6):100900. doi: 10.1016/j.currprobcancer.2022.100900.
- 6 Buskwofie A., David-West G., Clare C.A. A review of cervical cancer: incidence and disparities. *J Natl Med Assoc.* 2020;12(2):229–32. DOI: 10.1016/j.jnma.2020.03.002
- 7 Toden S., Zumwalt T.J., Goel A. Non-coding RNAs and potential therapeutic targeting in cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2021;1875(1):188491. DOI: 10.1016/j.bbcan.2020.188491
- 8 Gareev I., Gileva Y., Dzidzaria A., Beylerli O., Pavlov V., Agaverdiev M., et al. Long non-coding RNAs in oncology. *Noncoding RNA Res.* 2021;6(3):139–45. DOI: 10.1016/j.ncrna.2021.08.001
- 9 Li B., Li Y., Hu L., Liu Y., Zhou Q., Wang M., et al. Role of circular RNAs in the pathogenesis of cardiovascular disease. *J Cardiovasc Transl Res.* 2020;13(4):572–83. DOI: 10.1007/s12265-019-09912-2

- 10 Li Y., Gao X., Yang C., Yan H., Li C. CircRNA hsa_circ_0018289 exerts an oncogenic role in cervical cancer progression through miR-1294/ICMT axis. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(5):e24348. DOI: 10.1002/jcla.24348
- 11 Ma H.B., Yao Y.N., Yu J.J., Chen X.X., Li H.F. Extensive profiling of circular RNAs and the potential regulatory role of circRNA-000284 in cell proliferation and invasion of cervical cancer via sponging miR-506. *Am J Transl Res.* 2018;10(2):592–604. PMID: 29511454
- 12 Zhou W.Y., Cai Z.R., Liu J., Wang D.S., Ju H.Q., Xu R.H. Circular RNA: metabolism, functions and interactions with proteins. *Mol Cancer.* 2020;19(1):172. DOI: 10.1186/s12943-020-01286-3
- 13 Liang D., Wilusz J.E. Short intronic repeat sequences facilitate circular RNA production. *Genes Dev.* 2014;28(20):2233–47. DOI: 10.1101/gad.251926.114
- 14 Chen C.K., Cheng R., Demeter J., Chen J., Weingarten-Gabbay S., Jiang L., et al. Structured elements drive extensive circular RNA translation. *Mol Cell.* 2021;81(20):4300–18.e13. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.07.042
- 15 Misir S., Wu N., Yang B.B. Specific expression and functions of circular RNAs. *Cell Death Differ.* 2022;29(3):481–91. DOI: 10.1038/s41418-022-00948-7
- 16 Kristensen L.S., Andersen M.S., Stagsted L.V.W., Ebbesen K.K., Hansen T.B., Kjems J. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs. *Nat Rev Genet.* 2019;20(11):675–91. DOI: 10.1038/s41576-019-0158-7
- 17 Kristensen L.S., Jakobsen T., Hager H., Kjems J. The emerging roles of circRNAs in cancer and oncology. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(3):188–206. DOI: 10.1038/s41571-021-00585-y
- 18 Li F., Yang Q., He A.T., Yang B.B. Circular RNAs in cancer: Limitations in functional studies and diagnostic potential. *Semin Cancer Biol.* 2021;75:49–61. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.10.002
- 19 Beilerli A., Gareev I., Beylerli O., Yang G., Pavlov V., Aliev G., et al. Circular RNAs as biomarkers and therapeutic targets in cancer. *Semin Cancer Biol.* 2022;83:242–52. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.12.026
- 20 Zang J., Lu D., Xu A. The interaction of circRNAs and RNA binding proteins: An important part of circRNA maintenance and function. *J Neurosci Res.* 2020;98(1):87–97. DOI: 10.1002/jnr.24356
- 21 Qu S., Yang X., Li X., Wang J., Gao Y., Shang R., et al. Circular RNA: A new star of noncoding RNAs. *Cancer Lett.* 2015;365(2):141–8. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.06.003
- 22 Rogalska M.E., Vivori C., Valcárcel J. Regulation of pre-mRNA splicing: roles in physiology and disease, and therapeutic prospects. *Nat Rev Genet.* 2023;24(4):251–69. DOI: 10.1038/s41576-022-00556-8
- 23 Zheng S., Gu T., Bao X., Sun J., Zhao J., Zhang T., et al. Circular RNA hsa_circ_0014243 may serve as a diagnostic biomarker for essential hypertension. *Exp Ther Med.* 2019;17(3):1728–36. DOI: 10.3892/etm.2018.7107
- 24 Ye Y.L., Yin J., Hu T., Zhang L.P., Wu L.Y., Pang Z. Increased circulating circular RNA_103516 is a novel biomarker for inflammatory bowel disease in adult patients. *World J Gastroenterol.* 2019;25(41):6273–88. DOI: 10.3748/wjg.v25.i41.6273
- 25 Lei M., Zheng G., Ning Q., Zheng J., Dong D. Translation and functional roles of circular RNAs in human cancer. *Mol Cancer.* 2020;19(1):30. DOI: 10.1186/s12943-020-1135-7
- 26 Chen L., Shan G. CircRNA in cancer: Fundamental mechanism and clinical potential. *Cancer Lett.* 2021;505:49–57. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.02.004
- 27 Fasolo F., Di Gregoli K., Maegdefessel L., Johnson J.L. Non-coding RNAs in cardiovascular cell biology and atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2019;115(12):1732–56. DOI: 10.1093/cvr/cvz203
- 28 Beilerli A., Begliarzade S., Sufianov A., Ilyasova T., Liang Y., Beylerli O. Circulating circRNA-7 as a potential non-invasive biomarker for epithelial ovarian cancer: An investigative study. *Noncoding RNA Res.* 2022;7(3):197–204. DOI: 10.1016/j.ncrna.2022.07.004
- 29 Hao Z., Yang J., Wang C., Li Y., Zhang Y., Dong X., et al. MicroRNA-7 inhibits metastasis and invasion through targeting focal adhesion kinase in cervical cancer. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(1):480–7. PMID: 25785020
- 30 Zhou X., Chen J., Tang W. The molecular mechanism of HOTAIR in tumorigenesis, metastasis, and drug resistance. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2014;46(12):1011–5. DOI: 10.1093/abbs/gmu104
- 31 Suto T., Yokobori T., Yajima R., Morita H., Fujii T., Yamaguchi S., et al. MicroRNA-7 expression in colorectal cancer is associated with poor prognosis and regulates cetuximab sensitivity via EGFR regulation. *Carcinogenesis.* 2015;36(3):338–45. DOI: 10.1093/carcin/bgu242
- 32 Li Y., Zheng F., Xiao X., Xie F., Tao D., Huang C., et al. CircHIPK3 sponges miR-558 to suppress heparanase expression in bladder cancer cells. *EMBO Rep.* 2022;23(11):e56102. DOI: 10.15252/embr.202256102
- 33 Xiao-Long M., Kun-Peng Z., Chun-Lin Z. Circular RNA circ_HIPK3 is down-regulated and suppresses cell proliferation, migration and invasion in osteosarcoma. *J Cancer.* 2018;9(10):1856–62. DOI: 10.7150/jca.24619
- 34 Chen X., Mao R., Su W., Yang X., Geng Q., Guo C., et al. Circular RNA circHIPK3 modulates autophagy via MIR124-3p-STAT3-PRKAA/AMPKα signaling in STK11 mutant lung cancer. *Autophagy.* 2020;16(4):659–71. DOI: 10.1080/15548627.2019.1634945
- 35 Wen J., Liao J., Liang J., Chen X.P., Zhang B., Chu L. Circular RNA HIPK3: A Key Circular RNA in a Variety of Human Cancers. *Front Oncol.* 2020;10:773. DOI: 10.3389/fonc.2020.00773
- 36 Shen Z., Zhou L., Zhang C., Xu J. Reduction of circular RNA Foxo3 promotes prostate cancer progression and chemoresistance to docetaxel. *Cancer Lett.* 2020;468:88–101. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.10.006
- 37 Yang T., Li Y., Zhao F., Zhou L., Jia R. Circular RNA Foxo3: a promising cancer-associated biomarker. *Front Genet.* 2021;12:652995. DOI: 10.3389/fgene.2021.652995
- 38 Yu T., Wang Y., Fan Y., Fang N., Wang T., Xu T., et al. CircRNAs in cancer metabolism: a review. *J Hematol Oncol.* 2019;12(1):90. DOI: 10.1186/s13045-019-0776-8
- 39 Wang J., Zhu S., Meng N., He Y., Lu R., Yan G.R. ncRNA-Encoded peptides or proteins and cancer. *Mol Ther.* 2019;27(10):1718–25. DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.09.001
- 40 Bose R., Ain R. Regulation of transcription by circular RNAs. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1087:81–94. DOI: 10.1007/978-981-13-1426-1_7
- 41 Li L., Li W., Chen N., Zhao H., Xu G., Zhao Y., et al. FLI1 exonic circular RNAs as a novel oncogenic driver to promote tumor metastasis in small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2019;25(4):1302–17. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1447
- 42 Wilson J.E., Pestova T.V., Hellen C.U., Sarnow P. Initiation of protein synthesis from the A site of the ribosome. *Cell.* 2000;102(4):511–20. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)00055-6
- 43 Greco S., Cardinali B., Falcone G., Martelli F. Circular RNAs in muscle function and disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3454. DOI: 10.3390/ijms19113454
- 44 Zhang M., Huang N., Yang X., Luo J., Yan S., Xiao F., et al. A novel protein encoded by the circular form of the SHPRH gene suppresses glioma tumorigenesis. *Oncogene.* 2018;37(13):1805–14. DOI: 10.1038/s41388-017-0019-9
- 45 Begum S., Yiu A., Stebbing J., Castellano L. Novel tumour suppressive protein encoded by circular RNA, circ-SHPRH, in glioblastomas. *Oncogene.* 2018;37(30):4055–57. DOI: 10.1038/s41388-018-0230-3
- 46 Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- 47 Arbyn M., Ronco G., Anttila A., Meijer C.J., Poljak M., Ogilvie G., et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F88–99. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.06.095
- 48 Ergünay K., Misirlioglu M., Firat P., Tuncer Z.S., Tuncer S., Yildiz I., et al. Detection and typing of human papilloma virus by polymerase chain reaction and hybridization assay in cervical samples with cytological abnormalities. *Mikrobiyol Bul.* 2008;42(2):273–82.
- 49 Fontham E.T.H., Wolf A.M.D., Church T.R., Etzioni R., Flowers C.R., et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(5):321–46. DOI: 10.3322/caac.21628
- 50 Bhattacharjee R., Das S.S., Biswal S.S., Nath A., Das D., Basu A., et al. Mechanistic role of HPV-associated early proteins in cervical cancer: Molecular pathways and targeted therapeutic strategies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022;174:103675. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103675
- 51 Li Z., Ruan Y., Zhang H., Shen Y., Li T., Xiao B. Tumor-suppressive circular RNAs: Mechanisms underlying their suppression of tumor occurrence and use as therapeutic targets. *Cancer Sci.* 2019;110(12):3630–8. DOI: 10.1111/cas.14211
- 52 Xue C., Wei J., Li M., Chen S., Zheng L., Zhan Y., et al. The emerging roles and clinical potential of circSMARCA5 in cancer. *Cells.* 2022;11(19):3074. DOI: 10.3390/cells11193074
- 53 Zhang J., Zhao X., Zhang J., Zheng X., Li F. Circular RNA hsa_circ_0023404 exerts an oncogenic role in cervical cancer through regulating miR-136/TFCP2/YAP pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;501(2):428–33. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.05.006
- 54 Yang W., Xie T. Hsa_circ_CSPPI/MiR-361-5p/ITGB1 regulates proliferation and migration of cervical cancer (CC) by modulating

- the PI3K-Akt signaling pathway. *Reprod Sci.* 2020;27(1):132–44. DOI: 10.1007/s43032-019-00008-5
- 55 Tornesello M.L., Faraonio R., Buonaguro L., Annunziata C., Starita N., Cerasuolo A., et al. The role of microRNAs, long non-coding RNAs, and circular RNAs in cervical cancer. *Front Oncol.* 2020;10:150. DOI: 10.3389/fonc.2020.00150
- 56 Li M., Ren C.X., Zhang J.M., Xin X.Y., Hua T., Wang H.B., et al. The effects of miR-195-5p/MMP14 on proliferation and invasion of cervical carcinoma cells through TNF signaling pathway based on bioinformatics analysis of microarray profiling. *Cell Physiol Biochem.* 2018;50(4):1398–413. DOI: 10.1159/000494602
- 57 Xu Y.J., Yu H., Liu G.X. Hsa_circ_0031288/hsa-miR-139-3p/Bcl-6 regulatory feedback circuit influences the invasion and migration of cervical cancer HeLa cells. *J Cell Biochem.* 2020;121(10):4251–60. DOI: 10.1002/jcb.29650
- 58 Ma H., Tian T., Liu X., Xia M., Chen C., Mai L., et al. Upregulated circ_0005576 facilitates cervical cancer progression via the miR-153/KIF20A axis. *Biomed Pharmacother.* 2019;118:109311. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109311
- 59 Al-Hawary S.I.S., Asghar W., Amin A., Mustafa Y.F., Hjazi A., Almulla A.F., et al. Circ_0067934 as a novel therapeutic target in cancer: From mechanistic to clinical perspectives. *Pathol Res Pract.* 2023;245:154469. DOI: 10.1016/j.prp.2023.154469
- 60 Lin E., Liu S., Xiang W., Zhang H., Xie C. CircEIF4G2 Promotes Tumorigenesis and Progression of Osteosarcoma by Sponging miR-218. *Biomed Res Int.* 2020;2020:8386936. DOI: 10.1155/2020/8386936
- 61 Gandhi N.S., Tekade R.K., Chougule M.B. Nanocarrier mediated delivery of siRNA/miRNA in combination with chemotherapeutic agents for cancer therapy: current progress and advances. *J Control Release.* 2014;194:238–56. DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.09.001
- 62 Sadreddini S., Safaralizadeh R., Baradaran B., Aghebati-Maleki L., Hosseinpour-Feizi M.A., Shanehbandi D., et al. Chitosan nanoparticles as a dual drug/siRNA delivery system for treatment of colorectal cancer. *Immunol Lett.* 2017;181:79–86. DOI: 10.1016/j.imlet.2016.11.013
- 63 Yang Y.C., Cai J., Yin J., Zhang J., Wang K.L., Zhang Z.T. Heparin-functionalized Pluronic nanoparticles to enhance the antitumor efficacy of sorafenib in gastric cancers. *Carbohydr Polym.* 2016;136:782–90. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.09.023
- 64 Luo C.L., Liu Y.Q., Wang P., Song C.H., Wang K.J., Dai L.P., et al. The effect of quercetin nanoparticle on cervical cancer progression by inducing apoptosis, autophagy and anti-proliferation via JAK2 suppression. *Biomed Pharmacother.* 2016;82:595–605. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.05.029
- 65 Men K., Duan X., He Z., Yang Y., Yao S., Wei Y. CRISPR/Cas9-mediated correction of human genetic disease. *Sci China Life Sci.* 2017;60(5):447–57. DOI: 10.1007/s11427-017-9032-4
- 66 Gampa S.C., Garimella S.V., Pandrangi S. Nano-TRAIL: a promising path to cancer therapy. *Cancer Drug Resist.* 2023;6(1):78–102. DOI: 10.20517/cdr.2022.82
- 67 Sufianov A., Begliarzade S., Beilerli A., Liang Y., Ilyasova T., Beylerli O. Circular RNAs as biomarkers for lung cancer. *Noncoding RNA Res.* 2022;8(1):83–8. DOI: 10.1016/j.ncrna.2022.11.002
- 68 Yao S., Yin Y., Jin G., Li D., Li M., Hu Y., et al. Exosome-mediated delivery of miR-204-5p inhibits tumor growth and chemoresistance. *Cancer Med.* 2020;9(16):5989–98. DOI: 10.1002/cam4.3248
- 69 Begliarzade S., Beilerli A., Sufianov A., Tamrazov R., Kudriashov V., Ilyasova T., et al. Long non-coding RNAs as promising biomarkers and therapeutic targets in cervical cancer. *Noncoding RNA Res.* 2023;8(2):233–9. DOI: 10.1016/j.ncrna.2023.02.006
- 70 Li Y., Gao X., Huang Y., Zhu X., Chen Y., Xue L., et al. Tumor micro-environment promotes lymphatic metastasis of cervical cancer: its mechanisms and clinical implications. *Front Oncol.* 2023;13:1114042. DOI: 10.3389/fonc.2023.1114042
- 71 Sufianov A., Begliarzade S., Kudriashov V., Beilerli A., Ilyasova T., Liang Y., et al. The role of circular RNAs in the pathophysiology of oral squamous cell carcinoma. *Noncoding RNA Res.* 2022;8(1):109–14. DOI: 10.1016/j.ncrna.2022.11.004
- 72 Preußner C., Hung L.H., Schneider T., Schreiner S., Hardt M., Moebus A., et al. Selective release of circRNAs in platelet-derived extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles.* 2018;7(1):1424473. DOI: 10.1080/20013078.2018
- 73 Guo X., Gao C., Yang D.H., Li S. Exosomal circular RNAs: A chief culprit in cancer chemotherapy resistance. *Drug Resist Updat.* 2023;67:100937. DOI: 10.1016/j.drug.2023.100937

