



АНАТОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОБЪЕМА ТКАНЕВОГО ДЕФЕКТА ПРИ БИОПСИИ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА АУТОПСИЙНОМ МАТЕРИАЛЕ

З.А. Багателия¹, Н.П. Чижиков¹, Н.Р. Талыбова², М.А. Кислов³, А.Ю. Степанкин¹

¹Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина, 2-й Боткинский проезд, д. 5, г. Москва, 125284, Россия

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117513, Россия

Резюме. Актуальность. Несмотря на меньшую инвазивность по сравнению с подмышечной лимфодиссекцией, биопсия сторожевого лимфатического узла при раке молочной железы остаётся процедурой, ассоциированной с риском развития лимфореи и лимфедемы. Одним из теоретически обоснованных подходов к профилактике данных осложнений является аутотрансплантация жировой ткани для заполнения послеоперационного тканевого дефекта, однако доказательная база этого метода отсутствует, а оптимальный объём трансплантата не определён. Цель: получить предварительные анатомические данные об объёме тканевого дефекта, формирующемся при биопсии сторожевого лимфатического узла, в зависимости от антропометрических параметров для обоснования дизайна проспективного клинического исследования. **Материалы и методы.** Пилотное анатомическое исследование выполнено на 12 аутопсийных препаратах женского пола в возрасте $65,1 \pm 16,9$ года с различным индексом массы тела. Моделирование биопсии сторожевого лимфатического узла включало стандартизированный разрез, удаление лимфоузла I уровня с окружающей клетчаткой и измерение объёма остаточного дефекта методом заполнения гипсовым раствором с последующей волюметрией. Проведён корреляционный анализ зависимости объёма дефекта от индекса массы тела и возраста. **Результаты.** Средний объём тканевого дефекта составил $3,5 \pm 0,6$ см³. Выявлена положительная корреляция с индексом массы тела ($r=0,70$; $p=0,012$) и возрастом ($r=0,61$; $p=0,035$). Наибольший объём зафиксирован при индексе массы тела более 25 кг/м² и в возрастной группе 72–82 года, наименьший – при индексе массы тела менее 18,5 кг/м² и в группе 48–59 лет. **Выводы.** Получены предварительные анатомические данные о вариабельности объёма тканевого дефекта при моделировании биопсии сторожевого лимфатического узла. Результаты обосновывают необходимость проспективного клинического исследования для валидации метода измерения *in vivo* и оценки клинической значимости персонализированного подбора объёма аутотрансплантата. Трупный материал имеет критические ограничения и не позволяет экстраполировать данные в клиническую практику.

Ключевые слова: биопсия сторожевого лимфатического узла [D021701]; рак молочной железы [D001943]; лимфорея [D008209]; лимфедема [D008209]; аутотрансплантация жировой ткани [D050152]; мертвое пространство [D012771]; послеоперационные осложнения [D011183].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Багателия З.А., Чижиков Н.П., Талыбова Н.Р., Кислов М.А., Степанкин А.Ю. Анатомическое обоснование объема тканевого дефекта при биопсии сторожевого лимфатического узла: пилотное исследование на аутопсийном материале. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2025;15(5):181-190. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.5.MORPH.3>

ANATOMICAL RATIONALE FOR TISSUE DEFECT VOLUME IN SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY: A PILOT STUDY ON AUTOPSY SAMPLES

Zurab A. Bagateliya¹, Nikita P. Chizhikov¹, Nataliya R. Talybova², Maksim A. Kislov³, Artem Yu. Stepankin¹

¹Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center named after S.P. Botkin, 2-y Botkinskiy proezd, 5, Moscow, 125284, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Barrikadnaya str., 2/1, building 1, Moscow, 125993, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova St., 1, Moscow, 117513, Russia

Abstract. *Background.* Despite being less invasive compared to axillary lymph node dissection, sentinel lymph node biopsy in breast cancer remains a procedure associated with the risk of developing lymphorrhea and lymphedema. One theoretically justified approach to preventing these complications is autologous fat tissue transplantation to fill the postoperative tissue defect; however, the evidence base for this method is absent, and the optimal transplant volume has not been determined. *Objective.* To obtain preliminary anatomical data on the volume of tissue defect formed during sentinel lymph node biopsy, depending on anthropometric parameters, to justify the design of a prospective clinical study. *Materials and Methods.* A pilot anatomical study was performed on 12 female cadaveric specimens aged 65.1 ± 16.9 years with different body mass indices. Sentinel lymph node biopsy simulation included a standardized incision, removal of level I lymph node with surrounding fat tissue, and measurement of residual defect volume using the plaster solution filling method followed by volumetry. Correlation analysis of defect volume dependence on body mass index and age was performed. *Results.* The mean tissue defect volume was $3.5 \pm 0.6 \text{ cm}^3$. A positive correlation was found with body mass index ($r=0.70$; $p=0.012$) and age ($r=0.61$; $p=0.035$). The largest volume was recorded at body mass index over 25 kg/m^2 and in the age group 72-82 years; the smallest – at body mass index less than 18.5 kg/m^2 and in the group 48-59 years. *Conclusions.* Preliminary anatomical data on the variability of tissue defect volume during sentinel lymph node biopsy simulation were obtained. The results justify the need for a prospective clinical study to validate the in vivo measurement method and assess the clinical significance of personalized autograft volume selection. Cadaveric material has critical limitations and does not allow extrapolation of data to clinical practice.

Keywords: sentinel lymph node biopsy [D021701]; breast neoplasms [D001943]; lymphorrhea [D008209]; lymphedema [D008209]; autologous fat transplantation [D050152]; dead space [D012771]; postoperative complications [D011183].

