

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ХИРУРГИЯ

Восточная
Европа

2022, том 11, № 3

Surgery. Eastern Europe

International Scientific Journal

2022 Volume 11 Number 3



Необычное кольцо с тайником Wendy Brandes «Розовый слон и писатель навеселе». Слон выполнен из розового золота и покрыт 262 крошечными розовыми сапфирами. Однако главный секрет внутри – экстравагантный писатель из белого золота между бутылкой вина и бокалом с бриллиантом.

ISSN 2226-5384 (Print)
ISSN 2414-1992 (Online)

 ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

ХИРУРГИЯ

Восточная
Европа

surgery.recipe.by

2022, том 11, № 3

Основан в 2011 г.

Беларусь

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь 24 ноября 2011 г.
Регистрационное свидетельство № 1494

Учредители:
УП «Профессиональные издания»,
ОО «Белорусская ассоциация хирургов»

Адрес редакции:
220049, Минск, ул. Кнорина, 17
Тел.: +375 (17) 322 16 77, +375 (17) 322 16 78
e-mail: surgery@recipe.by

Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Жабинский А.В.
**Руководитель службы рекламы
и маркетинга** Коваль М.А.
Технический редактор Нужин Д.В.

Украина

Журнал зарегистрирован
Министерством юстиции Украины
2 февраля 2021 г.
Свидетельство КВ № 24698-14638ПП

Учредители:
УП «Профессиональные издания»,
Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца

Адрес редакции:
ООО «Профессиональные издания. Украина»
04116, г. Киев, ул. Старокиевская, 10-Г,
сектор «В», офис 201

Контакты:
Тел.: +38 (096) 851-40-34
e-mail: admindom@ukr.net

Отдел рекламы:
Тел.: +38 (067) 102-73-64
e-mail: pi_info@ukr.net

Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)
индивидуальный индекс – **01387**
ведомственный индекс – **013872**

01387 – единый индекс в электронных каталогах
«Газеты и журналы» на сайтах агентств:
ООО «Информнаука» (Российская Федерация),
АО «МК-Периодика» (Российская Федерация),
ООО «Прессинформ» (Российская Федерация),
ООО «НПО «Информ-система» (Российская Федерация),
ГП «Пресса» (Украина),
ГП «Пошта Молдовой» (Молдова),
АО «Летувос паштас» (Литва),
Kubon&Sagner (Германия),
ООО «Подписное агентство PKS» (Латвия),
Фирма «INDEX» (Болгария)

Электронная версия журнала доступна
на сайте surgery.recipe.by,
в Научной электронной библиотеке eLibrary.ru,
в базе данных East View,
в электронной библиотечной системе IPBooks

По вопросам приобретения журнала
обращайтесь в редакцию в Минске
и офис в Киеве

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.
Цена свободная

Подписано в печать 05.09.2022.
Тираж в Беларуси 1500 экз.
Тираж в Украине 101 экз.
Заказ №

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

Отпечатано
Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-103, г. Минск.
ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

Главные редакторы:

Гаин Юрий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, проректор по научной работе Белорусской медицинской академии последипломного образования (Беларусь)

Алиев Мубариз Ягуб оглы, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общей хирургии Азербайджанского медицинского университета (Азербайджан)

Редакционная коллегия:

Аверин В.И., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Агаев Р., д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)
Агаев Э.К., д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)
Алексеев С.А., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Алиев А.Дж., д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)
Алиев А.Р., д.м.н. (Баку, Азербайджан)
Алиев Дж.А., д.м.н., проф., академик АН Азербайджана (Баку, Азербайджан)
Амирасланов А.Т., д.м.н., проф., академик АН Азербайджана (Баку, Азербайджан)
Ахмедов И.С., д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)
Байрамов Н.Ю., д.м.н., проф., член-корр. АН Азербайджана (Баку, Азербайджан)
Богдан В.Г., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Волотовский А.И., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Воробей А.В., д.м.н., проф., член-корр. НАН Беларуси (Минск, Беларусь)
Гаджиев Н.Дж., д.м.н., доц. (Баку, Азербайджан)
Дзядзько А.М., д.м.н., доц. (Минск, Беларусь)
Жидков С.А., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Зейналов Н.А., к.м.н., доц. (Баку, Азербайджан)
Калачик О.В., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Касимов Н.А., д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)
Касумов И.А., д.м.н. (Баку, Азербайджан)
Кондратенко Г.Г., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Корик В.Е., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Курбанов Ф.С., д.м.н., проф., член-корр. АН Азербайджана (Москва, Россия)
Лызинов А.Н., д.м.н., проф., академик РАЕН (Гомель, Беларусь)
Макаревич Е.Р., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Мамедов Р.А., д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)
Мусаев Х.Н., д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)
Пикиреня И.И., к.м.н., доц. (Минск, Беларусь)
Подгайский В.Н., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Прохоров А.В., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)

Руммо О.О., д.м.н., проф., академик НАН Беларуси (Минск, Беларусь)
Соколовский О.А., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Стебунов С.С., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Строцкий А.В., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Татур А.А., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Третьяк С.И., д.м.н., проф., академик НАН Беларуси (Минск, Беларусь)
Хрыщанович В.Я., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Шахрай С.В., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Щерба А.Е., д.м.н., доц. (Минск, Беларусь)

Редакционный совет:

Варзин С.А., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)
Винник Ю.С., д.м.н., проф. (Красноярск, Россия)
Гарелик П.В., д.м.н., проф. (Гродно, Беларусь)
Гейниц А.В., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Герасименко М.А., д.м.н., проф., член-корр. НАН Беларуси (Минск, Беларусь)
Дундаров З.А., д.м.н., проф. (Гомель, Беларусь)
Зубрицкий В.Ф., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Карпицкий А.С., д.м.н., проф. (Брест, Беларусь)
Катько В.А., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Ковалев А.И., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Коровин А.Я., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
Лобанков В.М., д.м.н., проф. (Псков, Россия)
Мармыш Г.Г., д.м.н., проф. (Гродно, Беларусь)
Маскин С.С., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)
Нарезкин Д.В., д.м.н., проф. (Смоленск, Россия)
Никифоров А.Н., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Ниткин Д.М., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Петухов В.И., д.м.н., проф. (Витебск, Беларусь)
Рогаль М.Л., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Ханевич М.Д., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)
Цуканов Ю.Т., д.м.н., проф. (Омск, Россия)
Щастный А.Т., д.м.н., проф. (Витебск, Беларусь)

Рецензируемое издание

Журнал включен в базы данных Scopus, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, РИНЦ.