The Effect of Treatment for Epilepsy Associated with Malignant Neoplasms of the Brain: a Literature Review

Y. Wang — PhD, Prof., Institute of Pharmacy, orcid.org/0000-0002-6312-2027

Y. Wang¹, Laysan F. Mufazalova², Natalya A. Mufazalova², Vladislav I. Korunas², Nailya V. Ilyasova², Andrey V. Vasilchenko³, Aleksandr V. Samorodov^{2,*}

Laysan F. Mufazalova — Cand. Sci. (Med.), Department of Pharmacology with a Course of Clinical Pharmacology, orcid.org/0000-0001-8129-9320

¹ Hangzhou Normal University, Hangzhou, China

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

³ Ufa Law Institute of the Ministry of Internal Affairs of Russia, Ufa, Russian Federation

Natalya A. Mufazalova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Pharmacology with a Course of Clinical Pharmacology, orcid.org/0000-0002-0656-3459

* Correspondence to: Aleksandr V. Samorodov, e-mail: avsamorodov@gmail.com

Vladislav I. Korunas — Graduate Student (6th year), Medical Faculty, orcid.org/0000-0001-6809-5892

Abstract

Introduction. Epilepsy is a frequent complication in patients with malignant neoplasms of the brain. However, despite an extensive number of studies, anticonvulsants with antitumor activity have not been studied enough. The purpose of this study was to evaluate the efficacy and tolerability of brivaracetam and levetiracetam as an additional therapy in patients with malignant brain tumors, as an anticonvulsant and antitumor agent. **Materials and methods.** The search was carried out in the electronic databases PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library until June 2023. Screening and selection of studies was carried out according to the recommendations of PRISMA. The search included a combination of queries related to “glioma”, “epilepsy”, “antiepileptic drugs” and “efficacy”. From all the relevant articles, three different results were extracted for both mono- and polytherapy: adult patients with brain malignancies; $\geq 55\%$ of patients with proven or suspected glioma using histological examination; ≥ 10 patients receiving the same AED. **Results.** The data regarding levetiracetam are contradictory. In terms of research, this drug has shown not only anticonvulsant activity, but also antitumor activity. Other researchers point to the absence of antitumor activity in levetiracetam. Brivaracetam is an effective anticonvulsant drug that has shown antitumor activity in studies, but there are not enough studies to make an adequate conclusion. **Discussion.** The results obtained on the antitumor activity of levetiracetam are quite contradictory. Perhaps this is due to the heterogeneity of patient populations in terms of morphological examination of the tumor, different patients receiving concomitant treatment, and the prevalence of the tumor process. With regard to brivaracetam, it is not possible to give an adequate conclusion about an effective combination of antitumor and anticonvulsant activity due to the insufficient number of studies to date. **Conclusion.** Levetiracetam and brivaracetam have shown high efficacy in the symptomatic treatment of epilepsy associated with brain tumors. However, data on the presence of antitumor activity in these drugs is contradictory and requires further research.

Nailya V. Ilyasova — 4th year Student, Medical Faculty, orcid.org/0009-0008-1774-9831

Andrey V. Vasilchenko — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Forensics

Aleksandr V. Samorodov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pharmacology with a Course of Clinical Pharmacology, orcid.org/0000-0001-9302-499X

Keywords: anticonvulsants, antiepileptic drugs, epilepsy, malignant neoplasms of the brain, efficacy, levetiracetam, brivaracetam

For citation: Wang Y., Mufazalova L.F., Mufazalova N.A., Korunas V.I., Ilyasova N.V., Vasilchenko A.V., Samorodov A.V. The effect of treatment for epilepsy associated with malignant neoplasms of the brain: a literature review. *Creative Surgery and Oncology*. 2023;13(4):330–334. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-5>

Эффективность лечения эпилепсии, ассоциированной со злокачественными новообразованиями головного мозга: обзор литературы

Юи Ванг¹, Л.Ф. Муфазалова², Н.А. Муфазалова², В.И. Корунас², Н.В. Ильясова², А.В. Васильченко³, А.В. Самородов^{2*}

¹ Ханчжоуский педагогический университет, Китай, Ханчжоу

² Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

³ Уфимский юридический институт МВД России, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Самородов Александр Владимирович, e-mail: avsamorodov@gmail.com

Аннотация

Введение. Эпилепсия является частым осложнением у пациентов, имеющих злокачественные новообразования головного мозга. Однако несмотря на обширное количество исследований, противосудорожные препараты, обладающие и противоопухолевой активностью, изучены недостаточно. Целью данного исследования явилось оценить эффективность и переносимость бриварацетама и леветирацетама в качестве дополнительной терапии у пациентов со злокачественными новообразованиями головного мозга как противосудорожных и противоопухолевых средств. **Материалы и методы.** Поиск проводился в электронных базах данных PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library до июня 2023 г. Скрининг и отбор исследований проводился согласно рекомендациям PRISMA. Поиск включал комбинацию запросов, связанных с «глиомой», «эпилепсией», «противоэпилептическими препаратами» и «эффективностью». Из всех подходящих статей были извлечены три различных результата как для моно-, так и для политерапии: взрослые пациенты со злокачественными новообразованиями головного мозга; ≥ 55 % пациентов с доказанной или подозреваемой глиомой при помощи гистологического исследования; ≥ 10 пациентов, получавших один и тот же препарат. **Результаты.** Данные в отношении леветирацетама противоречивые. В части исследований данный препарат показал не только противосудорожную, но и противоопухолевую активность. Другие же исследователи указывают на отсутствие у леветирацетама противоопухолевой активности. Бриварацетам — эффективный противосудорожный препарат, который показал в исследованиях противоопухолевую активность, однако исследований недостаточно, чтобы сделать адекватный вывод. **Обсуждение.** Полученные результаты о противоопухолевой активности леветирацетама достаточно противоречивы. Возможно, это связано с неоднородностью популяций больных с точки зрения морфологического исследования опухоли, разного приема пациентами сопутствующего лечения, распространенности опухолевого процесса. В отношении бриварацетама дать адекватное заключение об эффективной комбинации противоопухолевой и противосудорожной активности не представляется возможным ввиду недостаточного количества исследований на сегодняшний день. **Заключение.** Леветирацетам и бриварацетам при симптоматической терапии эпилепсии, ассоциированной с опухолями головного мозга, показали высокую эффективность. Однако данные о наличии противоопухолевой активности у данных препаратов противоречивы и требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: противосудорожные средства, противоэпилептические препараты, эпилепсия, злокачественные новообразования головного мозга, эффективность, леветирацетам, бриварацетам

Для цитирования: Ванг Юи, Муфазалова Л.Ф., Муфазалова Н.А., Корунас В.И., Ильясова Н.В., Васильченко А.В., Самородов А.В. Эффективность лечения эпилепсии, ассоциированной со злокачественными новообразованиями головного мозга: обзор литературы. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(4):330–334. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-5>

Ванг Юи — PhD, профессор, Институт фармации, orcid.org/0000-0002-6312-2027

Муфазалова Ляйсан Фагимовна — к.м.н., кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, orcid.org/0000-0001-8129-9320

Муфазалова Наталья Альбертовна — д.м.н., профессор, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, orcid.org/0000-0002-0656-3459

Корунас Владислав Игоревич — студент 6 курса лечебного факультета, orcid.org/0000-0001-6809-5892

Ильясова Наиля Варисовна — студентка 4 курса лечебного факультета, orcid.org/0009-0008-1774-9831

Васильченко Андрей Владимирович — к.м.н., доцент, кафедра криминалистики

Самородов Александр Владимирович — д.м.н., доцент, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, orcid.org/0000-0001-9302-499X

INTRODUCTION

One of the initial symptoms of brain tumors are convulsions, which occur in about 40 % of patients. Patients with convulsive syndrome associated with brain neoplasms are difficult cases for curation, requiring an interdisciplinary approach [1–3]. At the same time, the issue of the treatment of this complication from the point of view of the choice of antiepileptic drugs is quite difficult due to resistance to these drugs in this population of patients [4–6].

Today, there is a wide range of AED on the market, having various mechanisms of action and affecting an extensive number of targets, while most representatives have not been fully studied in terms of their direct endpoints of action [7–10].

The mechanism of epileptogenesis in neoplasms of the central nervous system is neither sufficiently studied. In these patients, convulsions may occur with tumors of different localization: infiltrative or deforming. At the same time, convulsive activity does not occur directly due to the presence of the tumor itself, but from the peritumoral cortex in most patients. The exception is glioneuron tumors, which contain neuronal elements [11–13].

Due to the high incidence of epilepsy in patients with malignant neoplasms of the brain, the choice of the most appropriate therapeutic tactics to manage a patient should not only be determined by the effectiveness of the drug, subject to the occurrence of various types of seizures, high rates of individual tolerability and the potential for drug interaction [14–17]. Modern ideas about antiepileptic drugs in the context of the treatment of seizures in this population of patients include, in addition to anticonvulsant action, also the ability to provide antitumor activity [18]. However, despite an extensive number of studies, anticonvulsants with antitumor activity have not been studied enough.

The purpose of this study is to retrospectively evaluate the efficacy and tolerability of brivaracetam and levetiracetam as additional therapy in patients with brain malignancies.

MATERIALS AND METHODS

The literature review was carried out in the electronic databases PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library until June 1, 2023. Screening and selection of studies was carried out according to the recommendations of PRISMA. The search included a combination of queries related to “glioma”, “epilepsy”, “antiepileptic drugs” and “efficacy”. Articles were selected out independently by title and abstract of all potentially significant full-text articles. The search for additional sources in the literature lists from the included full-text articles was carried out manually. The inclusion criteria were: (1) adult patients with brain malignancies, (2) ≥ 55 % of patients with proven or suspected glioma using histological examination, (3) ≥ 10 patients receiving the same AED. The exclusion criteria were: (1) ≥ 55 % of patients receiving perioperative prophylaxis of AED, and the lack of information on the outcomes of treatment of seizures in relation to this group of patients and patients receiving symptomatic treatment, (2) lack of documentation on the outcomes for each AED, (3) articles on the treatment of epileptic status. The information was obtained from

interventional (randomized and non-randomized) and observational studies (cohort, case-control and case series).

RESULTS AND DISCUSSION

Levetiracetam is often used as the first-line drug of the epilepsy monotherapy regimen. [19, 20]. Although its exact mechanism of action is not fully understood, it is reliably known that it exerts its anticonvulsant effect by binding the SV2A protein in synaptic vesicles. This drug has a wide therapeutic range, rapid activation of pharmacodynamic mechanisms, as well as good tolerability [18].

Kim et al. have shown that levetiracetam can contribute to a longer survival of patients with glioma [21], whereas the analysis of four clinical trials did not show the advantages of using levetiracetam in terms of increasing the survival of patients with brain tumors [22].

In the study, as mentioned above, it remains controversial which of the AED is the best option to ensure not only anticonvulsant, but also antitumor efficacy against glioma cells.

Lange F. Et al. have investigated the molecular biological mechanisms of the effect of four antiepileptic drugs on brain tumor cells: levetiracetam, valproic acid, per and carbamazepine. To simulate native conditions directly inside the tumor, the researchers have used a glioblastoma cell line obtained from the patient. As a result of the experiment, the findings show that of the four studied drugs, only perampanel inhibited cell growth in the studied glioblastoma cell lines, whereas levetiracetam did not show antitumor activity [18].

According to a study carried out by Pim B. van der Meer, levetiracetam shows higher therapeutic efficacy compared to enzyme-inducing antiseizure medications. A retrospective observational cohort study included patients with grade 2–4 glioma with a maximum follow-up duration of 36 months. At the same time, cases of unsuccessful therapy due to uncontrolled convulsions were twice as common in the group receiving EIASM (36 % vs. 18 %). In addition, the ineffectiveness of therapy in the levetiracetam group for other reasons was also much less common. Thus, in patients with glioma, the prescription of levetiracetam to combat convulsions seems more rational [23].

In another review study, a team of researchers from the Netherlands analyzed the effectiveness of levetiracetam in comparison with phenytoin and pregabalin among a similar population of patients: suffering from epilepsy associated with CNS tumors, more than 50 % of patients had histologically confirmed tumors of neuroectodermal origin (gliomas). It was concluded that levetiracetam, phenytoin and pregabalin are effective in the treatment of epilepsy associated with brain tumor damage, however, the use of levetiracetam is characterized by the greatest effectiveness and the lowest frequency of unsuccessful therapy [24].

A review made by Jia-Shu Chen et al., showed data to conclude that the use of levetiracetam does not improve the prognosis of life in the entire population of patients with glioblastomas, however, among patients with certain molecular patterns, levetiracetam may be the optimal treatment for epilepsy [25].

A group of researchers from Germany, on the contrary, concluded in their review that the early start of the use of antiepileptic drugs contributes to an increase in survival and a decrease in progression of glioblastomas. At the same time, a significant relevance was found only between survival (overall and progression-free survival) and levetiracetam intake. In addition, the researchers cite data that may indicate the possible antitumor activity of levetiracetam, probably due to epigenetic suppression of the MGMT enzyme and subsequent increase in the effectiveness of TMZ [26].

A relatively new anticonvulsant drug is brivaracetam, a representative of the racetam class, an analogue of levetiracetam, which is also a selective high-affinity ligand for synaptic vesicular protein 2A (SV2A) [27].

This drug is approved as an additional therapy and monotherapy for focal seizures in patients with epilepsy in the United States, and also as an additional drug for focal seizures in patients with epilepsy in the European Union [28].

Brivaracetam has shown high efficacy in cancer patients as an additional line of therapy for uncontrolled focal seizures, while a fairly low incidence of behavioral and cognitive disorders has been reported against the background of therapy.

However, there is no data on the efficacy and tolerability of this drug in patients with brain neoplasms.

Maschio M. et al. have investigated the antitumor activity of brivaracetam in vitro. The findings show that the anticonvulsant has a dose-dependent cytostatic effect on different glioma cell lines, which is accompanied by modification of a number of microRNAs (miRNAs). In their previous studies, the authors evaluated these results as an opportunity to use these data as a predictor of convulsions, as well as tumor progression in patients with brain neoplasms [29]. The efficacy of RVS as an adjunctive therapy in cancer patients with uncontrolled focal seizures was evaluated in randomized placebo-controlled studies [5, 30].