Competing interests. The authors declare no conflict of interest. N.A. Lysov is the deputy editor-in-chief of the journal, and A.A. Supilnikov is a member of the journal's editorial board. They did not participate in the decision to publish the article.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Bagateliya Z.A., Chizhikov N.P., Talybova N.R., Kislov M.A., Stepankin A.YU. Anatomical rationale for tissue defect volume in sentinel lymph node biopsy: a pilot study on autopsy samples. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(5):181-190. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.5.MORPH.3>

Введение

Клиническая проблема и её актуальность

Биопсия сторожевого лимфатического узла стала «золотым стандартом» стадирования подмышечных лимфоузлов при клинически негативной аксилле у пациенток с ранним раком молочной железы. Внедрение данной методики революционизировало хирургическое лечение, позволив отказаться от рутинной подмышечной лимфодиссекции у значительной части пациенток с клинически негативными лимфоузлами. Это привело к драматическому снижению частоты тяжёлой лимфедемы верхней конечности с 20-30% до 5-7%.

Однако биопсия сторожевого лимфатического узла не является безрисковой процедурой. Несмотря на минимально инвазивный характер вмешательства, частота осложнений остаётся клинически значимой. Лимфорея наблюдается у 3-10% пациенток, а субклинические и клинические формы лимфедемы развиваются в 6-8% случаев даже при изолированной биопсии сторожевого лимфатического узла. Учитывая, что ежегодно в мире выполняется более 500 000 таких операций при раке молочной железы, абсолютное число пациенток, страдающих от этих осложнений, исчисляется десятками тысяч.

Лимфорея удлиняет сроки дренирования в среднем на 3-5 дней, требует повторных пункций у 15-20% пациенток и задерживает начало адьювантной терапии. Лимфедема, даже в лёгкой форме, существенно снижает качество жизни и требует пожизненного консервативного лечения.

Патофизиология осложнений

Патогенез послеоперационных осложнений биопсии сторожевого лимфатического узла связан с формированием так называемого «мертвого пространства» – остаточного тканевого дефекта в подмышечной области после удаления лимфоузла с окружающей жировой клетчаткой. Этот дефект становится резервуаром для скопления лимфы из пересеченных лимфатических сосудов. В отличие от кровеносной системы, лимфатические сосуды не спазмируются самостоятельно и продолжают пассивно выделять лимфу в послеоперационную полость.

Объём и топография «мертвого пространства» определяются несколькими факторами. Во-первых, исходным объёмом подмышечной жировой клетчатки, который коррелирует с индексом массы тела. Во-вторых, возрастными изменениями тканей – снижением тургора и увеличением доли рыхлой клетчатки. В-третьих, техникой хирургического

вмешательства и размером удаляемого тканевого блока. Наконец, динамическими послеоперационными процессами – формированием отёка, ретракцией окружающих тканей и началом фиброза.

Существующие подходы к профилактике осложнений

Традиционные методы профилактики осложнений биопсии сторожевого лимфатического узла включают дренирование подмышечной области, компрессию и различные техники ушивания тканей. Дренирование применяется у 40-60% пациенток, однако метаанализы не продемонстрировали снижения частоты сером при его использовании. Компрессия области характеризуется низкой комплаентностью и неоднозначными результатами. Различные техники ушивания тканей также не показали убедительной эффективности. Ни один из этих методов не устраниет первопричину проблемы, а именно наличие остаточного пространства и продолжающееся выделение лимфы в условиях отсутствия адекватных путей оттока.

Концепция аутотрансплантации жировой ткани

В последнее десятилетие активно изучается роль аутологичной жировой ткани в реконструктивной хирургии молочной железы. Многочисленные исследования продемонстрировали безопасность липофилинга после мастэктомии с точки зрения онкологических рисков. Более того, были обнаружены регенеративные свойства жировой ткани, связанные с высоким содержанием стволовых клеток и факторов роста в стромально-васкулярной фракции.

Теоретическое обоснование применения жировой аутотрансплантации для профилактики осложнений биопсии сторожевого лимфатического узла базируется на нескольких механизмах. Первый механизм – это механическое заполнение дефекта. Трансплантированная жировая ткань физически занимает «мертвое пространство», устранив резервуар для накопления лимфы. В отличие от дренажей, которые удаляются через несколько дней, жировой трансплантат обеспечивает постоянное заполнение до завершения процессов репарации.

Второй механизм связан со стимуляцией лимфангиигенеза. Адипоциты и клетки стромально-васкулярной фракции секретируют проангиогенные и пролимфангииогенные факторы, способствующие формированию новых лимфатических путей в обход зоны повреждения. Этот механизм может иметь долгосрочное профилактическое значение для предотвращения лимфедемы.

Третий механизм представлен противовоспалительным и антифибротическим эффектом. Мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани модулируют воспалительный ответ и могут снижать ин-

тенсивность рубцевания, что теоретически улучшает условия для восстановления лимфооттока.

Нерешенные вопросы и обоснование исследования

Несмотря на патогенетическую привлекательность концепции, её клиническое применение сдерживается отсутствием доказательной базы. Ключевые нерешенные вопросы включают определение необходимого объёма жировой ткани для эффективного заполнения дефекта, понимание того, как этот объём варьирует в зависимости от индивидуальных характеристик пациенток, возможность стандартизации подхода или необходимость персонализации, а также динамику «мертвого пространства» в послеоперационном периоде и процент приживаемости трансплантата в условиях нарушенного кровоснабжения подмышечной области.