Журнал входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований. Решение коллегии ВАК от 24.10.2012 (протокол № 18/2).

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точку зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

International Scientific Journal

SURGERY

Eastern Europe

К х и р у р г и я . В о с т о ч н а я Е в р о п а

surgery.recipe.by

2022 Volume 11 Number 3

Founded in 2011

Belarus

The journal is registered
in the Ministry of information
of the Republic of Belarus 24.11.2011
Registration certificate No. 1494

Founders:
UE "Professional Editions",
PO "Belarusian association of surgeons"

Address of the editorial office:
220049, Minsk, Knorin st., 17
Phones: +375 (17) 322 16 77, +375 (17) 322 16 78
e-mail: surgery@recipe.by

Director Evtushenko L.
Deputy editor-in-chief Zhabinski A.
Head of advertising and marketing Koval M.
Technical editor Nuzhin D.

Ukraine

The journal is registered
in the Ministry of Justice of Ukraine 02.02.2021
Registration certificate KB No. 24698-14638ПР

Founders:
UE "Professional Editions",
Bogomolets National Medical University

Address of the editorial office:
LLC "Professional Editions. Ukraine"
04116, Kyiv, Starokievskaya st., 10-G,
sector "B", office 201

Contacts:
Phone: +38 (096) 851-40-34
e-mail: admindom@ukr.net

Advertising department:
Phone: +38 (067) 102-73-64
e-mail: pi_info@ukr.net

Subscription

in the Republican unitary enterprise "Belposhta" (Belarus)
individual index – **01387**
departmental index – **013872**

Index **01387** in the electronic catalogs "Newspapers
and Magazines" on web-sites of agencies:
LLC "Informnauka" (Russian Federation),
JSC "MK-Periodika" (Russian Federation),
LLC "Pressinform" (Russian Federation),
LLC "SPA "Inform-system" (Russian Federation),
SE "Press" (Ukraine),
SE "Poshta Moldovey" (Moldova),
JSC "Letuvos pashtas" (Lithuania),
Kubon&Sagner (Germany),
LLC "Subscription Agency PKS" (Latvia),
INDEX Firm agency (Bulgaria)

The electronic version of the journal
is available on surgery.recipe.by,
on the Scientific electronic library eLibrary.ru,
in the East View database, in the electronic
library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address
to the editorial office in Minsk
and the office in Kyiv

The frequency of journal is 1 time in 3 months.
The price is not fixed

Sent for the press 05.09.2022.
Circulation in Belarus is 1500 copies.
Circulation in Ukraine is 101 copies.
Order No.

Format 70x100 1/16, Litho

Printed in printing house

© "Surgery. Eastern Europe"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible
only with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2022

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2022

Editors-in-Chief:

Yuri M. Gain, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist of the Republic of Belarus, Vice-Rector for Science of the Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Belarus)

Aliyev Mubariz Yaqub oğlu, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the General Surgery Department of the Azerbaijan Medical University (Azerbaijan)

Editorial Board:

Agaev R., Dr. of Med. Sci., Prof. (Baku, Azerbaijan)
Agaev E.K., Dr. of Med. Sci., Prof. (Baku, Azerbaijan)
Ahmedov I.S., Dr. of Med. Sci., Prof. (Baku, Azerbaijan)
Aleksseev S., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Aliiev A.D., Dr. of Med. Sci., Prof. (Baku, Azerbaijan)
Aliiev A.R., Dr. of Med. Sci. (Baku, Azerbaijan)
Aliiev D.A., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of NAS of Azerbaijan (Baku, Azerbaijan)
Amiraslanov A.T., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of NAS of Azerbaijan (Baku, Azerbaijan)
Averin V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Bayramov N.Yu., Dr. of Med. Sci., Prof., Assoc. of NAS of Azerbaijan (Baku, Azerbaijan)
Bogdan V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Dzyadz'ko A., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk, Belarus)
Gadgiev N.D., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Baku, Azerbaijan)
Kalachik O., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Kasimov N.A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Baku, Azerbaijan)
Kasumov I.A., Dr. of Med. Sci. (Baku, Azerbaijan)
Khryshchanovich V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Kondratenko G., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Korik V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Kurbanov F.S., Dr. of Med. Sci., Prof., Assoc. of NAS of Azerbaijan (Moscow, Russia)
Lyzikov A., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of RANS (Gomel, Belarus)
Makarevich E., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Mamedov R.A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Baku, Azerbaijan)
Musaev H.N., Dr. of Med. Sci., Prof. (Baku, Azerbaijan)
Pikirenya I., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk, Belarus)
Podgaysky B., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Prokhorov A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Rummo O., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of NAS of Belarus (Minsk, Belarus)
Shahrai S., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Shcherba A., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk, Belarus)

Sokolovskii O., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Stebunov S., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Strotsky A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Tatur A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Tretiak S., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of NAS of Belarus (Minsk, Belarus)
Volotovskii A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Vorobey A., Dr. of Med. Sci., Prof., Assoc. of NAS of Belarus (Minsk, Belarus)
Zeynalov N.A., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Baku, Azerbaijan)
Zhidkov S., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)

Editorial Council:

Dundarov Z., Dr. of Med. Sci., Prof. (Gomel, Belarus)
Garelik P., Dr. of Med. Sci., Prof. (Grodno, Belarus)
Gerasimenko M., Dr. of Med. Sci., Prof., Assoc. of NAS of Belarus (Minsk, Belarus)
Geynits A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)
Hanevich M., Dr. of Med. Sci., Prof. (St. Petersburg, Russia)
Karpitsky A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Brest, Belarus)
Katko V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Korovin A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Krasnodar, Russia)
Kovalev A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)
Lobankov V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Pskov, Russia)
Marmysh G., Dr. of Med. Sci., Prof. (Grodno, Belarus)
Maskin S., Dr. of Med. Sci., Prof. (Volgograd, Russia)
Narezkin D., Dr. of Med. Sci., Prof. (Smolensk, Russia)
Nikiforov A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Nitkin D., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Petukhov V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Vitebsk, Belarus)
Rogal M., Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)
Schastny A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Vitebsk, Belarus)
Tsukanov Yu., Dr. of Med. Sci., Prof. (Omsk, Russia)
Varzin S., Dr. of Med. Sci., Prof. (St. Petersburg, Russia)
Vinnik Yu., Dr. of Med. Sci., Prof. (Krasnoyarsk, Russia)
Zubritsky V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

Peer-Reviewed Edition

The journal is included in the databases Scopus, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, RSCI.

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research. HCC board decision of 24.10.2012 (protocol № 18/2).

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

Уважаемые читатели, коллеги! Дорогие друзья!

В ваших руках третий номер нашего издания за 2022 год. На его страницах вы можете познакомиться с результатами исследований, имеющих фундаментальную и фундаментально-ориентированную направленность (статьи «Микробиота острых и хронических ран с учетом клинического состояния и стадии инфекционного процесса», Ярец Ю.И. с соавт.; «Микробиологические критерии риска развития дивертикулярной болезни ободочной кишки, ее осложнений и рецидивов», Полуян О.С. с соавт.; «Наночастицы меди и селена как новое средство борьбы с антибиотикорезистентными патогенными микроорганизмами», Довнар Р.И. с соавт.), расширяющих представления хирургов в отношении этиологии и патогенеза ряда хирургических заболеваний, позволяющих разработать эффективные методы их профилактики, диагностики и лечения. Большинство публикаций настоящего номера журнала носит ярко выраженный прикладной характер, они знакомят специалистов с современными и эффективными направлениями хирургического лечения заболеваний в области онкологии, хирургических инфекций, колопроктологии, торакальной хирургии, флебологии, травматологии и ортопедии. Украшает номер обзор литературы, посвященный вопросам коагулопатий при тяжелой ожоговой травме (Скакун П.В. с соавт.).

За весь период своего существования наше издание неоднократно демонстрировало свою приверженность главным принципам стратегии и тактики медицинской науки и практики, определенным Всемирной организацией здравоохранения (World Health Organization), долгосрочной целью которых является непрерывное развитие медицинской науки, ориентированное на создание высокотехнологичных инновационных продуктов, обеспечивающих на основе трансфера инновационных технологий в практическое здравоохранение сохранение и укрепление здоровья населения наших стран. Долгосрочная стратегия национальных систем здравоохранения при этом направлена в первую очередь на реализацию государственной политики в сфере охраны здоровья, повышение качества и доступности медицинской помощи населению, включая разработку инновационной продукции, освоение критически важных технологий и развитие компетенций.

Сегодня для достижения поставленных целей наши страны обладают необходимым уровнем развития медицинской науки и инноваций в сфере здравоохранения. Например, Республика Беларусь относится к числу государств с высоким уровнем научно-технического развития. Такой статус нашей страны подтверждается высокими ее позициями в Global Innovation Index: по субиндексу «человеческий капитал и исследования» Беларусь занимает 38-е место из 132, по субиндексу «знания и технологический выход» – 37-е место, «подготовка специалистов в области науки и техники» – 11-е. Общая же позиция нашей страны в данном рейтинге остается на среднем уровне (62-е место) из-за отсутствия отдельных показателей по ряду параметров и невысокой оценки по субиндексу «учреждения» (Institutions) – 85-е место. Непрерывное развитие направлений медицинских научных исследований и разработок, достижение рядом из них мирового уровня содействуют интеграции наших национальных систем в глобальное научное пространство.



Всему этому в полной мере способствует наш международный журнал, отражающий эффективность роста числа и результативности проводимых фундаментальных и прикладных научных исследований в хирургической отрасли медицины, благоприятствующих выводу на «рынок медицинских технологий» эффективных инновационных продуктов и новшеств.

Глобализация экономики, прогрессивное развитие науки и технологий, значимые открытия последних лет привели к взрывному росту числа инноваций, произведенных медицинской наукой и практикой. Мировой тенденцией эволюционного развития науки, в том числе и медицинской, становится ее технологический принцип, предполагающий использование единых научно-методических или аппаратно-технологических подходов для решения самого широкого круга практических задач. Сегодня стирается грань между фундаментальными и прикладными исследованиями, а путь от появления новшества (открытия) до его практического внедрения становится предельно коротким, являясь основой для развития целого ряда комплексных практических направлений (например, трансляционной медицины – междисциплинарной отрасли знаний, объединяющей клиническую медицину и биотехнологические подходы к разработке новых лечебных технологий). На основе интеграции смежных дисциплин, на стыке наук развиваются новые направления медицины, делающие былью ранее самые сказочные мечты наших предшественников. Сегодня все эти тенденции сконцентрированы в приоритетных направлениях развития системы наших национальных медицинских наук на краткосрочный и долгосрочный периоды.