In this review, we have provided generalized information on current literature data on the effectiveness of antiepileptic drugs in a population of patients with brain neoplasms combining both anticonvulsant and antitumor activity. However, the results obtained on the antitumor activity of levetiracetam are quite contradictory. Perhaps this is due to the heterogeneity of patient populations in terms of morphological examination of the tumor, different patients receiving concomitant treatment, and the prevalence of the tumor process. One cannot exclude the simultaneous administration of antitumor drugs to this population of patients, which may also affect subsequent results in different studies. With regard to brivaracetam, it is difficult to give an adequate conclusion about an effective combination of antitumor and anticonvulsant activity due to the insufficient number of studies to date. Also, studies by different authors on this issue should be interpreted with caution due to the fact that the effectiveness of antiepileptic drugs has not always been the main result in studies, or such studies evaluated different time points or different effectiveness criteria.

CONCLUSION

Thus, modern antiepileptic drugs are a safe tool to treat epilepsy in patients with tumors of the central nervous system. Most publications note not only the high effectiveness of modern drugs, such as levetiracetam and brivaracetam, in the symptomatic treatment of epilepsy associated with glioblastomas, but also their positive effect on the prognosis of the patient's life. Besides, there are data that prove the antitumor activity of these drugs. However, these data are contradictory and require further research.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Sponsorship data. This work is not funded.

REFERENCES

- 1 Odintsova G.V., Abramov K.B., Ivanova N.E., Samochernykh K.A., Khachatryan V.A., Konradi A.O., et al. "Epilepsy 90–80–70": Intersectoral global Action Plan on epilepsy and other neurological disorders (2022–2031). *Translational medicine*. 2023;10(4):285–92 (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-285-292
- 2 Khaibullina R.R., Danilko K.V., Valeeva G.A., Shangina O.R. A method to treat periodontitis using a stromal-vascular fraction of human adipose tissue and an osteogenesis stimulator drug: Russian Federation patent 2800646 C1 2023 July 25 (In Russ.).
- 3 Khaibullina R.R., Danilko K.V., Lopatina N.V., Shangina O.R. A method to treat gum recession using gingival tissue and a regenerative stimulator drug: Russian Federation patent 2803692 C1 2023 Sept 19 (In Russ.).
- 4 Goldstein E.D., Feyissa A.M. Brain tumor related-epilepsy. *Neurol Neurochir Pol*. 2018;52(4):436–47. DOI: 10.1016/j.pjnns.2018.06.001
- 5 Kwan P., Trinka E., Van Paesschen W., Rektor I., Johnson M., Lu S. Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. *Epilepsia*. 2014;55:38–46. DOI: 10.1111/epi.12391
- 6 Nedbayeva D.N., Sirotkina O.V., Mineeva E.V., Vasilyeva E.Yu., Morozova E.I., Vavilova T.V., et al. The effect of comorbid pathology on the indicators of platelet functional activity in patients with unstable angina. *Translational medicine*. 2023;10(4):252–63 (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-252-263
- 7 Armstrong T.S., Grant R., Gilbert M.R., Lee J.W., Norden A.D. Epilepsy in glioma patients: mechanisms, management, and impact of anti-convulsant therapy. *Neuro-Oncol*. 2016;18(6):779–89. DOI: 10.1093/neuonc/nov269
- 8 Weller M., Stupp R., Wick W. Epilepsy meets cancer: when, why, and what to do about it? *Lancet Oncol*. 2012;13(9):e375–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70266-8
- 9 Nazaralieva E.T., Fedorov V.S., Zabrodskaia Y.M., Kim A.V., Dzhaneliev B.R., Shevtsov M.A., et al. Heat shock proteins as diagnostic and prognostic markers in malignant tumors of the central nervous system. *Translational Medicine*. 2022;9(6):5–15 (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-6-5-15
- 10 Odintsova G.V., Ermolaeva V.D., Samochernykh K.A., Ivanova N.E., Dengina N.O. Screening study of comorbid affective disorders in patients with pharmacoresistant epilepsy in a neurosurgical hospital. *Translational Medicine*. 2022;9(6):36–43 (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-6-36-43
- 11 Slegers R.J., Blumcke I. Low-grade developmental and epilepsy associated brain tumors: a critical update 2020. *Acta Neuropathol Commun*. 2020;8(1):27. DOI: 10.1186/s40478-020-00904-x
- 12 Maschio M. Brain tumor-related epilepsy. *Curr Neuropharmacol*. 2012;10:124–33. DOI: 10.2174/157015912800604470
- 13 Borshevetskaya A.A., Trushina L.I., Efimtsev A.Yu., Ternovyyh I.K., Galyautdinova L.E., Egorova V.S., et al. Methods of radiation diagnosis of sleep disorders in patients with acute ischemic stroke. *Translational Medicine*. 2022;9(6):44–58 (In Russ.). DOI: 10.18705/23114495-2022-9-6-44-58
- 14 Petrishchev N.N., Shlyakhto E.V., Tsyrlin V.A. The role of oxygen free radicals in the mechanisms of local and distant ischemic preconditioning of the myocardium. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2006;8:10–5 (In Russ.).

- 15 Maschio M., Dinapoli L., Zarabla A., Jandolo B. Issues related to the pharmacological management of patients with brain tumours and epilepsy. *Funct Neurol.* 2006;21(1):15–9. PMID: 16734997.
- 16 Pazgan-Simon M., Simon K.A., Jarowicz E., Rotter K., Szymanek-Pasternak A., Zuwała-Jagiello J. Hepatitis B virus treatment in hepatocellular carcinoma patients prolongs survival and reduces the risk of cancer recurrence. *Clin Exp Hepatol.* 2018;4(3):210–6. DOI: 10.5114/ceh.2018.78127
- 17 Bautin A.E., Galagudza M.M., Datsenko S.V., Tashkhanov D.M., Marichev A.O., Bakanov A.Yu., et al. The effect of distant ischemic preconditioning on the course of the perioperative period with isolated prosthetics of the aortic valve. *The Russian journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2014;3:11–7 (In Russ.).
- 18 Shlyakhto E.V., Barantsevich E.R., Shcherbak N.S., Galagudza M.M. Molecular mechanisms to form ischemic tolerance of the brain. Part 1. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2012;67(6):42–50 (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn.v67i6.283
- 19 Brandt C., Klein P., Badalamenti V., Gasalla T., Whitesides J. Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam in epilepsy: In-depth pooled analysis. *Epilepsy Behav.* 2020;103(Pt A):106864. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106864
- 20 Maschio M., Maialetti A., Mocellini C., Domina E., Pauletto G., Costa C., et al. Effect of brivaracetam on efficacy and tolerability in patients with brain tumor-related epilepsy: a retrospective multicenter study. *Front Neurol.* 2020;11:813. DOI: 10.3389/fneur.2020.00813
- 21 Klein P., Schiemann J., Sperling M., Whitesides J., Liang W., Stalvey T. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia.* 2015;56:1890–8. DOI: 10.1111/epi.13212
- 22 Pace A., Dirven L., Koekkoek J.A.F., Golla H., Fleming J., Rudà R., et al. European Association of Neuro-Oncology palliative care task force. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guidelines for palliative care in adults with glioma. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):e330–40. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30345-5
- 23 Marku M., Rasmussen B.K., Belmonte F., Andersen E.A.W., Johansen C., Bidstrup P.E. Postoperative epilepsy and survival in glioma patients: a nationwide population-based cohort study from 2009 to 2018. *J Neurooncol.* 2022;157(1):71–80. DOI: 10.1007/s11060-022-03948-2
- 24 Liang S., Fan X., Zhao M., Shan X., Li W., Ding P., et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of adult diffuse glioma-related epilepsy. *Cancer Med.* 2019;8(10):4527–35. DOI: 10.1002/cam4.2362
- 25 Englot D.J., Chang E.F., Vecht C.J. Epilepsy and brain tumors. *Handb Clin Neurol.* 2016;134:267–85. DOI: 10.1016/B978-0-12-802997-8.00016-5
- 26 Samudra N., Zacharias T., Plitt A., Lega B., Pan E. Seizures in glioma patients: An overview of incidence, etiology, and therapies. *J Neurol Sci.* 2019;404:80–5. DOI: 10.1016/j.jns.2019.07.026
- 27 Zhou C., Fang S., Yang J., Wang Y., Wang L. Epilepsy-related white matter network changes in patients with frontal lobe glioma. *J Neuroradiol.* 2023;50(2):258–65. DOI: 10.1016/j.neurad.2022.03.007
- 28 Izumoto S., Miyauchi M., Tasaki T., Okuda T., Nakagawa N., Nakano N., et al. Seizures and tumor progression in glioma patients with uncontrollable epilepsy treated with perampanel. *Anticancer Res.* 2018;38(7):4361–6. DOI: 10.21873/anticancerres.12737
- 29 He X., Zhang K., Liu D., Yang Z., Li X., Yang Z. Predictors of seizure outcomes in patients with diffuse low-grade glioma-related epilepsy after complete glioma removal. *CNS Neurosci Ther.* 2023;29(2):736–43. DOI: 10.1111/cns.14061
- 30 Wasilewski A., Serventi J., Ibegbu C., Wychowski T., Burke J., Mohile N. Epilepsy education in gliomas: engaging patients and caregivers to improve care. *Support Care Cancer.* 2020;28(3):1405–9. DOI: 10.1007/s00520-019-04968-x

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-335-341>



Промонтофиксация с применением титанового сетчатого протеза у пациентки с пролапсом гениталий: клинический случай

П.А. Берг*, И.И. Мусин, А.Г. Яцук, Р.А. Нафтулович, З.М. Галанова, А.Г. Имельбаева

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Берг Полина Андреевна, e-mail: p.a.berg@mail.ru

Аннотация

Введение. Увеличение распространения пролапса тазовых органов по всему миру приводит к увеличению оперативных вмешательств при этой патологии. Бессетчатая хирургия пролапса тазовых органов продемонстрировала более высокую частоту рецидивов заболевания, а использование полипропиленовых сетчатых имплантов привело к появлению имплант-ассоциированных осложнений, что ограничивает их применение в клинической практике. **Материалы и методы.** В наше отделение обратилась пациентка с апикальным пролапсом и высоким риском послеоперационных осложнений, решено было провести промонтофиксацию с использованием титанового сетчатого протеза. **Результаты и обсуждение.** В статье описан клинический случай оперативного лечения генитального пролапса с применением титанового сетчатого протеза. Пациентка, поступившая на оперативное лечение, имела семейный анамнез генитального пролапса, что обуславливает высокую частоту рецидива пролапса гениталий в случае применения бессетчатых технологий, а также имела высокий риск эрозии стенки влагалища после операции. Была проведена промонтофиксация с использованием титанового сетчатого протеза, послеоперационный период в течение 6 месяцев показал отсутствие послеоперационных осложнений. **Заключение.** Анализ послеоперационных осложнений показал, что применение титанового сетчатого протеза может быть перспективно в профилактике имплант-ассоциированных осложнений.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, имплант-ассоциированные осложнения, эрозия слизистой оболочки влагалища, сакрокольпопексия, промонтофиксация, титановый сетчатый протез

Для цитирования: Берг П.А., Мусин И.И., Яцук А.Г., Нафтулович Р.А., Галанова З.М., Имельбаева А.Г. Промонтофиксация с применением титанового сетчатого протеза у пациентки с пролапсом гениталий: клинический случай. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(4):335–341. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-335-341>

Берг Полина Андреевна — кафедра акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0001-5266-0412

Мусин Ильнур Иреклович — к.м.н., доцент, кафедра акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0001-5520-5845

Яцук Альфия Галимовна — д.м.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0002-6725-2603

Нафтулович Раиса Аркадьевна — к.м.н., доцент, кафедра акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0003-2893-4844

Галанова Зульфия Маратовна — к.м.н., доцент, кафедра акушерства и гинекологии с курсом ИДПО

Имельбаева Альбина Гайнулловна — к.м.н., доцент, кафедра акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0002-0558-1364

Promontofixation Using Titanium Mesh Implant in a Patient with Genital Prolapse: A Clinical Case

Polina A. Berg — Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0001-5266-0412

Il'nur I. Musin — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0001-5520-5845

Al'fiya G. Yashchuk — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0003-2645-1662

Raisa A. Naftulovich — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0003-2893-4844

Zulfiya M. Galanova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Advanced Professional Education

Albina G. Imelbaeva — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-0558-1364

Polina A. Berg, Il'nur I. Musin, Al'fiya G. Yashchuk, Raisa A. Naftulovich, Zulfiya M. Galanova, Albina G. Imelbaeva*

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Polina A. Berg, e-mail: p.a.berg@mail.ru

Abstract

Introduction. Pelvic organ prolapse is increasingly spreading around the world. Therefore, surgical interventions in this pathology are becoming more frequent. Non-mesh surgery for pelvic organ prolapse is reported to have a higher incidence of disease recurrence, and polypropylene mesh implants appear to cause implant-associated complications, thereby limiting their application in clinical practice. **Materials and methods.** When a patient with an apical prolapse and high risk of postoperative complications sought medical care in the Clinic, the specialists decided to perform promontofixation using a titanium mesh implant. **Results and discussion.** The present paper describes a clinical case of surgical treatment of genital prolapse using a titanium mesh implant. Since the patient who was admitted for surgical treatment had a family history of genital prolapse, an application of non-mesh technologies implied a high probability of genital prolapse recurrence, as well as a high risk of the vaginal erosion after surgery. Therefore, a promontofixation was performed using a titanium mesh implant, and the 6-month follow-up period showed no postoperative complications. **Conclusion.** Analysis of postoperative complications demonstrated a considerable potential of using titanium mesh implants for the prevention of implant-associated complications.

Keywords: pelvic organ prolapse, implant-associated complications, erosion of vaginal mucosa, sacrocolpopexy, promontofixation, titanium mesh implant

For citation: Berg P.A., Musin I.I., Yashchuk A.G., Naftulovich R.A., Galanova Z.M., Imelbaeva A.G. Promontofixation using titanium mesh implant in a patient with genital prolapse: a clinical case. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(4):335–341. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-335-341>

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно растет число оперированных женщин по поводу тазового пролапса, на сегодня в мире в год более 300 000 женщин подвергаются хирургической коррекции данного заболевания. Наиболее распространенной методикой является бессетчатая хирургия, а именно передняя кольпоррафия [1]. Для данной методики характерно использование собственных тканей пациентки, которые уже потеряли свою функциональную полноценность, а следовательно, частота рецидивов заболевания значительна и приближается к 40%.

В поисках лучшего решения по оперативному лечению женщин с данной нозологией начали применять различные трансплантаты [2–4]. На заре своего применения сетчатые импланты пользовались широкой популярностью у хирургов, так как частота рецидивов заметно снизилась, пациентки стали более удовлетворены хирургическим лечением. Но использование сетчатых полипропиленовых трансплантатов привело к так называемым имплант-ассоциированным осложнениям, к которым относятся боль, эрозия стенки влагалища (ЭСВ), деформация в области установки сетчатого протеза; данные осложнения стали составлять до 10% от всех операций [5–7]. Все это заставило серьезно пересмотреть тактику лечения таких пациенток и частично вернуться к бессетчатой хирургии малого таза.

Следуя действующим на территории РФ клиническим рекомендациям «Выпадение женских половых органов» (2021 г.) при апикальном пролапсе рекомендована хирургическая коррекция в объеме лапароскопической сакрокольпопексии с применением полипропиленового сетчатого протеза. А также для пациенток с наличием семейных форм тазового пролапса и полным выпадением половых органов выбор сетчатой хирургии является первоочередным с целью профилактики рецидивов.