Попытки ответить на эти вопросы сталкиваются с методологическими трудностями. Интраоперационная визуализация и измерение тканевого дефекта технически сложны. Динамическое наблюдение с помощью ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии требует стандартизации методик и является затратным.

В этих условиях анатомическое исследование на аутопсийном материале, несмотря на очевидные ограничения, может служить первым этапом для получения предварительных количественных данных об объёме тканевого дефекта, оценки межиндивидуальной вариабельности, выявления возможных предикторов, обоснования дизайна и расчета размера выборки для проспективного клинического исследования, а также разработки методологии измерения для последующей валидации *in vivo*. Критически важно подчеркнуть, что данное исследование не ставит целью дать клинические рекомендации, а является методологической подготовкой к полноценному клиническому изучению проблемы.

Цель исследования: получить предварительные анатомические данные об объёме тканевого дефекта, формирующегося при моделировании биопсии сторожевого лимфатического узла, и оценить его зависимость от антропометрических параметров (индекс массы тела, возраст) для обоснования методологии и дизайна проспективного клинического исследования.

Материалы и методы

Дизайн и этические аспекты

Выполнено пилотное проспективное одноцентровое анатомическое исследование на аутопсийном материале. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина и проводилось на базе патологоанатомического отделения учреждения.

Характеристика материала

Исследование выполнено на 12 аутопсийных препаратах лиц женского пола в возрасте $65,1 \pm 16,9$ лет (диапазон 48-82 года) с различным индексом массы тела (от 17,2 до 31,4 кг/м²). В качестве критериев включения использовались следующие параметры: аутопсийный материал лиц женского пола, возраст от 40 до 85 лет, соответствующий целевой популяции пациенток с раком молочной железы, наличие достоверных антропометрических данных в медицинской документации, время от момента смерти до вскрытия не более 24 часов и отсутствие признаков выраженных посмертных изменений. Критериями исключения служили предшествующие операции в подмышечной области, лимфедема верхней конечности в анамнезе, выраженная кахексия или морбидное ожирение, генерализованная подкожная эмфизема и выраженный посмертный аутолиз тканей.

Поскольку измерения проводились билатерально на правой и левой подмышечных областях, было получено 24 независимых измерения объёма тканевого дефекта. Распределение материала по индексу массы тела показало, что дефицит массы тела (индекс менее 18,5 кг/м²) наблюдался в 2 случаях, нормальная масса тела (индекс 18,5-24,9 кг/м²) - в 6 случаях, избыточная масса тела (индекс 25,0-29,9 кг/м²) - в 3 случаях, а ожирение I степени (индекс 30,0 кг/м² и выше) - в 1 случае. По возрастным группам материал распределился следующим образом: группа 48-59 лет включала 4 случая, группа 60-71 год - 5 случаев, группа 72-82 года - 3 случая.

Стандартизация антропометрических данных

Для каждого случая из медицинской документации извлекались дата рождения для расчёта возраста на момент смерти, масса тела перед госпитализацией в килограммах и рост в сантиметрах. Индекс массы тела рассчитывался по стандартной формуле: масса в килограммах, деленная на квадрат роста в метрах. Следует отметить, что использовались прижизненные антропометрические данные, что может не полностью соответствовать посмертному состоянию тканей из-за перераспределения жидкости.

Методика моделирования биопсии сторожевого лимфатического узла

Все манипуляции выполнялись единственным оператором для минимизации межоператорской вариабельности. Аутопсийный препарат располагался на секционном столе в положении на спине с отведенной на 90 градусов верхней конечностью. Проводилась пальпаторная идентификация анатомических ориентиров, включая нижний край большой грудной мышцы, передний край широчайшей мышцы спины и латеральный край малой грудной мышцы.

Разрез кожи длиной 5 см выполнялся в проекции I уровня подмышечных лимфузлов латеральнее латерального края малой грудной мышцы, ориентируясь на стандартную хирургическую технику биопсии сторожевого лимфатического узла. После рассечения кожи и подкожной клетчатки идентифицировалась и рассекалась поверхностная фасция. Тупым и острым путём выполнялась мобилизация жировой клетчатки I уровня. Удалялся тканевой блок, имитирующий объём при стандартной биопсии сторожевого лимфатического узла, включающий один или два лимфузла I уровня с окружающей жировой клетчаткой. Средний размер блока составлял приблизительно 3×2×1,5 см. Следует отметить, что размер удаляемого блока варьировал в зависимости от анатомических особенностей, что отражает реальную клиническую практику, но вносит элемент вариабельности.

После удаления тканевого блока визуально оценивалось сформированное «мертвое пространство» и производилась фотодокументация. Для предотвращения утечки измеряемого материала выполнялось ушивание поверхностной фасции непрерывным швом монофиламентной нитью, проводился контроль герметичности путём лёгкой компрессии окружающих тканей, и при необходимости выполнялось дополнительное ушивание участков потенциальной утечки.

Методика измерения объёма дефекта

Разработанная методика измерения основана на принципе волюметрии путём заполнения полости материалом известной плотности. Использовался стоматологический гипс класса III с соотношением порошок к воде 100 грамм на 50 миллилитров. Время замешивания составляло 60 секунд до получения однородной консистенции. Плотность готового раствора приблизительно равнялась 1,0 г/см³.

Гипсовый раствор набирался в градуированный шприц объёмом 10 миллилитров и медленно вводился в полость дефекта через иглу калибра 18G до появления сопротивления и визуального заполнения пространства. Контролировалось отсутствие утечки и фиксировался объём введенного раствора. Объём дефекта рассчитывался исходя из количества введённого раствора при допущении, что плотность раствора близка к 1,0 г/см³, следовательно, один миллилитр раствора соответствует одному кубическому сантиметру объёма дефекта.