Для реализации всего вышеизложенного редакция международного научно-практического журнала «Хирургия. Восточная Европа» приглашает к активному сотрудничеству ученых и практических врачей, заинтересованных в повсеместном внедрении современных знаний и эффективных медицинских технологий в практику хирургии, широко освещении полученных знаний и доведении их до сведения всего научно-практического сообщества. Мы искренне надеемся, что все настоящие и будущие публикации по различным актуальным вопросам достойно представят в информационном пространстве медицинские сообщества наших стран, принесут огромную пользу врачам-практикам. Мы призываем к сотрудничеству в нашем журнале умудренных опытом и знаниями специалистов, а также молодежь, только начинающую свой трудовой путь и стремящуюся быть похожей на предшествующие поколения. Вместе с соблюдением идеологии издания, мы обязательно будем учитывать начальный практический опыт и давать дорогу тем исследованиям, которые в перспективе имеют существенный потенциал перерасти в серьезную работу и принести реальную пользу медицинской науке и практической хирургии.

Главный редактор в Беларуси
Гаин Юрий Михайлович



Микробиология

и иммунология в хирургии

*Довнар Р.И., Смотров С.М., Ануфрик С.С.,
Анучин С.Н., Довнар И.С., Иоскевич Н.Н.*
Наночастицы меди и селена
как новое средство борьбы
с антибиотикорезистентными
патогенными микроорганизмами315

Ярец Ю.И., Славников И.А., Дундаров З.А.
Микробиота острых и хронических ран с
учетом клинического состояния и стадии
инфекционного процесса329

Гнойная хирургия

Черняк Л.А., Гарелик П.В., Мороз В.Л.
Клинико-иммунологическая оценка
локальной фотодинамической терапии
в комплексном лечении флегмон
челюстно-лицевой области и шеи345

Торакальная хирургия

Татур А.А., Протасевич А.И.
Послеоперационные гнойные передние
медиастиниты: факторы риска госпитальной
летальности при проведении этапного
хирургического лечения356

Сосудистая хирургия

*Бут-Гусаим Г.В., Воробей А.В.,
Давидовский И.А.*
Практическая анатомия чревного
ствола и его коллатерального
кровообращения368

Колопроктология

Денисенко В.Л.
Хирургическое лечение синдрома
Пейтца – Егерса с использованием
лапароскопических
и эндоскопических технологий380

*Полуян О.С., Костюк С.А.,
Воробей А.В., Хаджи Исмаил И.А.*
Микробиологические критерии
риска развития дивертикулярной
болезни ободочной кишки,
ее осложнений и рецидивов389

Комбустиология

*Скаун П.В., Жилинский Е.В.,
Губичева А.В., Алексеев С.А.*
Коагулопатии у пациентов
с тяжелой ожоговой травмой:
обзор литературы404

Онкология

*Якубовский С.В., Фридман М.В.,
Кондратенко Г.Г., Лемеш В.А.,
Кипень В.Н.*
Новые генетические маркеры
рака щитовидной железы418

Травматология и ортопедия

Зенченко А.В., Чернякова Ю.М.
Сравнение прочности трансоссальных
швов при моделировании реинсерции
сухожилия глубокого сгибателя
пальца кисти429

Малец В.Л., Волотовский А.И.
Результаты оперативного
лечения оскольчатых переломов
дистального метаэпифиза
лучевой кости в разные сроки
после травмы440

Применение лекарственных средств и изделий медицинского назначения в хирургии

Кузьмин Ю.В.
Гипохлорит натрия в лечении
варикозных трофических язв448

Microbiology and Immunology in Surgery

Dovnar R., Smotryn S., Anufrik S., Anuchin S., Dovnar I., Iaskevich N.
Copper and Selenium Nanoparticles as a New Tool against Antibiotic-Resistant Pathogenic Microorganisms316

Yarets Y., Slavnikov I., Dundarov Z.
Microbiota of Acute and Chronic Wounds with Respect to Clinical Condition and the Stage of Infection Process330

Purulent Surgery

Cherniak L., Garelik P., Moroz V.
Clinical and Immunological Evaluation of Local Photodynamic Therapy in the Complex Treatment of Phlegmon of the Maxillofacial Region and Neck346

Thoracic Surgery

Tatur A., Protasevich A.
Postoperative Anterior Suppurative Mediastinitis: Predictors of Hospital Mortality in Staged Surgical Management357

Vascular Surgery

Hleb V. But-Husaim, Alexander V. Varabei, Ignatij A. Davidovskiy
Practical Anatomy of Celiac Artery and Its Collateral Circulation369

Coloproctology

Denisenko V.
Surgical Treatment of Peitz – Jaegers Syndrome Using Laparoscopic and Endoscopic Technologies381

Poluyan O., Kostiuk S., Vorobey A., Haji Ismail I.
Microbiological Risk Criteria for Diverticular Disease of the Colon, Its Complications and Recurrences390

Combustiology

Skakun P., Zhylinski Y., Gubicheva A., Alekseev S.
Coagulopathy in Patients with Severe Burn Injury: A Literature Review405

Oncology

Yakubouski S., Fridman M., Kandratsenka H., Lemesh V., Kipen V.
New Genetic Markers of Thyroid Cancer419

Traumatology and Orthopedics

Zenchenko A., Cherniakova Yu.
Comparison of Transosseous Sutures Strength in Modeling of Reinsertion of Deep Flexor Tendon in Finger430

Vladimir L. Malets, Alexey I. Volotovskiy
Results of Surgical Treatment of Distal Radial Metaepiphyseal Comminuted Fractures at Different Time Periods after Trauma441

The Use of Medicines and Medical Products in Surgery

Kuzmin Yu.
Sodium Hypochlorite in Treatment of Varicose Trophic Ulcers449



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.3.013>
УДК 546.56+546.23]-022.532:615.281.9.015.8



Довнар Р.И.¹✉, Смотровин С.М.¹, Ануфрик С.С.², Анучин С.Н.², Довнар И.С.¹, Иоскевич Н.Н.¹

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Гродненский государственный университет имени Янки Купалы, Гродно, Беларусь

Наночастицы меди и селена как новое средство борьбы с антибиотикорезистентными патогенными микроорганизмами

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Довнар Р.И. – концепция и дизайн исследования; Довнар Р.И., Иоскевич Н.Н., Смотровин С.М. – написание статьи, внесение изменений в текст; Довнар Р.И., Ануфрик С.С., Анучин С.Н., Довнар И.С. – проведение эксперимента, обработка материалов, оценка результатов исследования.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственной программы научных исследований «Фотоника и электроника для инноваций», задание «Антибактериальные и ранозаживляющие свойства наночастиц металлов при индивидуальном и сочетанном воздействии лазерным излучением» (номер государственной регистрации в БелИСА 20212452 от 15.06.2021). Авторы не получали финансовой поддержки от компаний-производителей.