В последние годы появляется все больше публикаций об использовании титановых сетчатых протезов в хирургии, гинекологии. Отечественными учеными был разработан так называемый «титановый шелк», который представляет из себя эластичную сетку из монофиламентной или полифиламентной титановой нити. Структура и форма такой сетки удерживается даже при подрезании краев, в работе он очень удобен, может подвергаться повторной стерилизации. Этот материал абсолютно инертен к тканям организма, что подтверждено многими исследователями, в этом он имеет преимущество перед полипропиленовым сетчатым протезом [8, 9]. Увеличенные промежутки между нитями «титанового шелка» создают дополнительные пути оттока жидкости, а шероховатость и тонкий диаметр нитей (10 мкм) обеспечивают лучшее прорастание тканей пациента сквозь материал. Отечественные исследователи из Сеченовского университета доказали [10], что клеточный иммунитет реагирует на имплантацию титана менее активно, чем на полипропилен, а именно с иммунологическим фактором связывают наличие таких имплант-ассоциированных осложнений, как ЭСВ

[11–13]. Методика коррекции цистоцеле с использованием «титанового шелка» утверждена Министерством здравоохранения РФ в качестве клинической апробации в 2019 году.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Описание клинического случая

На плановое оперативное лечение пролапса тазовых органов в Клинику ФГБОУ ВО БГМУ направлена пациентка М. 57 лет, проживает в с. Кушнаренково Республики Башкортостан, является учителем младших классов.

Соматический анамнез: 3 года назад диагностирована гипертоническая болезнь 3 степени, риск 3, стадия II. А также 10 лет назад был диагностирован аутоиммунный тиреозит, состояние субкомпенсации.

Наследственность: опущение половых органов было у матери, также родная сестра 3 года назад была прооперирована в Клинике БГМУ с неполным опущением матки.

Акушерский анамнез: в возрасте 37 лет произошли срочные вагинальные роды в сроке беременности 40 недель живым доношенным плодом женского пола весом 3260 г, роды осложнились разрывом промежности 3 степени, разрывом шейки матки.

Гинекологический анамнез: находится в состоянии менопаузы 8 лет. Первые симптомы опущения тазовых органов стала ощущать 3 года назад, появилось чувство инородного тела на промежности, диспареуния.

Данные гинекологического осмотра: диагностирован апикальный пролапс III стадии по международной классификации POP-Q.

Данные общего анализа крови: количество эритроцитов — $4,2 \times 10^{12}/л$, лейкоцитов — $7,0 \times 10^9/л$, тромбоцитов — $240,0 (218,0-269,0) \times 10^9/л$, гемоглобин — 120 г/л, СОЭ — 5 мм/ч.

Данные биохимического анализа крови: общий белок — 68,0 г/л, АЛТ — 26 Ед/л, АСТ — 21 Ед/л, креатинин — 82,0 мкмоль/л, общий билирубин — 8,6 мкмоль/л, общий холестерин — 5,2 ммоль/л, триглицериды — 2,0 ммоль/л, ЛПНП — 2,4 ммоль/л, глюкоза — 5,9 ммоль/л.

Диагноз: Основной: Неполное выпадение матки и влагалища.

Сопутствующий диагноз: Гипертоническая болезнь 3 степени, риск 3, стадия II. Хронический аутоиммунный тиреозит, субкомпенсация.

Согласно патенту РФ «Способ прогнозирования степени риска эрозии стенки влагалища у женщин в перименопаузе после оперативного лечения передне-апикального пролапса тазовых органов с применением полипропиленового сетчатого протеза» [14] был рассчитан риск возникновения эрозии стенки влагалища при использовании у данной пациентки полипропиленового сетчатого протеза. Индивидуальный риск для пациентки М. составил 12 баллов, что соответствует высокому риску имплант-ассоциированных осложнений (эрозии стенки влагалища). Хирургическая тактика у данной пациентки была определена в соответствии

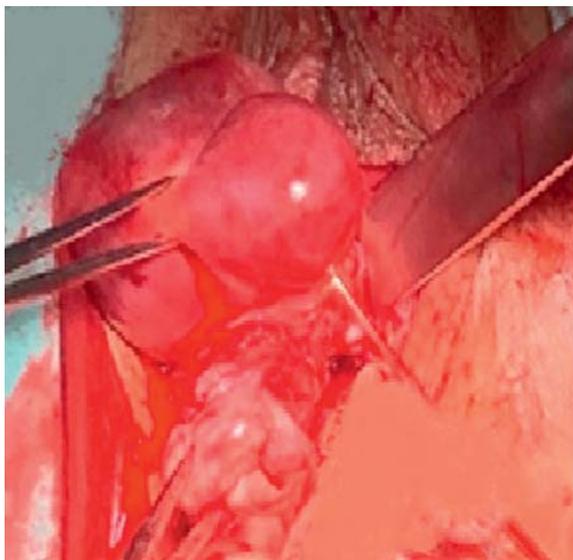


Рисунок 1. Трансвагинальная экстирпация матки
Figure 1. Transvaginal hysterectomy

с высоким риском ЭСВ и рецидива тазового пролапса, было решено провести «упрощенную» промонтофиксацию с использованием титанового сетчатого протеза «титановый шелк», выполнена трансвагинальная экстирпация матки.

Под эндотрахеальным наркозом на первом этапе производили трансвагинально влагалищную экстирпацию матки (рис. 1).

Был выкроен титановый сетчатый протез размерами 5×10 см (рис. 2).

Далее дистальный отдел титанового сетчатого протеза был фиксирован к культе влагалища и крестцово-маточным связкам (рис. 3), а проксимальный конец укладывался в брюшную полость и ушивался, после этого осуществляли переднюю кольпорафию и заднюю кольпоперинеоррафию с леваторопластикой.

Следующий этап был проведен лапароскопически, троакары располагали в параумбиликальной области и на 5 см выше *spina iliaca anterior superior*, фиксировали проксимальный отдел титанового протеза. Идентифицировали мыс, рассекали брюшину от мыса и I, II крестцового позвонков до купола влагалища. После этого фиксировали сетчатый титановый протез на уровне I, II крестцового позвонков узловым швом нерассасывающейся нитью (рис. 4).

Пальпаторно контролировали степень натяжения влагалища, в последующем проводили ушивание брюшины, титановый сетчатый протез располагался экстраперитонеально (рис. 5). Кровопотеря составила 300,0 мл, продолжительность операции составила 142,0 минуты. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений, от обезболивания пациентка отказалась на 3-е сутки послеоперационного периода. Выписана на 5-е сутки послеоперационного периода с выздоровлением.

Пациентка М. была приглашена через 6 месяцев после проведенного оперативного лечения, гинекологиче-



Рисунок 2. Титановый сетчатый протез «титановый шелк» для хирургической коррекции пролапса тазовых органов

Figure 2. Titanium mesh implant "titanium silk" for surgical repair of pelvic organ prolapse



Рисунок 3. Фиксация дистального конца титанового сетчатого протеза

Figure 3. Fixing the distal end of titanium mesh implant

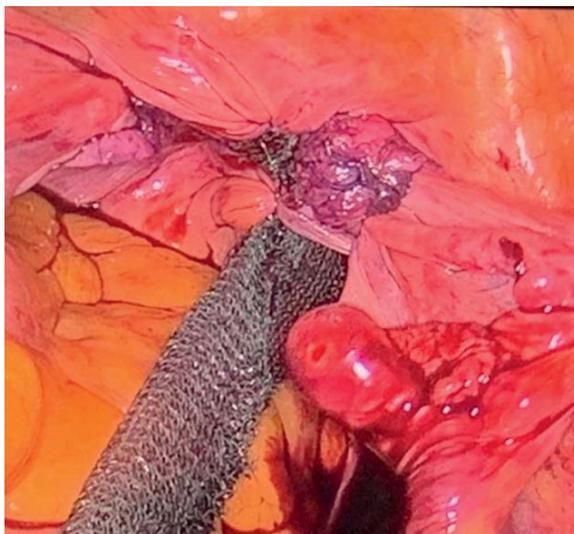


Рисунок 4. Лапароскопическая визуализация титанового сетчатого протеза.

Figure 4. Laparoscopic imaging of titanium mesh implant

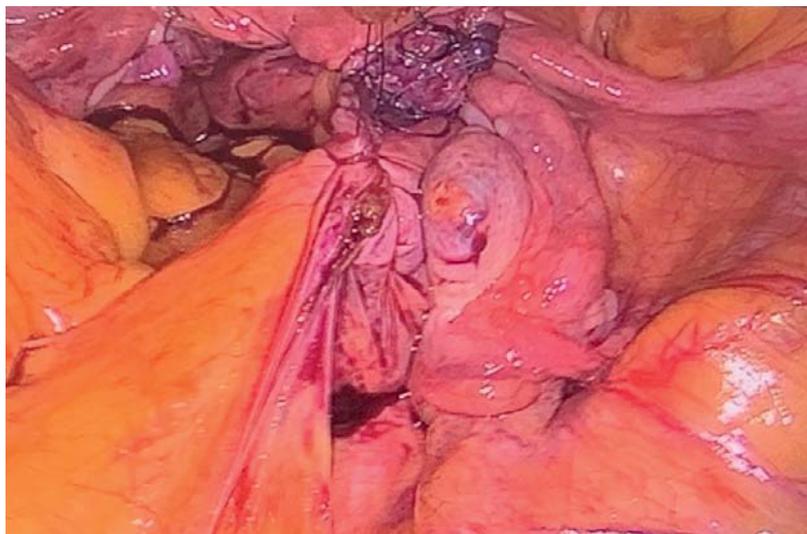


Рисунок 5. Экстраперитонеальное расположение титанового сетчатого протеза.

Figure 5. Extraperitoneal location of titanium mesh implant

ский осмотр показал отсутствие постгистерэктомиического пролапса (по POP-Q стадия 0), имплант-ассоциированных осложнений, жалоб нет, половую жизнь ведет, женщина полностью удовлетворена хирургическим лечением. Согласно валидному опроснику EQ-5D о текущем качестве жизни набрано 12 баллов из 15 возможных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор оперативного доступа при хирургическом лечении генитального пролапса в нашем случае обусловлен научными данными о лучших хирургических исходах при лапароскопическом доступе, чем при лапаротомном, в сочетании с имеющимися возможностями для проведения такого доступа [15]. Симультанное удаление матки во время операции по коррекции генитального пролапса является дискуссионным вопросом на сегодня. Но учитывая, что опущение матки является следствием генитального пролапса, а не его причиной — удаление матки многие исследователи считают необходимой процедурой, тем более при выраженном опущении матки. Также было доказано, что у пациенток, перенесших одновременную гистерэктомию, не наблюдалось значительного увеличения риска mesh-ассоциированных осложнений по сравнению с пациентками, имеющими гистерэктомию в анамнезе [16]. Выбор методики хирургического лечения пациентки в данном случае был определен в соответствии с имеющейся стадией заболевания и ее клинической формой (апикальный пролапс, III стадия по международной классификации POP-Q). А также данные современных исследователей говорят о том, что выбор промонтофиксации у таких женщин является эффективной процедурой при апикальном пролапсе, укрепление собственных тканей полипропиленовым сетчатым протезом только способствует улучшению хирургических исходов [17].

Отечественными авторами [18] был представлен клинический случай робот-ассистированной сакрокольпопексии с использованием полипропиленового сетчатого протеза. Отличиями от представленного клинического опыта являются выбор робот-ассистированного доступа и выбор полипропиленового сетчатого протеза, что также может привести к имплант-ассоциированным осложнениям.

Авторами из г. Санкт-Петербурга [19] продемонстрирован клинический случай беспротезной сакрокольпопексии комбинированным доступом с применением вагинального васкуляризированного лоскута. Это схоже с представленным в данной статье клиническим случаем по выбору доступа вмешательства (трансвагинальный и лапароскопический). Но в данном случае исследователи предпочли аллотрансплантату (чем является полипропиленовый или титановый эндопротез) собственную ткань пациента. Это, безусловно, снизит имплант-ассоциированные специфические осложнения, но прочность данного имплантата авторам статьи еще предстоит оценить, а также применимость в зависимости от наличия системных соматических заболеваний, существенно влияющих на васкуляризацию тканей. В этой связи интересен опыт А.И. Ищенко и соавторов [20], описавших сакрокольпопексию и крестцово-маточную фиксацию с использованием лентовидных титановых сетчатых имплантатов. Отличием от представленного клинического случая является использование титанового сетчатого протеза в нашем случае и использование его у женщин высокого риска имплант-ассоциированных осложнений. Но стоит отметить, что исследователи из Сеченовского университета отмечают такие свойства титана, как наибольшая интеграция с соединительной тканью пациента, невозможность прикрепления микробных клеток, отсутствие асептического воспаления, в сравнении с полипропиленовыми имплантатами.

Использование титановых сетчатых протезов в хирургии ассоциировано с наименьшим количеством осложнений, что обусловлено в первую очередь большим диаметром пор и шероховатостью нитей, что обеспечивает максимальную интеграцию тканей в имплант, формирование наиболее полноценного кровоснабжения и иннервации. Во вторую очередь — с отсутствием иммунновоспалительной реакции на имплант, так как именно такая реакция приводит к эрозии стенки, фиброзированию тканей вокруг импланта, появлению грубой рубцовой соединительной ткани, возникновению ретракции, деформации протеза, а следовательно, и рецидиву заболевания, снижению качества жизни пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предпочтение использования титанового сетчатого протеза полипропиленовому у пациентки, представленной в клиническом случае, привело к отсутствию послеоперационных осложнений, несмотря на имеющийся высокий риск эрозии слизистой оболочки влагалища после реконструктивных операций с применением имплантов. Расширение возможностей применения титановых протезов в хирургии тазового дна у пациенток с относительными противопоказаниями к использованию полипропиленовых сетчатых протезов приведет к улучшению хирургических исходов у пациенток с пролапсом гениталий.

Информированное согласие. Информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено.