После застывания гипса, которое занимало от 10 до 15 минут, производилась препаровка тканей для извлечения гипсового слепка, визуальная оценка полноты заполнения дефекта, и при обнаружении пустот делалась отметка об ограничении валидности измерения. На контралатеральной

стороне выполнялась идентичная процедура для получения парного измерения.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 10.0. Количественные данные представлены как среднее значение плюс-минус стандартное отклонение. Для малых подгрупп дополнительно указывались медиана и интерквартильный размах. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью теста Шапиро - Уилка.

Для оценки связи между объёмом дефекта и непрерывными переменными, такими как индекс массы тела и возраст, использовался коэффициент корреляции Пирсона. Сила связи интерпретировалась следующим образом: значения менее 0,3 по модулю считались слабой связью, от 0,3 до 0,7 - умеренной связью, более 0,7 - сильной связью. Сравнение средних значений между группами проводилось с помощью однофакторного дисперсионного анализа с использованием post-hoc теста Тьюки для множественных сравнений. Уровень статистической значимости был установлен на уровне $p<0,05$.

Поскольку выполнялись парные измерения на одном объекте, для корреляционного анализа использовалось среднее значение правой и левой сторон для каждого случая, что дало выборку размером 12 наблюдений. Для оценки межсторонней вариабельности рассчитывался коэффициент вариации. При интерпретации результатов учитывалась малая выборка, что снижает статистическую мощность и не позволяет экстраполировать результаты на генеральную совокупность. Результаты рассматриваются как предварительные, требующие валидации на большей выборке.

Результаты

Общие характеристики объёма тканевого дефекта

При анализе всей совокупности измерений (24 билатеральных измерений) средний объём тканевого дефекта составил $3,5 \pm 0,6 \text{ см}^3$. Медиана составила $3,4 \text{ см}^3$, интерквартильный размах от $3,0$ до $4,0 \text{ см}^3$. Минимальное значение составило $2,0 \text{ см}^3$, максимальное - $4,8 \text{ см}^3$. Коэффициент вариации составил 17,1 процента. Тест Шапиро - Уилка подтвердил нормальность распределения.

При анализе парных измерений правой и левой сторон у одного пациента средняя разница составила $0,3 \pm 0,2 \text{ см}^3$ с диапазоном от $0,1$ до $0,7 \text{ см}^3$, что составляет 8,6% от среднего значения. Это указывает на приемлемую воспроизводимость методики и относительную симметричность анатомии подмышечных областей.

Таблица 1. Количество исследованных трупов в зависимости от индекса массы тела

Table 1. Number of examined corpses depending on body mass index

Индекс массы тела	Количество трупов
<18,5 (дефицит массы тела)	2
18,5-25 (норма)	6
>25 (избыточная масса тела)	4

Таблица 2. Количество исследованных трупов в зависимости от возраста

Table 2. Number of examined corpses depending on age

Возрастной диапазон	Количество трупов
48-59	4
60-71	5
72-82	3

Таблица 3. Объём «мертвого пространства» в зависимости от индекса массы тела

Table 3. Dead space volume depending on body mass index

Индекс массы тела	Объем «мертвого пространства» (см^3)
<18,5 (дефицит массы тела)	$2,2 \pm 0,3^*$
18,5-25 (норма)	$3,4 \pm 0,2$
>25-30 (избыточная масса тела)	$4,1 \pm 0,5$

Примечание: * - различия статистически значимы при $p=0,05$.

Таблица 4. Объём «мертвого пространства» в зависимости от возраста

Table 4. Volume of "dead space" depending on age

Возрастной диапазон	Объем «мертвого пространства» (см^3)
48-59	$2,5 \pm 0,1^*$
60-71	$3,7 \pm 0,3$
72-77	$4,3 \pm 0,7$

Примечание: * - различия статистически значимы при $p=0,05$.



Рисунок 1. Заполнение «мертвого пространства» гипсовым раствором при моделировании биопсии сторожевого лимфоузла на аутопсийном материале

Figure 1. Filling the "dead space" with plaster solution when modeling a sentinel lymph node biopsy on autopsy material

Корреляционный анализ

Обнаружена сильная положительная корреляция между объёмом тканевого дефекта и индексом массы тела с коэффициентом корреляции 0,70 ($p=0,012$) и 95% доверительным интервалом от 0,22 до 0,90. Это означает, что индекс массы тела объясняет примерно 49% вариабельности объёма дефекта. С увеличением индекса массы тела на 1 килограмм на квадратный метр объём дефекта увеличивается в среднем на 0,10 см³ по данным линейной регрессии.

Выявлена также умеренная положительная корреляция между объёмом дефекта и возрастом с коэффициентом корреляции 0,61 ($p=0,035$) и 95% доверительным интервалом от 0,06 до 0,87. Возраст объясняет примерно 37% вариабельности объёма дефекта. С увеличением возраста на 10 лет объём дефекта увеличивается в среднем на 0,25 см³.

При построении модели множественной линейной регрессии с включением обоих предикторов получено уравнение: объём = 0,8 + 0,08×индекс массы тела+0,02×возраст. Коэффициент детерминации составил 0,64, что означает, что модель объясняет 64% вариабельности. Критерий Фишера составил 8,9 с уровнем значимости 0,007, при этом оба предиктора остаются статистически значимыми. Следует отметить, что, учитывая малый размер выборки, данная модель имеет высокий риск переобучения и требует валидации на независимой выборке.