Подана: 22.04.2022

Принята: 05.09.2022

Контакты: dr_ruslan@mail.ru

Резюме

Введение. Все более возрастающая антибиотикорезистентность патогенных микроорганизмов является тревожным знаком современной хирургии. Наличие устойчивости к антибиотикам удлинит сроки госпитализации пациентов, увеличивает заболеваемость и смертность, повышает затраты на здравоохранение. Так, в Республике Беларусь ежегодные потери вследствие наличия антибактериальной резистентности микроорганизмов составляют от 93,5 до 131,5 млн белорусских рублей.

Цель. Изучение количественных характеристик антибактериального действия наночастиц меди и селена по отношению к клиническим полиантибиотикорезистентным штаммам грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Материалы и методы. Противомикробное действие наночастиц меди и селена исследовалось на двух штаммах грамположительных бактерий – *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus haemolyticus*, а также пяти штаммах грамотрицательных бактерий – *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* и *Pseudomonas aeruginosa*. Антибактериальные свойства данных наночастиц изучались с помощью метода серийных разведений в жидкой питательной среде. В качестве способа синтеза наночастиц меди и селена был использован метод лазерной абляции в жидкости.

Результаты. Проведенные исследования продемонстрировали, что наночастицы меди и селена обладают выраженным противомикробным действием по отношению к клиническим патогенным штаммам как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. Учитывая наличие полиантибиотикорезистентности у данных штаммов, применение наночастиц исследованных элементов является перспективным направлением в хирургии, особенно в случае гнойных процессов, вызванных полирезистентной, смешанной или трудно поддающейся лечению микрофлорой.

Выводы. Наночастицы меди и селена являются уникальным классом веществ, проявляющих выраженную антибактериальную эффективность в отношении полиантибиотикорезистентной микрофлоры, что показывает возможность их широкого применения в различных областях хирургии в будущем.

Ключевые слова: антибактериальное действие, наночастицы меди, наночастицы селена, метод лазерной абляции, полиантибиотикорезистентность, минимальная ингибирующая концентрация, минимальная бактерицидная концентрация

Dovnar R.¹✉, Smotryn S.¹, Anufrik S.², Anuchin S.², Dovnar I.¹, laskevich N.¹

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Yanka Kupala State University of Grodno, Grodno, Belarus

Copper and Selenium Nanoparticles as a New Tool against Antibiotic-Resistant Pathogenic Microorganisms

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Dovnar R. – concept and design of the study; Dovnar R., laskevich N., Smotryn S. – writing the article, editing the text; Dovnar R., Anufrik S., Anuchin S., Dovnar I. – conducting the experiment, processing materials, evaluating the results of the study.

Funding. The work was carried out within the framework of the state program of scientific research Photonics and electronics for innovation, the task Antibacterial and wound healing properties of metal nanoparticles under individual and combined exposure to laser radiation (state registration number in Bellsa 20212452 dated 15.06.2021). The authors did not receive financial support from manufacturing companies.

Submitted: 22.04.2022

Accepted: 05.09.2022

Contacts: dr_ruslan@mail.ru

Abstract

Introduction. Increasing antibiotic resistance of pathogenic microorganisms is an alarming sign of modern surgery. The presence of antibiotic resistance lengthens hospital stays, increases morbidity and mortality, and increases healthcare costs. Thus, in the Republic of Belarus, annual losses due to the presence of antibacterial resistance of microorganisms range from 93.5 to 131.5 million Belarusian rubles annually.

Purpose. To study quantitative characteristics of antibacterial action of copper and selenium nanoparticles against clinical polyantibiotic-resistant strains of gram-positive and gram-negative bacteria.

Materials and methods. The antimicrobial effect of copper and selenium nanoparticles was studied on two gram-positive strains: *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus haemolyticus* and five strains of gram-negative bacteria: *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, and *Pseudomonas aeruginosa*. The antibacterial properties of these nanoparticles were studied using the method of serial dilutions in a liquid nutrient medium. The laser ablation in liquid was used as a method of synthesizing copper and selenium nanoparticles.

Results. The conducted studies have demonstrated that copper and selenium nanoparticles exhibit a pronounced antimicrobial effect against clinical pathogenic



strains of both gram-positive and gram-negative microorganisms. Given the presence of polyantibiotic resistance in these strains, the use of nanoparticles of the studied elements is a promising direction in surgery, especially in case of purulent processes caused by multiresistant, mixed or difficult to treat microflora.

Conclusions. Copper and selenium nanoparticles represent the unique class of substances exhibiting pronounced antibacterial efficacy against polyantibiotic-resistant microflora, which suggests the possibility of their wide application in various fields of surgery in the future.

Keywords: antibacterial action, copper nanoparticles, selenium nanoparticles, laser ablation method, polyantibiotic resistance, minimum inhibitory concentration, minimum bactericidal concentration

■ ВВЕДЕНИЕ

Антибактериальной резистентностью является устойчивость микроорганизмов к противомикробному агенту, к которому они изначально были чувствительны [1]. В настоящее время устойчивость высеваемых микроорганизмов к антибиотикам при различных гнойных процессах в хирургии может достигать 80–100%, что удлиняет госпитализацию, повышает заболеваемость и смертность [2]. По подсчетам американских ученых, экономические потери в США вследствие наличия антибиотикорезистентности микроорганизмов составляют ежегодно 55 млрд долларов, а в странах Латинской Америки происходит потеря 1,2% валового внутреннего продукта [3]. Республика Беларусь из-за антибактериальной устойчивости теряет от 93,5 до 131,5 млн рублей ежегодно (от 36,2 до 51,0 млн долларов США) [4].