Statement of informed consent. Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and accompanying materials.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Беженарь В.Ф., Дерий Э.К., Иванов О.А., Ажимова Ш.М., Паластин П.М. Маркеры дисфункции соединительной ткани в аспекте хирургического лечения пролапса тазовых органов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020;19(6):90–5. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-6-90-95
- 2 Heymann F, von Trotha K.T., Preisinger C., Lynen-Jansen P., Roeth A.A., Geiger M., et al. Polypropylene mesh implantation for hernia repair causes myeloid cell-driven persistent inflammation. JCI Insight. 2019;4(2):e123862. DOI: 10.1172/jci.insight.123862
- 3 Kim T.Y., Jeon M.J. Risk factors for vaginal mesh erosion after sacrocolpopexy in Korean women. PLoS One. 2020;15(2):e0228566. DOI: 10.1371/journal.pone.0228566
- 4 Gerullis H., Georgas E., Borós M., Klosterhalfen B., Eimer C., Arndt C., et al. Inflammatory reaction as determinant of foreign body reaction is an early and susceptible event after mesh implantation. Biomed Res Int. 2014;2014:510807. DOI: 10.1155/2014/510807
- 5 Ерема В.В., Буянова С.Н., Мгелиашвили М.В., Ерема В.В., Петракова С.А., Буянова С.Н. и др. Mesh-ассоциированные осложнения при коррекции пролапса тазовых органов и стрессовой формы недержания мочи. Российский вестник акушера-гинеколога. 2021;21(3):74–8. DOI: 10.17116/rossakush20212103174

- 6 Ganer Herman H., Raz N., Gold E., Bar J., Condrea A., Ginath S. Risk of mesh erosion after pelvic organ prolapse repair with or without concomitant vaginal hysterectomy. Isr Med Assoc J. 2019;21(6):399–403. PMID: 31280509
- 7 Maqbool T., Binhammer A., Binhammer P., Antonyshyn O.M. Risk factors for titanium mesh implant exposure following cranioplasty. J Craniofac Surg. 2018;29(5):1181–6. DOI: 10.1097/SCS.0000000000004479
- 8 Gu C., Xu L., Shi A., Guo L., Chen H., Qin H. Titanium mesh exposure in guided bone regeneration procedures: a systematic review and meta-analysis. Int J Oral Maxillofac Implants. 2022;37(1):e29–40. DOI: 10.11607/jomi.9098
- 9 Maher S., Linklater D., Rastin H., Le Yap P., Ivanova E.P., Losic D. Tailoring additively manufactured titanium implants for short-time pediatric implantations with enhanced bactericidal activity. Chem Med Chem. 2022;17(2):e202100580. DOI: 10.1002/cmdc.202100580
- 10 Ищенко А.И., Александров Л.С., Ищенко А.А., Хохлова И.Д., Гаврилова Т.В., Горбенко О.Ю. и др. Усовершенствованный хирургический подход к лечению пациенток с полным выпадением матки. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020;19(1):32–9. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-32-39
- 11 Sun H., Pulakat L., Anderson D.W. Challenges and new therapeutic approaches in the management of chronic wounds. Curr Drug Targets. 2020;21(12):1264–75. DOI: 10.2174/1389450121666200623131200
- 12 Chen S., Li R., Cheng C., Xu J.Y., Jin C., Gao F., et al. Pseudomonas aeruginosa infection alters the macrophage phenotype switching process during wound healing in diabetic mice. Cell Biol Int. 2018;42(7):877–89. DOI: 10.1002/cbin.10955
- 13 Thomas D., Demetres M., Anger J.T., Chughtai B. Histologic inflammatory response to transvaginal polypropylene mesh: a systematic review. Urology. 2018;111:11–22. DOI: 10.1016/j.urol.2017.08.010
- 14 Яцук А.Г., Берг П.А., Нафтулович Р.А., Попова Е.М. Способ прогноирования степени риска эрозии стенки влагалища у женщин в пери- и постменопаузе после оперативного лечения переднеапикального пролапса тазовых органов с применением полипропиленового сетчатого протеза: патент 2786480 С1 Российская Федерация от 16.06.2022.
- 15 Nosti P.A., Umoh Andy U., Kane S., White D.E., Harvie H.S., Lowenstein L., et al. Outcomes of abdominal and minimally invasive sacrocolpopexy: a retrospective cohort study. Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2014;20(1):33–7. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000036
- 16 Campagna G., Vacca L., Panico G., Rumolo V., Caramazza D., Lombisani A., et al. Laparoscopic sacral hysteropexy versus laparoscopic sacral colpopexy plus supracervical hysterectomy in patients with pelvic organ prolapse. Int Urogynecol J. 2022;33(2):359–68. DOI: 10.1007/s00192-021-04865-0
- 17 Barber M.D., Maher C. Apical prolapse. Int Urogynecol J. 2013;24(11):1815–33. DOI: 10.1007/s00192-013-2172-1
- 18 Попов А.А., Атрошенко К.В., Фоменко О.Ю., Федоров А.А., Мананникова Т.Н., Тюрина С.С. и др. Лапароскопическая и робот-ассистированная сакрокольпексия. Функциональные результаты. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2016;3(4):210–1.
- 19 Кубин Н.Д., Шкарупа Д.Д., Басов А.С., Шульгин А.С., Лабетов И.А., Шахалиев Р.А. и др. Беспротезная сакрокольпексия комбинированным доступом с применением васкуляризованного вагинального лоскута при постгистерэктомическом пролапсе. Клинический случай. Видеостатья. Гинекология. 2022;24(3):229–32. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201707
- 20 Ищенко А.И., Ищенко А.А., Казанцев А.А., Александров Л.С., Хохлова И.Д., Джибладзе Т.А. и др. Лапароскопическая билатеральная субперитонеальная коррекция апикального пролапса при помощи сетчатых титановых имплантов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(3):19–27. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-3-19-27

REFERENCES

- 1 Bezhenar V.F., Deriy E.K., Ivanov O.A., Azhimova Sh.M., Palastin P.M. Markers of connective tissue dysfunction in terms of surgical treatment for pelvic organ prolapse. Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2020;19(6):90–5 (In Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-6-90-95
- 2 Heymann F, von Trotha K.T., Preisinger C., Lynen-Jansen P., Roeth A.A., Geiger M., et al. Polypropylene mesh implantation for hernia repair causes myeloid cell-driven persistent inflammation. JCI Insight. 2019;4(2):e123862. DOI: 10.1172/jci.insight.123862

- 3 Kim T.Y., Jeon M.J. Risk factors for vaginal mesh erosion after sacrocolpopexy in Korean women. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228566. DOI: 10.1371/journal.pone.0228566
- 4 Gerullis H., Georgas E., Borós M., Klosterhalfen B., Eimer C., Arndt C., et al. Inflammatory reaction as determinant of foreign body reaction is an early and susceptible event after mesh implantation. *Biomed Res Int*. 2014;2014:510807. DOI: 10.1155/2014/510807
- 5 Erema V.V., Buyanova S.N., Mgeliasvili M.V., Petrakova S.A., Puchkova N.V., Yudina N.V., et al. Mesh-associated complications in the correction of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(3):74–8 (In Russ.). DOI: 10.17116/rosakush20212103174
- 6 Ganer Herman H., Raz N., Gold E., Bar J., Condrea A., Ginath S. Risk of mesh erosion after pelvic organ prolapse repair with or without concomitant vaginal hysterectomy. *Isr Med Assoc J*. 2019;21(6):399–403. PMID: 31280509
- 7 Maqbool T., Binhammer A., Binhammer P., Antonyshyn O.M. Risk factors for titanium mesh implant exposure following cranioplasty. *J Craniofac Surg*. 2018;29(5):1181–6. DOI: 10.1097/SCS.0000000000004479
- 8 Gu C., Xu L., Shi A., Guo L., Chen H., Qin H. Titanium mesh exposure in guided bone regeneration procedures: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2022;37(1):e29–e40. DOI: 10.11607/jomi.9098
- 9 Maher S., Linklater D., Rastin H., Le Yap P., Ivanova E.P., Losic D. Tailoring additively manufactured titanium implants for short-time pediatric implantations with enhanced bactericidal activity. *Chem Med Chem*. 2022;17(2):e202100580. DOI: 10.1002/cmdc.202100580
- 10 Ishchenko A.I., Aleksandrov L.S., Ishchenko A.A., Khokhlova I.D., Gavrilova T.V., Gorbenco O.Yu., et al. An improved surgical approach to treatment of patients with complete uterine prolapse. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(1):32–9 (In Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-32-39
- 11 Sun H., Pulakat L., Anderson D.W. Challenges and new therapeutic approaches in the management of chronic wounds. *Curr Drug Targets*. 2020;21(12):1264–75. DOI: 10.2174/1389450121666200623131200
- 12 Chen S., Li R., Cheng C., Xu J.Y., Jin C., Gao F., et al. *Pseudomonas aeruginosa* infection alters the macrophage phenotype switching process during wound healing in diabetic mice. *Cell Biol Int*. 2018;42(7):877–89. DOI: 10.1002/cbin.10955
- 13 Thomas D., Demetres M., Anger J.T., Chughtai B. Histologic inflammatory response to transvaginal polypropylene mesh: a systematic review. *Urology*. 2018;111:11–22. DOI: 10.1016/j.urology.2017.08.010
- 14 Iashchuk A.G., Berg P.A., Naftulovich R.A., Popova E.M. Method for predicting the risk of vaginal wall erosion in peri- and postmenopausal women after surgical treatment of anterior apicalpelvic organ prolapse using a polypropylene mesh prosthesis: Russian Federation patent 2786480 C1 2022 June 16 (In Russ.).
- 15 Nosti P.A., Umoh Andy U., Kane S., White D.E., Harvie H.S., Lowenstein L., et al. Outcomes of abdominal and minimally invasive sacrocolpopexy: a retrospective cohort study. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2014;20(1):33–7. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000036
- 16 Campagna G., Vacca L., Panico G., Rumolo V., Caramazza D., Lombisani A., et al. Laparoscopic sacral hysteropexy versus laparoscopic sacral colpopexy plus supracervical hysterectomy in patients with pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J*. 2022;33(2):359–68. DOI: 10.1007/s00192-021-04865-0
- 17 Barber M.D., Maher C. Apical prolapse. *Int Urogynecol J*. 2013;24(11):1815–33. DOI: 10.1007/s00192-013-2172-1
- 18 Popov A.A., Atroshenko K.V., Fomenko O.Y., Fedorov A.A., Mananikova T.N., Tyurina S.S., et al. Laparoscopic and robo-assisted sacrocolpopexy. Functional results. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2016;3(4):210–1 (In Russ.).
- 19 Kubin N.D., Shkarupa D.D., Basos A.S., Shulgin A.S., Labetov I.A., Shakhaliyev R.A., et al. Meshless sacrocolpopexy for post-hysterectomy vaginal vault prolapse: vascularized flap technique. Case report. Video case. *Gynecology*. 2022;24(3):229–32. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201707
- 20 Ishchenko A.I., Ishchenko A.A., Kazantsev A.A., Aleksandrov L.S., Khokhlova I.D., Dzhibladze T.A., et al. Laparoscopic bilateral sub-peritoneal correction of apical prolapse with titanium mesh implants. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021;20(3):19–27 (In Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2021-3-19-27

Клинический случай стентирования коронарной артерии под контролем ВСУЗИ у больного с хронической почечной недостаточностью

Васильев Дмитрий Константинович — м.н.с., отдел инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, отделение рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, orcid.org/0000-0003-2602-5006

Руденко Борис Александрович — д.м.н., отдел инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, отделение рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, orcid.org/0000-0003-0346-9069

Фещенко Дарья Анатольевна — отделение рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, операционный блок, orcid.org/0000-0003-3851-4544

Шукуров Фирдавс Баходурович — отделение рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, orcid.org/0000-0001-7307-1502

Шаноян Артем Сергеевич — к.м.н., отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения, orcid.org/0000-0003-3119-6758

Д.К. Васильев, Б.А. Руденко, Д.А. Фещенко, Ф.Б. Шукуров, А.С. Шаноян*

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Россия, Москва

* **Контакты:** Васильев Дмитрий Константинович, e-mail: vasilyevdk@gmail.com

Аннотация

Введение. В условиях расширения показаний к ЧКВ у больных ишемической болезнью сердца с тяжелой сопутствующей патологией растет число пациентов с хронической почечной недостаточностью. КИН является одним из грозных осложнений, что не только усугубляет течение основного заболевания, но и уменьшает продолжительность жизни больного. Современные методы внутрисосудистой визуализации широко внедряются в реальную клиническую практику эндоваскулярной хирургии. В условиях растущего числа выполняемых ЧКВ у больных с тяжелой сопутствующей патологией использование ВСУЗИ улучшит не только качество выполняемых стентирований, но и снизит риски развития КИН ввиду уменьшения объема вводимого контраста. **Материалы и методы.** Приводим клинический случай стентирования правой коронарной артерии без использования контрастного вещества под контролем ВСУЗИ у пациентки с хронической болезнью почек и диагнозом: Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения, III функциональный класс (одышка как эквивалент). Баллонная ангиопластика и стентирование ОВ и ПМЖВ. Гиперлипидемия 2 а. Атеросклероз аорты, брахиоцефальных и коронарных артерий. Гипертоническая болезнь III стадии. Контролируемая артериальная гипертензия. Риск ССО IV. Сахарный диабет 2 типа. Целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,5%. Ожирение 2 степени, экзогенно-конституциональное. Микролиты почек. ХБП 4 стадия (СКФ 29 мл/мин/1,73 м²). Цереброваскулярная болезнь. Хроническая ишемия головного мозга. **Результаты и обсуждение.** В описанном клиническом случае удалось добиться полной реваскуляризации миокарда под контролем ВСУЗИ с использованием минимального количества контрастного препарата у больного с тяжелой ХПН. Данный клинический пример демонстрирует преимущество малоинвазивных эндоваскулярных вмешательств у сложной категории больных, которые позволят расширить возможности оказания высокотехнологичной помощи больным, имеющим значительные ограничения в применении контрастных препаратов ввиду тяжелой ХПН с высоким риском развития КИН. **Заключение.** На сегодняшний день все большее количество рентгенооперационных стран оснащены внутрисосудистыми модальностями, что, безусловно, приведет к более широкому их применению. Навыки и знания применения ВСУЗИ позволят в меньшем объеме использовать РКП, что приведет к снижению риска развития КИН и, как следствие, улучшению прогноза пациентов со сниженной функцией почек и высоким риском КИН.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, внутрисосудистый ультразвук, контрастные вещества, контраст-индуцированная нефропатия

Для цитирования: Васильев Д.К., Руденко Б.А., Фещенко Д.А., Шукуров Ф.Б., Шаноян А.С. Клинический случай стентирования коронарной артерии под контролем ВСУЗИ у больного с хронической почечной недостаточностью. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(4):342–347. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-342-347>

Clinical Case of IVUS-Guided Coronary Artery Stenting in a Patient with Chronic Renal Failure

Dmitry K. Vasiliev*, Boris A. Rudenko, Daria A. Feshchenko, Firdavs B. Shukurov, Artem S. Shanoyan

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

* **Correspondence to:** Dmitry K. Vasiliev, e-mail: vasilyevdk@gmail.com

Abstract

Introduction. An expanding number of indications for PCI in patients with coronary heart disease and severe concomitant pathology are accompanied by a growing number of patients with chronic renal failure. Contrast-induced nephropathy (CIN) is recognized as a severe complication, aggravating the course of the underlying disease, and, moreover, reducing the life expectancy of the patients. Modern intravascular imaging technologies are widely implemented in real clinical practice of endovascular surgery. In the context of increasing number of PCI performed in patients with severe concomitant pathology, the IVUS-guidance will improve the quality of stenting, and, importantly, lessen the risks of CIN due to the reduction in contrast volume. **Materials and methods.** The paper presents a clinical case of IVUS-guided stenting of the right coronary artery without contrast agent in a patient with chronic kidney disease and the following diagnosis: "Coronary heart disease. Effort angina, class III (dyspnea as anginal equivalent). Balloon angioplasty and stenting of circumflex artery and LAD. Hyperlipidemia 2a. Atherosclerosis of the aorta, brachiocephalic and coronary arteries. Stage 3 hypertension. Controlled Hypertension. Level IV CVD risk. Type 2 diabetes mellitus. Target glycated hemoglobin is less than 7.5%. Grade 2 obesity, exogenous-constitutional. Renal microlithiasis. CKD stage 4 (GFR 29 ml/min/1.73m²). Cerebrovascular disease. Chronic cerebral ischemia." **Results and discussion.** In the described clinical case, a complete myocardial revascularization was achieved using IVUS-guidance and minimal amount of contrast agent in a patient with severe CKD. The advantage of minimally invasive endovascular interventions in a complex category of patients, demonstrated by the case, implies expanded possibilities for providing high-tech care to patients with significant limitations in the use of contrast agents due to severe CKD with a high risk of CIN. **Conclusion.** Today, an increasing number of X-ray operating rooms in Russia are equipped with intravascular technologies, ensuring their wider use. The skills and knowledge in using IVUS imply rare application of contrast agents, thereby lessening the risk of CKD and, as a consequence, improving the prognosis of patients with reduced renal function and high risk of CKD.