Стратификационный анализ

Объём тканевого дефекта в зависимости от категории индекса массы тела показал следующие результаты. При дефиците массы тела (индекс менее 18,5 кг/м²) на основании 2 наблюдений средний объём составил 2,2±0,3 см³ с медианой 2,2 см³ и диапазоном от 2,0 до 2,4 см³. При нормальной массе тела (индекс 18,5-24,9 кг/м²) на основании 6 наблюдений средний объём составил 3,4±0,2 см³ с медианой 3,4 см³ и диапазоном от 3,1 до 3,7 см³. При избыточной массе тела (индекс 25,0 кг/м² и более) на основании 4 наблюдений средний объём составил 4,1±0,5 см³ с медианой 4,0 см³ и диапазоном от 3,6 до 4,8 см³. Дисперсионный анализ с post-hoc тестом Тьюки показал статистически значимые различия между группами с дефицитом и нормальной массой тела ($p<0,05$), а также между группами с дефицитом и избытом массы тела ($p<0,01$).

Разница между группами с дефицитом и избытком массы тела составила 1,9 см³, что представляет 86% от минимального значения. Это клинически значимая разница, которая может влиять на выбор объёма трансплантата. Группа с нормальной мас-

сой тела демонстрировала наименьшую вариабельность с коэффициентом вариации 5,9%.

Объём тканевого дефекта в зависимости от возрастной группы показал следующее распределение. В возрастной группе 48-59 лет на основании 4 наблюдений средний объём составил 2,5±0,1 см³ с медианой 2,5 см³ и диапазоном от 2,4 до 2,6 см³. В группе 60-71 год на основании 5 наблюдений средний объём составил 3,7±0,3 см³ с медианой 3,6 см³ и диапазоном от 3,4 до 4,1 см³. В группе 72-82 года на основании 3 наблюдений средний объём составил 4,3±0,7 см³ с медианой 4,2 см³ и диапазоном от 3,7 до 5,0 см³.

Наблюдается прогрессивное увеличение объёма дефекта с возрастом. Разница между младшей и старшей группами составила 1,8 см³, что представляет 72% от минимального значения. Наибольшая вариабельность отмечена в старшей группе с коэффициентом вариации 16,3%, что может отражать большую гетерогенность возрастных изменений.

Для клинической интерпретации был проведён комбинированный анализ объёма дефекта при сочетании факторов риска. Группа низкого риска, включающая пациенток в возрасте менее 60 лет с индексом массы тела менее 25 кг/м² (3 наблюдения), имела средний объём 2,3±0,2 см³. Группа среднего риска с наличием одного фактора (6 наблюдений) имела средний объём 3,5±0,3 см³. Группа высокого риска с возрастом 70 лет и старше и индексом массы тела 25 кг/м² и более (3 наблюдения) имела средний объём 4,5±0,4 см³. Разница между группами низкого и высокого риска составила 2,2 см³ ($p=0,003$).

Качественные наблюдения

При выполнении процедуры были отмечены следующие закономерности. У пациенток с индексом массы тела более 25 кг/м² жировая клетчатка I уровня имела более рыхлую консистенцию, что способствовало формированию больших дефектов. У пациенток старше 70 лет отмечалось снижение тургора тканей и лёгкость их мобилизации. В 3 случаях, что составляет 25%, при препаровке были обнаружены добавочные лимфоузлы, что потребовало расширения объёма удаляемого блока.

С технической точки зрения в 2 случаях, что составляет 16,7%, отмечена частичная утечка гипсового раствора при заполнении, что потребовало повторного ушивания фасции. Время застывания гипса варьировало от 8 до 17 минут. В 21 из 24 измерений, что составляет 87,5%, гипсовый слепок полностью соответствовал форме дефекта при визуальной оценке.

Обсуждение

Интерпретация основных результатов

Данное пилотное исследование впервые предоставляет количественные анатомические данные об объёме тканевого дефекта, формирующегося при биопсии сторожевого лимфоузла. Средний объём 3,5 см³ в с вариабельностью от 2,0 до 4,8 см³ свидетельствует о значительной индивидуальной изменчивости, что обосновывает необходимость персонализированного подхода к выбору объёма аутотрансплантата.

Диапазон объёмов в 2,4 раза означает, что использование стандартизированного объёма жировой ткани для всех пациенток может быть либо недостаточным при большом дефекте, либо избыточным при малом дефекте. Недостаточный объём может привести к неполному заполнению дефекта и сохранению риска серомы или лимфореи. Избыточный объём может вызвать компрессию окружающих тканей с риском ишемии трансплантата и некроза.

Обнаруженная сильная корреляция между индексом массы тела и объёмом дефекта согласуется с анатомической логикой, согласно которой у пациенток с более высоким индексом массы тела подмышечная жировая клетчатка имеет больший объём. Сравнение с литературой показывает, что при магнитно-резонансной томографии-вolumетрии объём подмышечной клетчатки у женщин с индексом массы тела более 30 кг/м² в среднем на 40% больше, чем при индексе менее 25 кг/м². Наши данные демонстрируют пропорциональное увеличение объёма дефекта на 86% при сравнении крайних групп по индексу массы тела. Практическое значение этого наблюдения состоит в том, что индекс массы тела может использоваться как простой и доступный предиктор для предоперационного планирования объёма жирового трансплантата.

Умеренная корреляция с возрастом может объясняться несколькими механизмами. Во-первых, возрастными изменениями жировой ткани с увеличением доли рыхлой клетчатки и снижением плотности коллагенового каркаса. Во-вторых, снижением тургора тканей, что облегчает мобилизацию и может приводить к формированию больших дефектов при том же объёме удаленной ткани. В-третьих, возрастным перераспределением жира с преимущественным накоплением в туловище, включая подмышечную область. Следует отметить, что связь возраста и объёма дефекта может быть частично опосредована индексом массы тела, поскольку с возрастом часто повышается индекс массы тела. Однако в модели множественной регрессии оба фактора остались значимыми, что говорит об их независимом вкладе.