Бактериальная резистентность к антибиотикам может быть вызвана как случайными генетическими мутациями, так и горизонтальным переносом генов [5]. Горизонтальный перенос генов, или передача генетического материала микроорганизму, не являющемуся потомком, может происходить тремя путями: трансформацией – поглощением экзогенной ДНК, трансдукцией с помощью вирусов и путем конъюгации, требующей физического межклеточного контакта бактерий через пили или адгезины, в этом случае ДНК передается плазмидами от клетки-донора к клетке-реципиенту [5]. К примеру, β -лактамазы передаются плазмидами и способны переноситься между различными видами бактерий [6]. Другим важным механизмом приобретения антибактериальной резистентности микроорганизмами является образование биопленки – конгломерата бактерий, расположенных на поверхности, клетки которых прикреплены друг к другу. Биопленки формируются на поверхности раздела сред, прикреплены к твердой поверхности и состоят из межклеточного матрикса, покрывающего сообщество бактериальных клеток и защищающих их от воздействия антибиотиков [7]. Именно поэтому одной из основных задач современных биомедицинских исследований является разработка антибактериальных препаратов, способных бороться со штаммами, образующими биопленку, и штаммами с множественной лекарственной устойчивостью.

Основная проблема борьбы с антибиотикорезистентностью заключается в том, что способность микроорганизмов приспосабливаться к изменяющимся условиям внешней среды является эволюционно выработанным явлением. Именно поэтому полностью искоренить данную устойчивость, ориентируясь только на применяемые антибиотики, невозможно, ее можно только замедлить.

Перспективным направлением является применение новых классов веществ, которые обладают иным механизмом действия и с которыми эволюционно микроорганизмы не контактировали. К данному классу веществ можно отнести наночастицы. Их изучение в течение последнего десятилетия вызывает огромный интерес у исследователей. Связано это с тем, что вещества в нанометровом диапазоне (от 1 до 100 нм) имеют огромную удельную площадь поверхности в сравнении с цельным образцом. Большая площадь поверхности наночастиц значительно расширяет диапазон вероятного взаимодействия с биоорганическими веществами, присутствующими на живой клетке либо внутри нее [8]. В результате существенно увеличивается реакционная способность наночастиц, что может порой непредсказуемо изменять свойства материала [9].

К преимуществам применения наночастиц в сравнении с антибиотиками либо другими препаратами следует отнести их значительно меньшую токсичность, термостойкость, сильную активность даже при небольших концентрациях [10]. Все это обуславливает возможность их потенциально широкого применения в качестве терапевтических, диагностических, хирургических устройств и антимикробных агентов на основе достижений наномедицины [9, 10].

Наночастицы таких элементов, как медь и селен, относятся к особой группе материалов, обладающих уникальными свойствами и потенциально широкими возможностями применения в различных сферах жизнедеятельности людей. К примеру, наночастицы меди в настоящее время широко применяются в различных областях: системы очистки воды, катализ, преобразование и хранение энергии, биомедицинские сферы, экология и ряд других [11, 12]. Селен является важным микроэлементом, необходимым кофактором для многих белков и ферментов организма человека, он также необходим для правильного функционирования мышечной системы [13]. Соединения селена обладают противораковой активностью и низкой токсичностью [14, 15]. При этом токсичность наночастиц селена ниже, чем у его соединений [16]. Селен также является эффективным антиоксидантом, который может инактивировать активные формы кислорода в организме и защищать клетки от процессов старения и апоптоза [17–20]. Одновременно исследователями отмечается интересный факт: при поступлении с пищей наночастицы селена абсорбируются и используются организмом более эффективно, чем неорганические или органические его соединения [21–23].

Именно поэтому представляет интерес изучение возможного антибактериального действия наночастиц меди и селена по отношению к полиантибиотикорезистентным штаммам бактерий.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение количественных характеристик антибактериального действия наночастиц меди и селена по отношению к полиантибиотикорезистентным штаммам грамположительных и грамотрицательных бактерий.



■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наночастицы меди и селена, применяемые в данной работе, были синтезированы на кафедре теоретической физики и теплотехники УО «Гродненский государственный университет имени Я. Купалы» методом лазерной абляции в жидкости по отработанной методике на установке, схема которой изображена на рис. 1.

В соответствии с рис. 1 излучение твердотельного лазера LS-2147 на основе алюмо-иттриевого граната, легированного ионами неодима (Nd^{3+}), направляется на поворотную призму и далее, отражаясь от зеркала (коэффициент отражения $R \approx 100\%$), фокусируется длиннофокусной линзой в кварцевую кювету с дистиллированной водой, в которой находится медная либо селеновая мишень. В качестве медной мишени использовался куб из цельного металла $1,0 \times 1,0$ см (99,9% чистой меди). Селеновой мишенью являлась таблетка селена элементарного с содержанием чистого селена 99,9%. Степень чистоты изучаемых элементов контролировалась с помощью рентгенофлуоресцентного анализатора ElvaX CEP-01.

Используемое в исследовании лазерное излучение характеризовалось следующими параметрами: энергия генерации в импульсе составляла 100 мДж, длительность лазерного импульса по полувывсоте $\tau = 18$ нс, длина волны излучения $\lambda = 1064$ нм. Диаметр сфокусированного лазерного пучка был равен 3,0 мм. Плотность мощности в лазерном пятне при указанной энергии генерации составила для меди $4,2 \times 10^{12}$ Вт/см² и $1,76 \times 10^{11}$ Вт/см² для селена. Лазерная абляция мишени в жидкости (дистиллированная вода) проводилась при частоте следования импульсов 10 Гц в течение 15–20 минут.