Keywords: percutaneous coronary intervention, coronary heart disease, chronic kidney disease, intravascular ultrasound, contrast media, contrast-induced nephropathy

For citation: Vasiliev D.K., Rudenko B.A., Feshchenko D.A., Shukurov F.B., Shanoyan A.S. Clinical case of IVUS-guided coronary artery stenting in a patient with chronic renal failure. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(4):342–347. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-342-347>

Dmitry K. Vasiliev — Junior Research Assistant, Unit of Innovative Methods for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Cardiovascular and Other Chronic Noncommunicable Diseases, Unit of X-ray Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, orcid.org/0000-0003-2602-5006

Boris A. Rudenko — Dr. Sci. (Med.), Unit of Innovative Methods for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Cardiovascular and Other Chronic Noncommunicable Diseases, Unit of X-ray Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, orcid.org/0000-0003-0346-9069

Daria A. Feshchenko — Unit of X-ray Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, Operating Room, orcid.org/0000-0003-3851-4544

Firdavs B. Shukurov — Unit of X-ray Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, orcid.org/0000-0001-7307-1502

Artem S. Shanoyan — Cand. Sci. (Med.), Unit of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, orcid.org/0000-0003-3119-6758

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних лет увеличилось количество проводимых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) с использованием рентгеноконтрастных препаратов (РКП) [1]. Благодаря увеличению средней продолжительности жизни населения увеличилась доля пациентов с коморбидной патологией, в частности с хронической болезнью почек (ХБП). Данная группа пациентов нередко вызывает серьезные технические сложности при проведении ЧКВ и имеет более тяжелое атеросклеротическое поражение коронарного русла [2, 3]. У пациентов с ХБП поводом для выполнения ЧКВ часто служит возникновение нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда [4], и, безусловно, наличие ХБП служит предиктором развития неблагоприятных коронарных событий в будущем [5, 6]. При этом будущий прогноз в основном определяется развитием контраст-индуцированной нефропатии (КИН) [7]. У пациентов с ХБП, которым планируется ЧКВ, всегда существует высокий риск развития КИН. В сложившейся ситуации необходимо применять все меры по снижению использования РКП при ЧКВ для профилактики развития КИН. Одним из решений проблемы развития КИН после ЧКВ может стать использование внутрисосудистого ультразвука (ВСУЗИ), для работы которого не требуется введение РКП. В реальной клинической практике стентирование коронарной артерии под контролем ВСУЗИ без контрастных веществ возможно провести при неосложненных стенотических поражениях и при обычной анатомии коронарного русла. ВСУЗИ дает более расширенное представление о морфологии поражения коронарного русла, сосудистой архитектоники и для выбора метода и тактики проведения ЧКВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Описание клинического случая

Пациентка С., 69 лет, поступила в отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России в октябре 2022 года с жалобами на чувство нехватки воздуха при подъеме по лестнице на 1 этаж, эпизоды повышения артериального давления до максимального значения 200/100 мм рт. ст. В анамнезе артериальная гипертензия в течение 20 лет, сахарный диабет с 2012 года; инфаркт миокарда и нарушение мозгового кровообращения в анамнезе отрицает. Длительно беспокоит одышка и чувство нехватки воздуха при ходьбе с постепенным прогрессированием. В последние месяцы чувство нехватки воздуха возникает при подъеме по лестнице на 1 этаж.

По данным эхокардиографии: фракция выброса сохранена, нарушений локальной сократимости и клапанной патологии нет, дилатации полостей нет. В марте 2022 года проводился скрининг коронарного кальция с определением коронарного кальция — кальциевый индекс по Agatston 1077 ед. Амбулаторно выполнена нагрузочная проба — результат сомнительный.

В июле 2022 г. госпитализирована в клинику центра. Пациентке выполнена коронарная ангиография: ствол

левой коронарной артерии не изменен, в передней межжелудочковой артерии протяженный 90% стеноз в проксимальном сегменте, стеноз 90% в огибающей ветви, 90% стеноз в проксимальном сегменте правой коронарной артерии (ПКА), окклюзия задней межжелудочковой ветви. Учитывая выявленное многососудистое поражение коронарного русла и наличие сахарного диабета, с целью определения дальнейшей тактики лечения пациентка консультирована сердечно-сосудистым хирургом. Было рекомендовано проведение аортокоронарного шунтирования, однако пациентка категорически отказалась и написала письменный отказ от операции. Больная была консультирована рентгенэндоваскулярным хирургом центра. Рекомендовано поэтапное стентирование коронарного русла. Первым этапом выполнено ЧКВ в бассейне передней межжелудочковой артерии и огибающей ветви без каких-либо технических сложностей.

Целью текущей госпитализации послужило выполнение следующего этапа реваскуляризации — ЧКВ в бассейне ПКА. В настоящее время принимает клопидогрель 75 мг, биспролол 7,5 мг, амлодипин 10 мг, лозартан 50 мг, метформин 3,0 гр/сут, диабетон 120 мг/сут, розувастатин 40 мг. На основании данных жалоб, анамнеза, физического и инструментального обследований выставлен клинический диагноз: Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения III функциональный класс (одышка как эквивалент). Баллонная ангиопластика и стентирование ОВ и ПМЖВ. Гиперлипидемия 2 а. Атеросклероз аорты, брахиоцефальных и коронарных артерий. Гипертоническая болезнь III стадии. Контролируемая артериальная гипертензия. Риск ССО IV. Сахарный диабет 2 типа. Целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,5%. Ожирение 2 степени, экзогенно-конституциональное. Микролиты почек. ХБП 4 стадия (СКФ 29 мл/мин/1,73 м²). Цереброваскулярная болезнь. Хроническая ишемия головного мозга.

В рамках подготовки к операции выполнен комплекс лабораторных обследований. В биохимическом анализе крови обратило на себя внимание повышение креатинина до 155,0 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации составила СКФ 29 мл/мин/1,73 м². Таким образом, пациенту с ХБП и высоким риском развития КИН принято решение о проведении эндоваскулярной реваскуляризации ПКА без использования контрастного вещества под контролем ВСУЗИ. Пациентка была консультирована врачом-нефрологом, даны рекомендации по предоперационной подготовке к ЧКВ. Для снижения риска развития КИН использовался изоосмолярный РКП йодиксанол.

Под местной анестезией произведена пункция правой лучевой артерии по Сельдингеру. Установлен интродьюсер 6F. Для навигации использована ангиография ПКА, выполненная ранее (рис. 1).

Катетер-гид установлен в устье ПКА. Первый коронарный проводник заведен в дистальный сегмент ПКА. Второй коронарный проводник заведен в восходящую аорту для исключения глубокой интубации артерии кончиком катетера-гида и дополнительной навигации устья ПКА (рис. 2).

Выполнено ВСУЗИ, по данным которого в проксимальном сегменте ПКА выявлено кальцинированное 90% атеросклеротическое поражение, длина пораженного сегмента составила 34 мм, диаметр пораженного сосуда 2,8 мм. Выполнена преддилатация стенозированного участка ПКА баллонными катетерами Sprinter Legend 2,25×15 мм и Trek 2,75×20 мм инфляцией до 12 атм (рис. 3).

Выполнено контрольное ВСУЗИ, по результатам которого данных о наличии диссекции и тромбоза не получено, остаточный стеноз составил 50%. В область остаточного стеноза ПКА позиционирован и имплантирован стент с лекарственным покрытием 3×38 мм инфляцией 12 атм (рис. 4).

Выполнена постдилатация стентированного сегмента ПКА некомплаенсным баллонным катетером 3×15 мм инфляцией 20 атм (рис. 5).

Выполнено ВСУЗИ стентированного сегмента ПКА, по данным которого визуализируется полная аппозиция стента, остаточного стеноза нет. На контрольной съемке с использованием 2,5 мл контрастного вещества

стент полностью расправлен, признаков диссекции нет, остаточного стеноза нет, кровоток в артерии ТИМІ-3 (рис. 6).

Интродьюсер из правой лучевой артерии извлечен. Гемостаз. Наложена давящая асептическая повязка. Операция прошла без осложнений. Послеоперационный период протекал без особенностей. Ангинозные боли не рецидивировали. Пациентка была выписана на следующий день после операции под наблюдение кардиолога по месту жительства. Ей даны рекомендации по диете, соблюдению режима труда и отдыха, назначена оптимальная медикаментозная терапия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

КИН — острое повреждение почек, возникающее после внутрисосудистого введения йодсодержащего РКП [8, 9]. Несмотря на использование современных изосмолярных РКП, риск КИН остается значительным, особенно среди пациентов с предшествующим нарушением функции почек [10]. В патогенезе острого

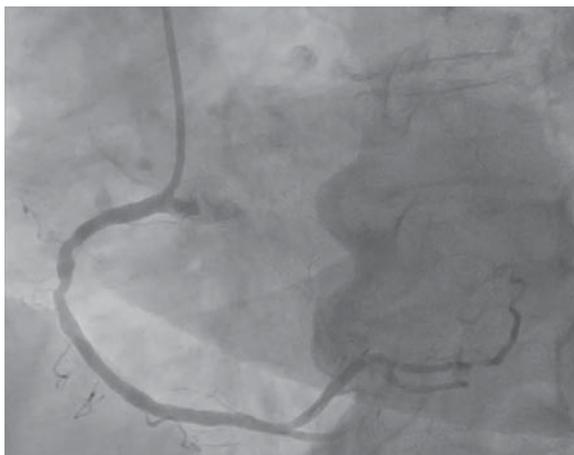


Рисунок 1. Ангиография ПКА от мая 2022 г.
Figure 1. RCA angiography, May 2022



Рисунок 2. Коронарный проводник в дистальном сегменте ПКА
Figure 2. Coronary guidewire in the distal segment of the PICA

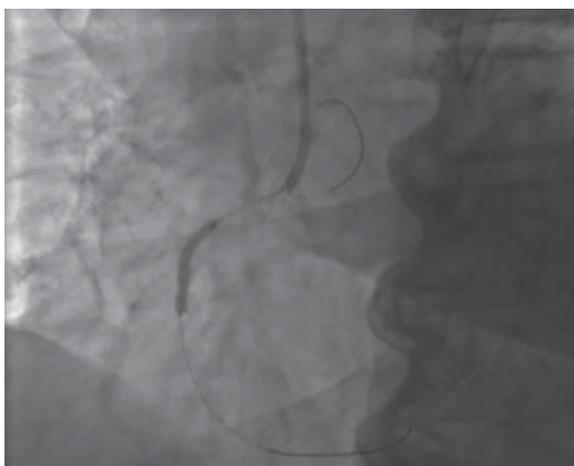


Рисунок 3. Преддилатация зоны поражения ПКА
Figure 3. Predilation in the area of PICA lesion

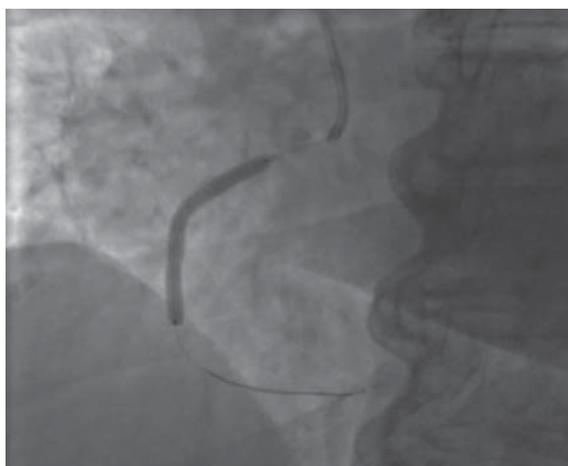


Рисунок 4. Имплантация стента с лекарственным покрытием в зоне поражения ПКА
Figure 4. Drug-eluting stent implantation in the area of PICA lesion

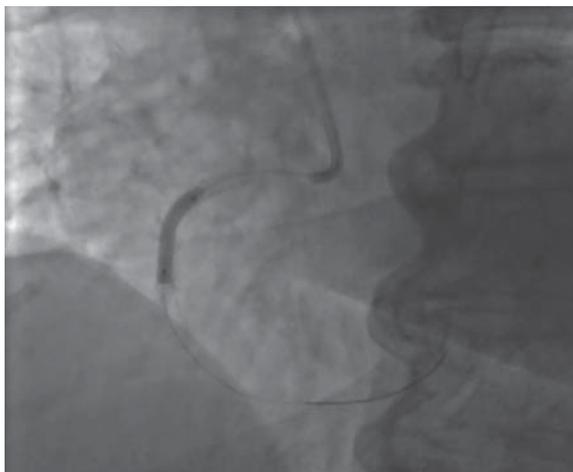


Рисунок 5. Постдилатация стентированного участка ПКА
Figure 5. Postdilatation in the stented area of the PCA

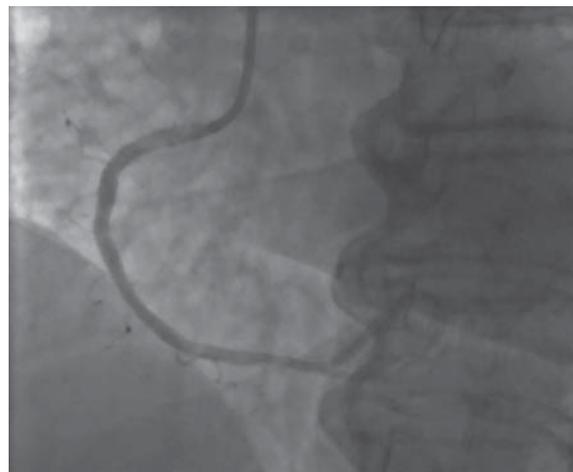


Рисунок 6. Финальная ангиография ПКА
Figure 6. Final angiography of the PCA

повреждения почек при применении РКП лежат два основных механизма: нарушение почечной гемодинамики, что ведет к вазоконстрикции и ишемии коркового слоя почки; прямое токсическое действие РКП на эпителиальные клетки канальцев. КИН диагностируется при наличии повышения креатинина сыворотки на $\geq 26,5$ мкмоль/л от исходного уровня в течение 48 часов или повышения креатинина сыворотки в 1,5 раза по сравнению с известным исходным уровнем в течение недели до исследования. Клиническое течение КИН зависит от исходной функции почек, сопутствующих факторов риска, степени гидратации и других факторов. Обычно КИН проявляется бессимптомным повышением сывороточного креатинина в течение 24–48 часов после внутрисосудистого введения РКП, достигает максимума через 3–5 дней и возвращается к исходному уровню через 7–10 дней.

Для определения риска развития КИН у кардиологических пациентов перед чрескожным коронарным вмешательством используется шкала Mehran [11]. Она позволяет предсказать риск развития КИН и необходимость использования гемодиализа [12].

Согласно шкале Mehran пациентка имела риск развития КИН 14%, необходимость проведения гемодиализа 0,12%. В представленном клиническом случае пациентка имела высокий риск развития КИН, что потребовало минимизировать объем вводимого РКП во время эндоваскулярной реваскуляризации ПКА. Безусловно, не у всех пациентов, которые имеют высокий риск КИН, возможно выполнение ЧКВ без РКП. В приведенном клиническом случае анатомия ПКА была известна, так как ранее уже выполнялась коронарная ангиография. ПКА имеет прямой линейный ход и малое количество ответвлений, что упрощает навигацию и минимизирует риск острого закрытия боковой ветки. Прямой линейный ход артерии позволяет без серьезных проблем завести коронарный проводник в дистальное русло без использования РКП. Второй коронарный проводник, заведенный в восходящую аорту, позволяет исключить глубокую интубацию артерии

проводниковым катетером и дает дополнительный контроль за расположением устья ПКА. Использование ВСУЗИ позволяет контролировать процесс на каждом этапе операции, выбирать диаметр баллонного катетера для преддилатации, диаметр и длину стента и контроль после имплантации стента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях расширения показаний к ЧКВ у больных ишемической болезнью сердца с тяжелой сопутствующей патологией растет число пациентов с хронической почечной недостаточностью. Увеличение количества ЧКВ требует активного внедрения новых методов внутрисосудистой визуализации, которые позволят минимизировать введение больших объемов РКП и таким образом снизить риск развития КИН. Развитие КИН имеет серьезные прогностические последствия, которые связаны с увеличением длительности пребывания в стационаре, высокой частотой сердечно-сосудистых и неврологических событий, более высокими показателями госпитальной, годовой и 5-летней летальности [13–15]. Использование современных методов внутрисосудистой визуализации, ВСУЗИ в частности, позволяет безопасно и эффективно проводить реваскуляризацию в группе высокого риска развития КИН.