сии оба фактора остались значимыми, что говорит об их независимом вкладе.

Ограничения исследования

Данное исследование имеет критические ограничения, которые не позволяют экстраполировать полученные количественные данные на клиническую практику.

Использование трупного материала представляет фундаментальное ограничение. Посмертное отсутствие сосудистого тонуса и тканевого тургора приводит к тому, что ткани теряют эластичность и гидростатическое давление, что может завышать объём дефекта на 15-30% по сравнению с прижизненными условиями. Кроме того, отсутствуют динамические процессы, которые характерны для живых тканей, такие как формирование отёка, ретракция окружающих тканей и начало фиброзизации, которые могут изменять объём дефекта в 1,5-2 раза в течение первых 7-10 дней после операции. Отсутствие кровотечения в трупном материале также искажает картину, поскольку в живых тканях кровь и сгустки частично заполняют дефект. Посмертное перераспределение жидкости может дополнительно искажать анатомию.

Малый размер выборки в 12 наблюдений создает статистические ограничения, включая недостаточную мощность для выявления слабых эффектов, широкие доверительные интервалы для коэффициентов корреляции, риск ложноположительных результатов при множественных сравнениях и невозможность надежной стратификации на подгруппы. Выборка также не репрезентативна для целевой популяции пациенток с раком молочной железы, а средний возраст в выборке выше медианы возраста при диагностике рака молочной железы.

Метод измерения не был валидирован путём сравнения с «золотым стандартом», таким как магнитно-резонансная томография-вolumетрия. Неизвестна точность метода заполнения гипсом из-за возможных микропустот. Не оценивалась межоператорская и внутриоператорская вариабельность. Влияние техники ушивания фасции на результат не изучено.

Невозможность учёта индивидуальной анатомии лимфоузлов, количество которых варьирует от одного до пяти на I уровне, а размер и расположение индивидуальны, влияет на объём удаляемого блока, но не было стандартизировано. Отсутствие учёта различий в хирургической технике, таких как острая versus тупая диссекция, использование энергетических устройств и техники гемостаза, также ограничивает применимость результатов.

Измерение проводилось однократно сразу после моделирования, что не позволяет оценить ди-

намику дефекта во времени. Исследование не учитывает процент приживаемости трансплантата, который по литературным данным варьирует от 40% до 80% в условиях нарушенного кровоснабжения подмышечной зоны.

Несмотря на эти ограничения, исследование позволяет утверждать, что существует межиндивидуальная вариабельность объёма тканевого дефекта, выявлена корреляция с индексом массы тела и возрастом на трупном материале, предварительно оценен порядок величины объёма в диапазоне 3-4 см³, обоснована необходимость персонализированного подхода и разработана воспроизведенная методика анатомического измерения. Однако нельзя давать клинические рекомендации по объёму трансплантата, утверждать применимость данных к живым пациентам, говорить об эффективности аутотрансплантации для профилактики осложнений, определять оптимальный объём трансплантата с учётом резорбции или описывать динамику изменения дефекта в послеоперационном периоде.

Направления дальнейших исследований

Результаты данного пилотного исследования обосновывают необходимость многофазного подхода к клиническому изучению проблемы.

На первом этапе необходима валидация метода измерения *in vivo*. Проспективное обсервационное исследование на 30-50 пациентках с биопсией сторожевого лимфатического узла должно включать сравнение методов интраоперационной визуальной оценки, ультразвукового исследования на первые сутки и магнитно-резонансной томографии на трети сутки. Целью является достижение согласованности между методами с коэффициентом внутриклассовой корреляции более 0,8, а также оценка межоператорской вариабельности, динамики объёма дефекта в первые семь дней и корреляции с прижизненными антропометрическими параметрами.

На втором этапе необходимо обсервационное исследование естественной эволюции тканевого дефекта. Проспективное когортное исследование на 100-150 пациентках с биопсией сторожевого лимфатического узла без трансплантации должно включать серийные ультразвуковые исследования в дни 1, 3, 7, 14 и 30. Первичной конечной точкой должна стать корреляция объёма дефекта с развитием серомы или лимфореи. Вторичные конечные точки должны включать скорость спонтанного заполнения дефекта, предикторы персистирующего дефекта и частоту лимфедемы через шесть месяцев в зависимости от исходного объёма дефекта.

На третьем этапе необходимо пилотное интервенционное исследование безопасности и выпол-

нимости. Одногрупповое пилотное исследование на 30 пациентках должно включать интраоперационное измерение дефекта и немедленную трансплантацию жира в объёме 120-150% от измеренного дефекта с учётом частичной резорбции. Первичной конечной точкой должна стать безопасность с оценкой частоты серьёзных нежелательных явлений. Вторичные конечные точки должны включать выполнимость успешного заполнения в 80% случаев и более, приживаемость трансплантата по данным магнитно-резонансной томографии-вolumетрии на третий и шестой месяцы, частоту лимфореи и серомы, а также онкологическую безопасность с мониторингом в течение двух лет.

На четвертом этапе должно быть проведено многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование с включением 200 пациенток, по 100 в каждой группе. Группа вмешательства должна получать биопсию сторожевого лимфатического узла с персонализированной аутотрансплантацией, контрольная группа - стандартную биопсию сторожевого лимфатического узла. Первичной конечной точкой должна стать частота клинически значимой лимфореи, требующей более трёх пункций или дренирования более семи дней. Вторичные конечные точки должны включать частоту лимфедемы через 12 месяцев, время до начала адьювантной терапии, качество жизни по опроснику EORTC QLQ-BR23, онкологические исходы с оценкой безрецидивной выживаемости и экономическую эффективность.