Исследование параметров наночастиц изучаемых элементов осуществлялось спектральными методами на спектрофотометре УФ-видимого диапазона Specord 200

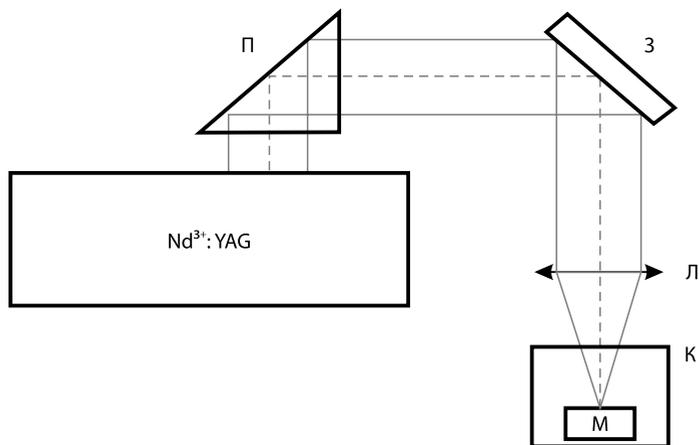


Рис. 1. Схема экспериментальной установки, используемой для получения наночастиц

Примечания: ЛАЗЕР – Nd^{3+} :YAG лазер Lotis LS-2147; П – поворотная призма; З – ИК зеркало; Л – фокусирующая линза ($f = 614$ мм); К – кварцевая кювета с жидкостью; М – облучаемая мишень.

Fig. 1. Schematic of the experimental unit used to obtain nanoparticles

(Analytik Jena, Германия). Размерные параметры наночастиц, осажденных из коллоидных растворов, исследовались на сканирующем зондовом микроскопе NT-206 (ОДО «Микротестмашины», Беларусь).

На рис. 2 представлены спектры поглощения (a, c) и АСМ-изображения (b, d) полученных наночастиц меди и селена.

Из рис. 2a видно, что спектр поглощения коллоидного раствора имеет три максимума поглощения: два в среднем и ближнем ультрафиолете ($\lambda_1 = 270$ нм и $\lambda_2 = 340$ нм) и третий – широкий – в оранжево-красной ($\Delta\lambda_3 = 580-800$ нм) области спектра. Оптическая плотность раствора наночастиц меди находится в диапазоне $\sim 0,22-0,47D$, что соответствует концентрации $\approx 0,345 \times 10^{-4}$ моль/дм³. Цвет раствора – зелено-бирюзовый. Как известно, для наночастиц существует зависимость оптической плотности раствора от размеров наночастиц [24]. При наличии в растворе наиболее мелких изолированных наночастиц спектр поглощения характеризуется узкой и интенсивной полосой поглощения. Увеличение размеров наночастиц сопровождается длинноволновым сдвигом и расширением основной полосы поглощения. Следовательно, большой разброс размеров полученных наночастиц меди обуславливает их широкую полосу поглощения и низкую интенсивность спектра (рис. 2a).

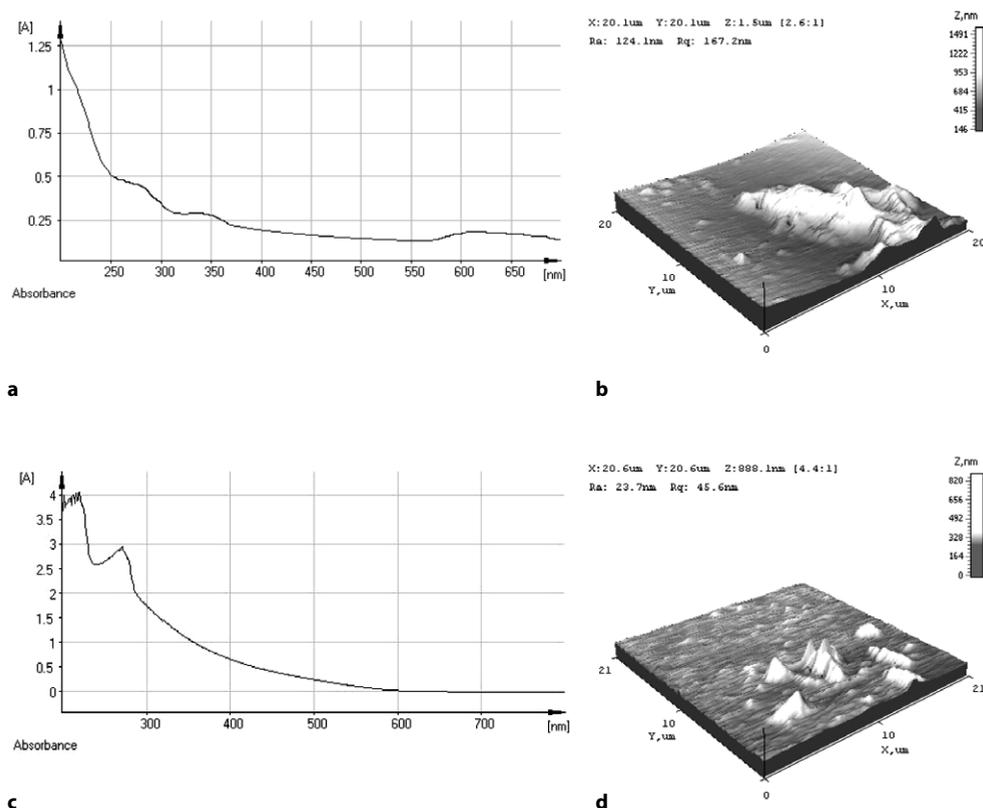


Рис. 2. Спектры поглощения (a, c) и АСМ-изображения (b, d) наночастиц меди и селена
Fig. 2. Absorption spectra (a, c) and AFM images (b, d) of copper and selenium nanoparticles



Наблюдаемая на рис. 2b морфология поверхности наноструктур меди состоит из крупных агрегированных конгломератов, образованных более мелкими структурами. Размеры образовавшихся кристаллитов составляют $\approx 10 \times 4$ мкм по основанию и до 1,5 мкм по высоте. Размеры обособленных наночастиц составляют в среднем ≈ 125 –170 нм.