На сегодняшний день все большее количество рентгеноперационных стран оснащены внутрисосудистыми модальностями, что, безусловно, приведет к более широкому их применению. Навыки и знания применения ВСУЗИ позволят в меньшем объеме использовать РКП, что приведет к снижению риска развития КИН и, как следствие, улучшению прогноза пациентов со сниженной функцией почек и высоким риском КИН.

Информированное согласие. Информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено.

Statement of informed consent. Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and accompanying materials.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Алекиян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации — 2020 год. Эндоваскулярная хирургия. 2021;8(Спец. вып.):S5–248. DOI: 10.24183/2409-4080-2021-8S-S5-S248
- 2 Sarnak M.J., Amann K., Bangalore S., Cavalcante J.L., Charytan D.M., Craig J.C., et al. Chronic kidney disease and coronary artery disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(14):1823–38. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1017
- 3 Дунаева А.Р., Шербакова А.С., Хафизов Е.Н., Загидуллин Н.Ш. Контраст-индуцированная нефропатия при коронарографии. Практическая медицина. 2014;3(79):35–40.
- 4 Holzmann M.J., Siddiqui A.J. Outcome of percutaneous coronary intervention during non-ST-segment-elevation myocardial infarction in elderly patients with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(12):e015084. DOI: 10.1161/JAHA.119.015084
- 5 Gupta T., Paul N., Kolte D., Hari Krishnan P., Khera S., Aronow W.S., et al. Association of chronic renal insufficiency with in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(6):e002069. DOI: 10.1161/JAHA.115.002069
- 6 Guo W., Song F., Chen S., Zhang L., Sun G., Liu J., et al. The relationship between hyperuricemia and contrast-induced acute kidney injury undergoing primary percutaneous coronary intervention: secondary analysis protocol for the ATTEMPT RESCIND-1 study. *Trials.* 2020;21(1):567. DOI: 10.1186/s13063-020-04505-w
- 7 Sun G., Chen P., Wang K., Li H., Chen S., Liu J., et al. Contrast-induced nephropathy and long-term mortality after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Angiology.* 2019;70(7):621–6. DOI: 10.1177/0003319718803677
- 8 Faucon A.L., Bobrie G., Clément O. Nephrotoxicity of iodinated contrast media: From pathophysiology to prevention strategies. *Eur J Radiol.* 2019;116:231–41. DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.03.008
- 9 Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179–84. DOI: 10.1159/000339789
- 10 Rihal C.S., Textor S.C., Grill D.E., Berger P.B., Ting H.H., Best P.J., et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2002;105(19):2259–64. DOI: 10.1161/01.cir.0000016043.87291.33
- 11 Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E., Lasic Z., Iakovou I., Fahy M., et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(7):1393–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.068
- 12 Hoste E.A., De Waele J.J., Gevaert S.A., Uchino S., Kellum J.A. Sodium bicarbonate for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(3):747–58. DOI: 10.1093/ndt/gfp389
- 13 Rufino Hernández J.M., Zamora Rodríguez N., Rodríguez Adanero C., Lorenzo Sellares V., Torres A. Acute renal failure in a tertiary referral hospital, a relevant cause of chronic renal failure and mortality. *Nefrologia.* 2017;37(6):657–8. DOI: 10.1016/j.nefro.2017.03.008
- 14 Ikizler T.A., Parikh C.R., Himmelfarb J., Chinchilli V.M., Liu K.D., Coca S.G., et al. A prospective cohort study of acute kidney injury and kidney outcomes, cardiovascular events, and death. *Kidney Int.* 2021;99(2):456–65. DOI: 10.1016/j.kint.2020.06.032
- 15 Ronco F., Tarantini G., McCullough P.A. Contrast induced acute kidney injury in interventional cardiology: an update and key guidance for clinicians. *Rev Cardiovasc Med.* 2020;21(1):9–23. DOI: 10.31083/j.rcm.2020.01.44

REFERENCES

- 1 Alekyan B.G., Grigoryan A.M., Staferov A.V., Karapetyan N.G. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian Federation (2020). *Russian Journal of Endovascular Surgery.* 2021;(8):S5–248 (In Russ.). DOI: 10.24183/2409-4080-2021-8S-S5-S248
- 2 Sarnak M.J., Amann K., Bangalore S., Cavalcante J.L., Charytan D.M., Craig J.C., et al. Chronic kidney disease and coronary artery disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(14):1823–38. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1017
- 3 Dunaeva A.R., Shcherbakova A.S., Khafizov T.N., Zagidullin N.Sh. Contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Practical medicine.* 2014;3(79):35–40 (In Russ.).
- 4 Holzmann M.J., Siddiqui A.J. Outcome of percutaneous coronary intervention during non-ST-segment-elevation myocardial infarction in elderly patients with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(12):e015084. DOI: 10.1161/JAHA.119.015084
- 5 Gupta T., Paul N., Kolte D., Hari Krishnan P., Khera S., Aronow W.S., et al. Association of chronic renal insufficiency with in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(6):e002069. DOI: 10.1161/JAHA.115.002069
- 6 Guo W., Song F., Chen S., Zhang L., Sun G., Liu J., et al. The relationship between hyperuricemia and contrast-induced acute kidney injury undergoing primary percutaneous coronary intervention: secondary analysis protocol for the ATTEMPT RESCIND-1 study. *Trials.* 2020;21(1):567. DOI: 10.1186/s13063-020-04505-w
- 7 Sun G., Chen P., Wang K., Li H., Chen S., Liu J., et al. Contrast-induced nephropathy and long-term mortality after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Angiology.* 2019;70(7):621–6. DOI: 10.1177/0003319718803677
- 8 Faucon A.L., Bobrie G., Clément O. Nephrotoxicity of iodinated contrast media: From pathophysiology to prevention strategies. *Eur J Radiol.* 2019;116:231–41. DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.03.008
- 9 Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179–84. DOI: 10.1159/000339789
- 10 Rihal C.S., Textor S.C., Grill D.E., Berger P.B., Ting H.H., Best P.J., et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2002;105(19):2259–64. DOI: 10.1161/01.cir.0000016043.87291.33
- 11 Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E., Lasic Z., Iakovou I., Fahy M., et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(7):1393–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.068
- 12 Hoste E.A., De Waele J.J., Gevaert S.A., Uchino S., Kellum J.A. Sodium bicarbonate for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(3):747–58. DOI: 10.1093/ndt/gfp389
- 13 Rufino Hernández J.M., Zamora Rodríguez N., Rodríguez Adanero C., Lorenzo Sellares V., Torres A. Acute renal failure in a tertiary referral hospital, a relevant cause of chronic renal failure and mortality. *Nefrologia.* 2017;37(6):657–8. DOI: 10.1016/j.nefro.2017.03.008
- 14 Ikizler T.A., Parikh C.R., Himmelfarb J., Chinchilli V.M., Liu K.D., Coca S.G., et al. A prospective cohort study of acute kidney injury and kidney outcomes, cardiovascular events, and death. *Kidney Int.* 2021;99(2):456–65. DOI: 10.1016/j.kint.2020.06.032
- 15 Ronco F., Tarantini G., McCullough P.A. Contrast induced acute kidney injury in interventional cardiology: an update and key guidance for clinicians. *Rev Cardiovasc Med.* 2020;21(1):9–23. DOI: 10.31083/j.rcm.2020.01.44

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-6>



Радикальное хирургическое лечение идиопатического стеноза трахеи. Клиническое наблюдение

Печетов Алексей Александрович — к.м.н., отделение торакальной хирургии, orcid.org/0000-0002-1823-4396

А.А. Печетов, И.И. Данилов, Г.А. Вишневская*

Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им А.В. Вишневского, Россия, Москва

Данилов Илья Игоревич — отделение торакальной хирургии, orcid.org/0000-0002-8624-190X

* **Контакты:** Данилов Илья Игоревич, e-mail: ilya.dannilov@yandex.ru

Вишневская Галина Александровна — ведущий научный сотрудник, отделение торакальной хирургии, orcid.org/0000-0002-2613-4395

Аннотация

Введение. Идиопатический рубцовый стеноз трахеи (ИРСТ) — редкое опасное заболевание неустановленной этиологии, морфологическим субстратом которого выступает формирование циркулярного фиброзного стеноза, как правило, на уровне перстневидного хряща и первых двух полуколец трахеи. Первые случаи заболевания были описаны Brandenburg лишь в 1972 г. Прогрессирование заболевания носит медленный характер, вплоть до развития тяжелой дыхательной недостаточности и асфиксии. Методы лечения идиопатического рубцового стеноза трахеи включают в себя как эндоскопические, так и открытые хирургические методики. Несмотря на выбор, эндоскопическое лечение не приводит к желаемому эффекту. **Материалы и методы.** Нами выполнена трахеогортанная резекция как радикальный метод лечения идиопатического стеноза трахеи у пациентки 54 лет на фоне длительного безрезультатного эндоскопического лечения. Сроки наблюдения составили 45 дней. По данным обследований в послеоперационном периоде отмечена полная эпителизация линии анастомоза без явлений воспаления. **Результаты и обсуждение.** Несмотря на свою опасность и отсутствие значимых причин развития, ИРСТ — это потенциально излечимое заболевание, притом что лечение представляет сложную задачу. Часть авторов сообщает об удовлетворительных результатах эндоскопического лечения ИРСТ, но большинство публикаций, посвященных данной проблеме, указывают единовременную трахеогортанную резекцию с выполнением анастомоза наиболее оптимальным методом лечения, что соотносится с результатами нашего исследования. **Выводы.** Приведенное наблюдение характеризует особенность и возможность радикального лечения ИРСТ, поскольку эндоскопический метод лечения имеет лишь временный эффект. С учетом малого числа наблюдений и отсутствия стройной патогенетической теории необходимо продолжить дальнейшее изучение данной проблемы.

Ключевые слова: рубцовый стеноз трахеи, атрезия гортани, идиопатический стеноз трахеи, резекция трахеи, резекция гортани, трахеогортанный анастомоз

Для цитирования: Печетов А.А., Данилов И.И., Вишневская Г.А. Радикальное хирургическое лечение идиопатического стеноза трахеи. Клиническое наблюдение. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(4):348–353. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-6>

Radical Surgical Treatment of Idiopathic Tracheal Stenosis. A Clinical Observation

Alexey A. Pechetov, Ilya I. Danilov*, Galina A. Vishnevskaya

A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

* **Correspondence to:** Ilya I. Danilov, e-mail: ilya.danilov@yandex.ru

Alexey A. Pechetov — *Cand. Sci. (Med.), Thoracic Surgery Unit, orcid.org/0000-0002-1823-4396*

Ilya I. Danilov — *Thoracic Surgery Unit, orcid.org/0000-0002-8624-190X*

Galina A. Vishnevskaya — *Leading Researcher, Thoracic Surgery Unit, orcid.org/0000-0002-2613-4395*

Abstract

Introduction. Idiopathic cicatricial tracheal stenosis (ICTS) comprises a rare and dangerous disease of unknown etiology. Its morphological substrate consists in the formation of circular fibrotic stenosis, usually at the level of the cricoid cartilage and the first two C-shaped rings of the trachea. The first cases of the disease were described by Brandenburg only in 1972. Progression of the disease is slow, right up to severe respiratory failure and asphyxia. Treatment methods for idiopathic cicatricial tracheal stenosis include both endoscopic and open surgical techniques. However, endoscopic treatment fails to produce the desired effect. **Materials and methods.** The authors of the present paper performed tracheo-laryngeal resection as a radical method for treating idiopathic tracheal stenosis in a 54-year-old patient against the background of prolonged unsuccessful endoscopic treatment. The follow-up period accounted for 45 days. Examinations in the postoperative period showed complete epithelialization of the anastomosis line without inflammation. **Results and discussion.** Idiopathic cicatricial tracheal stenosis is considered to be a dangerous disease without significant causes of development. However, it is claimed to be a potentially curable disease, though its treatment is a difficult task. Some authors report satisfactory results of endoscopic treatment of ICTS, but most publications on this issue consider a single tracheo-laryngeal resection with anastomosis as the most optimal method of treatment, thereby correlating with the results of the present study. **Conclusion.** The present observation characterizes the peculiarity and possibility of radical treatment of ICTS, since the endoscopic method of treatment produces only a temporary effect. Small number of observations and lack of a coherent pathogenetic theory necessitate further research into this problem.

Keywords: cicatricial tracheal stenosis, laryngeal atresia, idiopathic tracheal stenosis, tracheal resection, laryngeal resection, tracheo-laryngeal anastomosis

For citation: Pechetov A.A., Danilov I.I., Vishnevskaya G.A. Radical surgical treatment of idiopathic tracheal stenosis. A clinical observation. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(4):348–353. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-6>

ВВЕДЕНИЕ

Идиопатический рубцовый стеноз трахеи (ИРСТ) — редкое заболевание неизвестной этиологии, приводящее к формированию циркулярного фиброзного стеноза преимущественно на уровне перстневидного хряща и первых двух полуколец трахеи. Первые случаи заболевания были описаны Brandenburg лишь в 1972 г. [1]. В 1984 г. Navas и соавторы, а позже — в 1992 г. Maddaus с коллективом опубликовали исследования, включавшие серию аналогичных наблюдений [2, 3]. В 1992 г. Grillo сообщил о 49 пациентах с рубцовым стенозом трахеи (РСТ), причины которого не были установлены [4]. Несмотря на отсутствие действительной этиопатогенетической модели развития данного заболевания, в роли одного из провоцирующих механизмов рассматривают химическое раздражение слизистой гортани и трахеи на фоне аспирационного синдрома при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [5]. К другим факторам относят гормонально-зависимые эффекты, аутоиммунный характер заболевания [5]. Предполагаемая частота его возникновения составляет 1:400 000, заболевание встречается исключительно среди женщин в возрасте от 30 до 50 лет [6–8].

Хотя прогрессирование заболевания носит медленный характер, в исходе его течения пациентам необходимо хирургическое лечение для восстановления проходимости дыхательных путей и повышения качества жизни [4–8]. Спектр предлагаемых методов хирургического лечения ИРСТ широк и включает в себя различные подходы и способы: от эндоскопических и этапных реконструктивно-пластических операций до радикальных резекционных. Недавние исследования показывают, что последние имеют лучшие отдаленные результаты и меньшую частоту рецидивов в сравнении с эндоскопическими методами лечения [9–11]. В данном клиническом наблюдении представлено

радикальное хирургическое лечение пациентки с диагнозом ИРСТ после длительного периода нескольких неэффективных способов эндоскопической реканализации трахеи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое наблюдение

Больная Ч., 54 лет, в июне 2022 г. поступила в отделение торакальной хирургии НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского с жалобами на затрудненное дыхание, одышку при физической нагрузке. Из анамнеза известно, что в 2011 г. впервые отметила данные жалобы. В 2013 г. была обследована, диагностирован стеноз гортани, трахеи. Известных провоцирующих факторов у пациентки не установлено. По данным представленного заключения видеотрахеоскопии выявлено сужение просвета от уровня подскладочного пространства (в 1 см от голосовых связок), протяженность 2,5 см, просвет при этом 6 мм. Пациентке предложено бужирование, которое выполнено ассортиментом бужей от 0,7 до 1,4. Достигнут эффект, ремиссия в течение 6 месяцев. В 2014 г. повторное бужирование с аналогичной клинической картиной. Всего в 2014–2018 гг. больной выполнено 4 попытки реканализации просвета трахеи. Срок возникновения рецидива при этом с каждым обращением больной был короче. Радикального лечения не предлагали.