Выводы

В пилотном анатомическом исследовании на трупном материале средний объём тканевого дефекта при моделировании биопсии сторожевого лимфоузла составил $3,5 \pm 0,6$ см³ с вариабельностью от 2,0 до 4,8 см³.

Обнаружена статистически значимая положительная корреляция объёма дефекта с индексом массы тела (коэффициент корреляции 0,70; $p=0,012$) и возрастом (коэффициент корреляции 0,61; $p=0,035$), что свидетельствует о необходимости персонализированного подхода к выбору объёма аутотрансплантата.

Разработана стандартизированная методика моделирования биопсии сторожевого лимфоузла и измерения объёма остаточного тканевого дефекта на аутопсийном материале с приемлемой воспроизводимостью, о чём свидетельствует межсторонняя вариабельность 8,6%.

Критически важно подчеркнуть, что использование трупного материала не позволяет экстраполировать полученные количественные данные на клиническую практику. Результаты имеют исключи-

тельно предварительный характер и требуют валидации в проспективных клинических исследований *in vivo*.

Полученные данные служат анатомическим обоснованием для разработки дизайна многофазного клинического исследования по изучению роли персонализированной аутотрансплантации жи-

ровой ткани в профилактике осложнений биопсии сторожевого лимфоузла.

Клинические рекомендации по применению аутотрансплантации жировой ткани при биопсии сторожевого лимфатического узла могут быть разработаны только после завершения рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих эффективность и безопасность метода.

Литература [References]

- 1 Lyman GH, Somerfield MR, Bossner LD, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017;35(5):561-564. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.0947>
- 2 Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):927-933. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70207-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70207-2)
- 3 Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(10):918-926. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11470>
- 4 DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):500-515. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70076-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70076-7)
- 5 Ashikaga T, Krag DN, Land SR, et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol.* 2010;102(2):111-118. <https://doi.org/10.1002/jso.21535>
- 6 Wilke LG, McCall LM, Posther KE, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(4):491-500. <https://doi.org/10.1245/ASO.2006.05.013>
- 7 Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol.* 2007;25(24):3657-3663. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.4062>
- 8 McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol.* 2008;26(32):5213-5219. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.3725>
- 9 Armer JM, Ballman KV, McCall L, et al. Lymphedema symptoms and limb measurement changes in breast cancer survivors treated with neoadjuvant chemotherapy and axillary dissection: results of American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z1071 (Alliance) substudy. *Support Care Cancer.* 2019;27(2):495-503. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4334-7>
- 10 Morrow M, Van Zee KJ, Patil S, Petruolo O, Mamiani A, Barrio AV. Trends in Reoperation After Initial Lumpectomy for Breast Cancer: Addressing Overtreatment in Surgical Management. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1352-1357. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0774>
- 11 Dalberg K, Johansson H, Johansson U, Rutqvist LE. A randomised study of axillary drainage and pectoral fascia preservation after mastectomy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30(6):602-609. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2004.03.020>
- 12 Fu MR, Axelrod D, Guth AA, et al. Comorbidities and Quality of Life among Breast Cancer Survivors: A Prospective Study. *J Pers Med.* 2015;5(3):229-242. <https://doi.org/10.3390/jpm5030229>
- 13 Pogson CJ, Adwani A, Ebbs SR. Seroma following breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(9):711-717. [https://doi.org/10.1016/s0748-7983\(03\)00096-9](https://doi.org/10.1016/s0748-7983(03)00096-9)
- 14 Mortimer PS, Rockson SG. New developments in clinical aspects of lymphatic disease. *J Clin Invest.* 2014;124(3):915-921. <https://doi.org/10.1172/JCI71608>
- 15 Yao Y, Harmann L, Stehle K, et al. Three-dimensional anatomical measurements for planning of axillary surgery in breast cancer. *Sci Rep.* 2020;10(1):10411. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67298-3>
- 16 Kuk JL, Saunders TJ, Davidson LE, Ross R. Age-related changes in total and regional fat distribution. *Ageing Res Rev.* 2009;8(4):339-348. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2009.06.001>
- 17 Ahmed M, Rubio IT, Kovacs T, Klimberg VS, Douek M. Systematic review of axillary reverse mapping in breast cancer. *Br J Surg.* 2016;103(3):170-178. <https://doi.org/10.1002/bjs.10041>
- 18 Sbitany H, Langstein HN. Acellular dermal matrix in primary breast reconstruction. *Aesthet Surg J.* 2011;31(7 Suppl):30S-37S. <https://doi.org/10.1177/1090820X11417575>
- 19 Sajid MS, Shakir AJ, Khatri K, et al. The role of closed suction drainage in breast surgery: a systematic review. *Breast J.* 2011;17(4):359-363. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4741.2011.01102.x>
- 20 Thomson DR, Sadideen H, Furniss D. Wound drainage after axillary dissection for carcinoma of the breast. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(10):CD006823. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006823.pub2>
- 21 Gençay IB, Ataseven B, Capelle J, Liedtke C, Kümmel S. Early postoperative mobilization following lymph node dissection for gynaecological cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016;76(2):132-137.
- 22 Srivastava V, Basu S, Shukla VK. Seroma formation after breast cancer surgery: what we have learned in the last two decades. *J Breast Cancer.* 2012;15(4):373-380. <https://doi.org/10.4048/jbc.2012.15.4.373>
- 23 Kaoutzanis C, Xin M, Ballard TN, et al. Autologous Fat Grafting After Breast Reconstruction in Postmastectomy Patients: Complications, Biopsy Rates, and Locoregional Cancer Recurrence Rates. *Ann Plast Surg.* 2016;76(3):270-275. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000561>
- 24 Lo Torto F, Patanè L, Abbaticchio D, Pagnotta A, Ribuffo D. Autologous Fat Grafting (AFG): A Systematic Review to Evaluate Oncological Safety in Breast Cancer Patients. *J Clin Med.* 2024;13(15):4369. <https://doi.org/10.3390/jcm13154369>
- 25 Casarrubios JM, Francés M, Fuertes V, et al. Oncological outcomes of lipofilling in breast reconstruction: a matched cohort study with 250 patients. *Gland Surg.* 2021;10(3):914-923. <https://doi.org/10.21037/gs-20-775>
- 26 Navarro AS, Omalek D, Chaltiel L, et al. Oncologic safety of autologous fat grafting in primary breast reconstruction after mastectomy for cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2024;50(4):107998. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2024.107998>