В отделении пациентке выполнено необходимое обследование в объеме мультиспиральной компьютерной томографии органов шеи и грудной клетки (МСКТ), видеотрахеоскопия.

По данным МСКТ органов шеи и грудной клетки с контрастным усилением на расстоянии 15 мм от уровня голосовых складок на протяжении 18 мм просвет трахеи деформирован и неравномерно сужен до 4 мм. Нижний край изменений на расстоянии 75 мм от бифуркации трахеи (рис. 1).

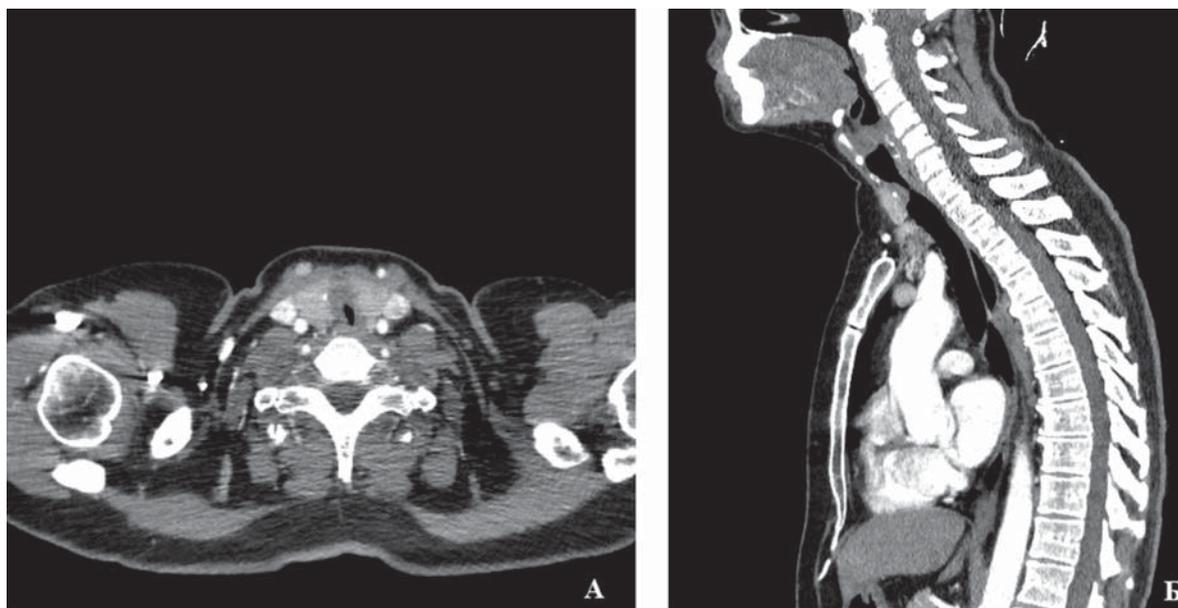


Рисунок 1. МСКТ органов шеи и грудной клетки. А — аксиальный срез, Б — сагиттальный. Визуализирован непротяженный подскладочный стеноз
Figure 1. MSCT of the neck and chest. A — axial view, Б — sagittal view. Non-extended subglottic stenosis is visualized

26.06.2023 г. операция: циркулярная резекция трахеи и гортани с формированием высокого трахеогортанного анастомоза. Трахеостомия. Положение на операционном столе: на спине с приведенными вдоль тела верхними конечностями, с валиком на уровне лопаток. Доступ: поперечная колотомия. Ход операции: выполнена мобилизация передней и боковой стенок трахеи и гортани. Циркулярно резецирован участок трахеи, включающий ее первые полукольца; печатка (передняя полуокружность) перстневидного хряща резецирована на 2/3, слизистая также резецирована по Maddaus. Протяженность резецированного участка до 4 см. Сформирован фигурный трахеогортанный анастомоз (рис. 3). Выполнена разгрузочная трахеостомия. Время операции 190 мин. Кровопотеря 50 мл.

По данным ларинготрахеоскопии на расстоянии около 15 мм ниже уровня истинных голосовых складок определен рубцовый стеноз. Просвет на данном участке неравномерно сужен, ориентировочно — до 4 мм, аппаратом непроходим (рис. 2).

Контрольная ларинготрахеоскопия выполнена на 8-е сутки после операции: на 1 см точно ниже уровня истинных голосовых складок визуализирован трахеогортанный анастомоз, последний состоятелен, диаметр просвета соответствует истинному диаметру (рис. 4).

После трахеоскопии была удалена трахеостома. На 14-е сутки пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

При контрольном осмотре через 45 дней пациентка отмечает свободное дыхание, отсутствие одышки, по данным ларинготрахеоскопии — просвет анастомоза соответствует истинному диаметру, без воспалительных изменений. При МСКТ признаков рестеноза нет (рис. 5).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Идиопатический рубцовый стеноз трахеи — редкое заболевание (1:400 000), развитие которого, как правило, отмечают у пациентов женского пола в возрасте от 30 до 50 лет, что коррелирует с данными нашего наблюдения [6–8, 12]. Хотя этиопатогенез заболевания подлинно неизвестен, отдельные авторы в связи с такой встречаемостью ИРСТ среди женщин рассматривали в качестве важного фактора уровень эстрогенов. В настоящий момент большинство исследований не выявили доказательств существования рецепторов эстрогена в зоне развития ИРСТ [13]. Damrose в своей работе предположил, что развитие ИРСТ связано с длительным и сильным кашлевым синдромом, возникающим при длительно текущей инфекции верхних дыхательных путей — это приводит к нарушению кровоснабжения и длительной ишемии в зоне трахеогортанного перехода, что, в свою очередь, приводит к формированию фиброза в данной зоне [12]. Другая теория развития ИРСТ связана с длительно поддерживаемым хроническим воспалением указанной зоны на фоне аспирации содержимого желудка у пациентов с ГЭРБ. В частности, у ряда пациентов с ИРСТ отмечали ГЭРБ различной степени выраженности, и их состояние



Рисунок 2. Видеотрахеоскопия. Атрезия подскладочного отдела гортани. Далее проведение бронхоскопа невозможно

Figure 2. Videotracheoscopy. Atresia of the subglottic larynx. Further bronchoscopy is impossible

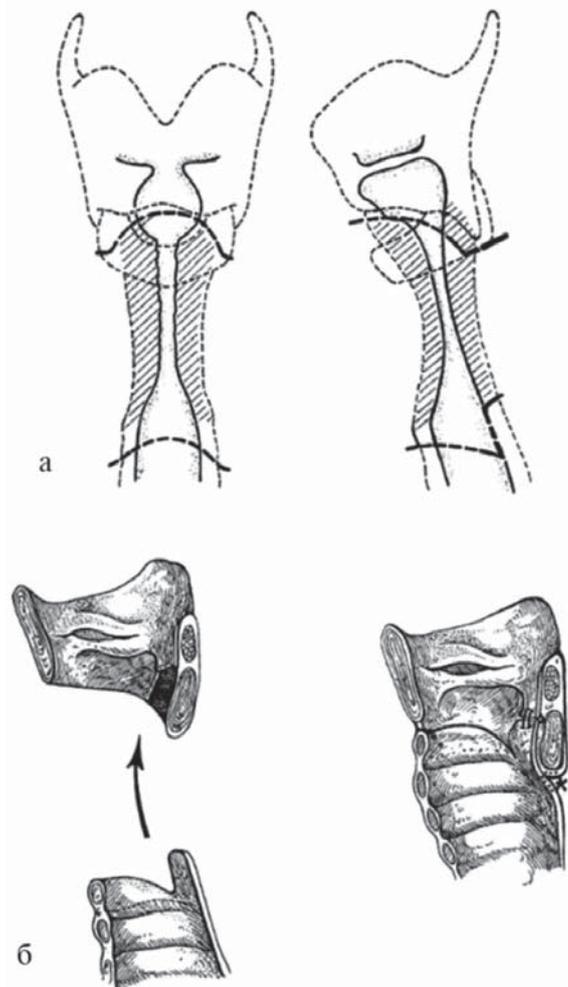


Рисунок 3. Схема трахеогортанного анастомоза после резекции перстневидного хряща, в модификации Maddaus [4]

Figure 3. Tracheo-laryngeal anastomosis after Maddaus resection of cricoid cartilage [4]



Рисунок 4. Контрольная ларинготрахеоскопия: зона анастомоза гортани и трахеи полностью эпителизирована. Незначительные участки фибрина. В просвете трахеи видно колено трахеостомы
Figure 4. Control laryngotracheoscopy: area of tracheo-laryngeal anastomosis is completely epithelialized. Minor areas of fibrin. Tracheostomy is seen in the tracheal lumen



Рисунок 5. Контрольная МСКТ органов шеи и грудной клетки через 1 месяц — просвет гортани и трахеи соответствует анатомическому
Figure 5. Control MSCT of the neck and chest after 1 month — the lumen of the larynx and trachea corresponds to the anatomical lumen

в некоторой степени улучшилось после начала лечения антирефлюксными препаратами [12]. В общей сложности лишь 5% всех наблюдений РСТ не имеют четко определенных причин развития, что возможно интерпретировать как истинный ИРСТ [12].

Лечение идиопатического стеноза представляет собой сложную задачу. Во многом это зависит от такого набора субъективных и объективных факторов, как: оснащенность клиники, навыки операций на трахее и гортани, слаженное действие персонала, наличие или отсутствие абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению, острота и скорость развития дыхательной недостаточности, протяженность стеноза. Отдельные авторы сообщают об удовлетворительных результатах эндоскопического лечения ИРСТ [14]. Однако большинство исследователей данной проблемы лучшим методом лечения считают единовременную трахеогортанную резекцию с выполнением анастомоза, так как она имеет лучшие отдаленные результаты и меньшую частоту рецидивов в сравнении с эндоскопическими методами лечения [15]. Действительно, представленную в нашем наблюдении пациентку на протяжении 10 лет подвергали многократному эндоскопическому лечению, которое не давало длительного стабильного клинического эффекта, способствовало лишь временному улучшению качества жизни, формированию тяжелого фиброзного процесса перитрахеально. Одномоментное хирургическое лечение в объеме резекции трахеи и гортани с формированием анастомоза с учетом объективных условий для его возможного выполнения (сохраненная иннервация гортаноглотки, непротяженный стеноз трахеи или возможность ее широкой мобилизации, отсутствие рубцового поражения зоны голосовых складок, отсутствие критического состояния пациента, являющегося абсолютным противопоказанием к одноэтапному лечению) выступает единственным радикальным методом лечения ИРСТ. При наличии четких показаний данный метод необходимо рассматривать как метод выбора.

ВЫВОДЫ

1. Несмотря на свою опасность и отсутствие значимых причин развития, ИРСТ — это потенциально излечимое заболевание. Длительное этапное эндоскопическое лечение ИРСТ не должно выступать методом выбора у пациентов с наличием показаний к одноэтапному хирургическому лечению.
2. Эндоскопическое лечение не может быть операцией выбора у данной группы больных, имея лишь временный эффект.
3. Радикальная резекция трахеи и гортани с измененными тканями может быть единственно верным лечением, то есть операцией одного шанса.
4. Альтернативным методом может служить эндоскопическая реконструктивно-пластическая операция с установкой Т-образного стента и последующей трахеопластикой, но может быть показана полностью комплаентным пациентам, поскольку требует длительного ношения и ухода за стентом, социальную адаптацию на время лечения.

Информированное согласие. Информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено.

Statement of informed consent. Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and accompanying materials.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship data. This work is not funded.

Статья написана к I Евразийскому конгрессу торакальных хирургов, 11–13 декабря 2023 г., Уфа.
 This article was prepared for the 1st Eurasian Congress of Thoracic Surgeons, December 11–13, 2023, Ufa.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1 Brandenburg J.H. Idiopathic subglottic stenosis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1972;76(5):1402–6. PMID: 4666597
- 2 Havas T, Dodd M., Weldon B., Benjamin B., Pigott P. A case report of subglottic stenosis. *Aust N Z J Surg.* 1984;54(3):291–4. DOI: 10.1111/j.1445-2197.1984.tb05320.x
- 3 Maddaus M.A, Toth J.L.R, Gullane P.J., Pearson F.G. Subglottic tracheal resection and synchronous laryngeal reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;104(1):1443–50. PMID: 1434728
- 4 Grillo H.C. Primary reconstruction of airway after resection of subglottic laryngeal and upper tracheal stenosis. *Ann Thorac Surg.* 1982;33(1):3–18. DOI: 10.1016/s0003-4975(10)63191-8
- 5 Cardoso P.F.G., Minamoto H., Bibas B.J., Pego-Fernandes P.M. Impact of gastroesophageal reflux in the pathogenesis of tracheal stenosis. *Transl Cancer Res.* 2020;9(3):2123–35. DOI: 10.21037/tcr.2020.03.24
- 6 Hintze J.M., Fitzgerald C.W., O’Riordan I., Keane E., Kinsella J., Timon C. Idiopathic subglottic stenosis — a familial association and review of practice. *J Laryngol Otol.* 2022;136(12):1275–7. DOI: 10.1017/S0022215122001049
- 7 Di Felice C., Alraiyes A.H., Gillespie C., Machuzak M., Gildea T.R., Sethi S., et al. Short-term endoscopic outcomes of balloon and rigid bronchoplasty in the management of benign subglottic and tracheal stenosis. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2023;30(1):54–9. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000852. PMID: 35696593
- 8 Pasick L.J., Anis M.M., Rosow D.E. An Updated review of subglottic stenosis: etiology, evaluation, and management. *Curr Pulmonol Rep.* 2022;11(2):29–38. DOI: 10.1007/s13665-022-00286-6
- 9 Aleksanyan A., Stoelben E. Laryngo-tracheal resection as an alternative to permanent tracheostomy. *Pneumologie.* 2019;73(4):211–8. DOI: 10.1055/a-0809-0232
- 10 Aravena C., Almeida F.A., Mukhopadhyay S., Ghosh S., Lorenz R.R., Murthy S.C., et al. Idiopathic subglottic stenosis: a review. *J Thorac Dis.* 2020;12(3):1100–11. DOI: 10.21037/jtd.2019.11.43
- 11 Ashiku S.K., Kuzucu A., Grillo H.C., Wright C.D., Wain J.C., Lo B., et al. Idiopathic laryngotracheal stenosis: effective definitive treatment with laryngotracheal resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(1):99–107. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2002.11.001
- 12 Evermann M., Schweiger T., Roesner I., Denk-Linnert D.M., Klepetko W., Hoetzenecker K. Established and innovative surgical techniques for the treatment of benign subglottic stenosis. *Transl Cancer Res.* 2020;9(3):2136–41. DOI: 10.21037/tcr.2020.02.76
- 13 Salcedo Lobera E., Páez Codeso F.M., Dorado Galindo A. Familial idiopathic tracheal subglottic stenosis: Description of three cases. *Med Clin (Barc).* 2023;161(5):225–6. DOI: 10.1016/j.medcli.2023.04.028
- 14 Shabani S., Hoffman M.R., Brand W.T., Dailey S.H. Endoscopic management of idiopathic subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2017;126(2):96–102. DOI: 10.1177/0003489416675357
- 15 Costantino C.L., Mathisen D.J. Idiopathic laryngotracheal stenosis. *J Thorac Dis.* 2016;8(Suppl 2):S204–9. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.71

ISSN 2076-3093



9 772076 309004 >