- 27 Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.* 2001;7(2):211-228. <https://doi.org/10.1089/107632701300062859>
- 28 Kølle SF, Fischer-Nielsen A, Mathiasen AB, et al. Enrichment of autologous fat grafts with ex-vivo expanded adipose tissue-derived stem cells for graft survival: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;382(9898):1113-1120. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61410-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61410-5)
- 29 Coleman SR. Structural fat grafts: the ideal filler? *Clin Plast Surg.* 2001;28(1):111-119.
- 30 Kølle SF, Duscher D, Fischer-Nielsen A, et al. Mesenchymal stem cells from adipose tissue promote lymphangiogenesis in a mouse model of reconstructive surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2014;134(6):1189-1198. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000000718>
- 31 Toyserkani NM, Christensen ML, Sheikh SP, Sørensen JA. Adipose-derived stem cells: new treatment for wound healing? *Ann Plast Surg.* 2015;75(1):117-123. <https://doi.org/10.1097/SAP.00000000000000083>
- 32 Scigli MG, Bielli A, Arcuri G, et al. Ageing and microenvironment in breast cancer: The role of adipose tissue and immune system. *Breast.* 2017;33:145-152. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.03.011>
- 33 Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(6):546-553. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012782>
- 34 Yao Y, Harmann L, Stehle K, et al. Three-dimensional anatomical measurements for planning of axillary surgery in breast cancer. *Sci Rep.* 2020;10(1):10411. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67298-3>
- 35 Hughes VA, Frontera WR, Roubenoff R, Evans WJ, Singh MA. Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(2):473-481. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.2.473>
- 36 Kuk JL, Saunders TJ, Davidson LE, Ross R. Age-related changes in total and regional fat distribution. *Ageing Res Rev.* 2009;8(4):339-348. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2009.06.001>
- 37 Holzapfel GA, Sommer G, Gasser CT, Reginig P. Determination of layer-specific mechanical properties of human coronary arteries with non-atherosclerotic intimal thickening and related constitutive modeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289(5):H2048-H2058. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00934.2004>
- 38 Kuroi K, Shimozuma K, Taguchi T, et al. Pathophysiology of seroma in breast cancer. *Breast Cancer.* 2005;12(4):288-293. <https://doi.org/10.2325/jbcs.12.288>
- 39 Khouri RK, Rigotti G, Cardoso E, Khouri RK Jr, Biggs TM. Megavolume autologous fat transfer: part I. Theory and principles. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133(3):550-557. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000438044.06387.2a>

Авторская справка**Багателия Зураб Антонович**

Д-р мед. наук, первый заместитель директора ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, профессор кафедры хирургии РМАНПО МЗ РФ. ORCID 0000-0001-5699-3695

Вклад автора: разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных, написание рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Чижиков Никита Павлович

Заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ. ORCID 0009-0004-0584-8657

Вклад автора: получение, обработка и анализ статистических данных.

Кислов Максим Александрович

Д-р мед. наук, доцент, и.о. заведующего кафедрой, кафедра морфологии ИАМ, профессор, кафедра морфологии ИАМ. ORCID 0000-0002-9303-7640

Вклад автора: обработка и анализ статистических данных.

Талыбова Наталия Рамизовна

Аспирант кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ. ORCID 0009-0003-4596-8752

Вклад автора: редактирование рукописи.

Степанкин Артем Юрьевич

Ординатор патологоанатомического отделения ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ. ORCID 0009-0003-4709-0445

Вклад автора: редактирование рукописи.

Author's reference**Zurab A. Bagateliya**

Dr. Sci. (Med.), first deputy of director Botkin Moscow Multidisciplinary Research Clinical Center, professor of the surgical department of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. ORCID 0000-0001-5699-3695

Author's contribution: conceptualization and design of the study, data analysis, manuscript writing, final approval of the manuscript for publication.

Nikita P. Chizhikov

Head of pathology department of Botkin Moscow Multidisciplinary Research Clinical Center/ ORCID 0009-0004-0584-8657

Author's contribution: data acquisition, processing and analysis.

Maksim A. Kislov

Dr. Sci. (Med.), associate professor of department of morphology in Anatomy and Morphology Institute. ORCID 0000-0002-9303-7640

Author's contribution: data processing and analysis.

Nataliya R. Talybova

Postgraduate student of the surgical department of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. ORCID 0009-0003-4596-8752

Author's contribution: manuscript editing.

Artem Yu. Stepankin

Resident of pathology department of Botkin Moscow Multidisciplinary Research Clinical Center ORCID 0009-0003-4709-0445

Author's contribution: manuscript editing.