На рис. 2b показано, что спектр поглощения коллоидного раствора наночастиц селена имеет максимум в области среднего ультрафиолета ($\lambda = 271$ нм). Оптическая плотность раствора равнялась $\approx 2,95D$, что соответствует концентрации $\approx 2,95 \times 10^{-4}$ моль/дм³. Цвет раствора – морковно-красный.

Анализ АСМ-изображения (рис. 2d) осажденных наночастиц показывает, что наночастицы селена имеют призматическую форму и размеры от 20 до 50 нм в среднем и образуют небольшие скопления. Средние размеры отдельных конгломератов составляют $\approx 1 \times 1,5$ мкм по основанию и высотой до 800 нм.

Согласно литературным данным, эталонные штаммы микроорганизмов хорошо себя зарекомендовали в качестве стандартных контролей при проведении рутинных микробиологических анализов, в межлабораторных сличительных испытаниях, а также на этапах разработки и валидации новых методик исследования микроорганизмов. В то же время данные штаммы бактерий в подавляющем большинстве случаев не обладают выраженной полиантибиотикорезистентностью, географически выделены далеко от территории Республики Беларусь, после их выделения прошли десятилетия, а материал, из которого они выделены, не указан. Именно поэтому с целью максимального приближения полученных результатов к клинической практике в приводимом исследовании было принято решение использовать свежевыделенные патогенные клинические полирезистентные штаммы микробов. Последние были высеяны из гнойных ран хирургических пациентов УЗ «Гродненская университетская клиника» и УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Гродно». В микробиологической лаборатории на анализаторе Vitek 2 Compact фирмы «BioMérieux» осуществлялись идентификация, типирование и определение антибактериальной чувствительности микроорганизмов.

В данном исследовании были использованы клинические патогенные штаммы как грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*), так и грамотрицательных (*Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* и *Pseudomonas aeruginosa*) микроорганизмов. В сериях экспериментов использовали суточные культуры микробов.

Количественные характеристики антибактериального действия наночастиц изучаемых элементов оценивались определением минимальной ингибирующей и минимальной бактерицидной концентраций. В качестве метода оценки противомикробных свойств наночастиц меди и селена был применен метод серийных разведений в жидкой питательной среде. Используемый метод осуществлялся в стерильных 96-луночных плоскодонных полистироловых планшетах с крышкой. Изначально производилось приготовление золь наночастиц меди или селена с максимальной концентрацией, составляющей 2 мг/мл. В первые опытные лунки планшетов объемом 250 мкл каждая помещали 100 мкл золь наночастиц меди (группа «опыт-1») или селена (группа «опыт-2»), 5 мкл взвеси микроорганизмов в концентрации $7,5 \times 10^6$ КОЕ/мл и питательный бульон объемом 95 мкл. Вследствие этого в данной лунке планшета создавалась концентрация наночастиц изучаемого

элемента, равная 1:2 от первоначальной. В последующих опытных лунках формировались двухкратные убывающие разведения наночастиц изучаемых элементов, составляющие соответственно 1:4; 1:8; 1:16; 1:32; 1:64; 1:128, 1:256 от первоначальной. Мясопептонный бульон Мюллера – Хинтона применялся в качестве жидкой питательной среды. Контроль концентрации микроорганизмов производился на лабораторном денситометре Biosan McFarland DEN-1 по стандарту мутности. В исследовании было решено применять методику положительного и отрицательного контроля. Положительный контроль заключался в наличии контрольной группы, в которой лунки были заполнены мясопептонным бульоном и взвесью микроорганизмов, в данных лунках всегда происходил рост бактерий (контроль-1), в то время как лунки отрицательного контроля заполнялись только стерильным мясопептонным бульоном, в результате чего роста микроорганизмов в них не происходило (контроль-2). После заполнения всех лунок планшета на фотометре производилось определение оптической плотности опытной и контрольных групп при длине волны 540 нм, после чего осуществлялась инкубация в термостате ТС 1/80 СПУ при 37,0 °С в течение 24 часов. По завершении инкубации производилось повторное переопределение оптической плотности опытных и контрольных лунок. Идентичные данные фотометра указывали на отсутствие роста микробов, в то время как фиксируемая прибором мутность была обусловлена бактериальным ростом. Спектрофотометрический метод измерения оптической плотности, описанный выше, выполнялся на фотометре универсальном Ф300, позволяющем работать с 96-луночными плоскодонными планшетами, с обработкой результатов встроенным микроконтроллером. Для получения достоверных результатов опыты проводили в пятикратной повторности с каждой концентрацией наночастиц элементов и исследуемой культурой микроорганизмов.

С целью определения минимальной бактерицидной концентрации после описанного выше суточного культивирования в термостате из опытных лунок планшетов с задержкой роста производился посев на чашки Петри с агаром. Для этого с помощью дозатора и стерильных наконечников отбиралось по 10 мкл суспензии, которая переносилась на чашки Петри, где капля растиралась по поверхности стерильным шпателем. Далее выполнялось повторное инкубирование в термостате при 37,0 °С в течение 24 часов с последующим подсчетом выросших колоний. Концентрация наночастиц меди или селена в лунке планшета, посев из которой не давал роста микрофлоры, соответствовала минимальной бактерицидной концентрации.

Статистическая обработка результатов выполнялась традиционными методами с помощью лицензионных пакетов прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation, США).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выполненная антибиотикограмма для каждого из изучаемых микроорганизмов была индивидуальна, в связи с чем для оценки антибактериальной резистентности производился расчет процентного соотношения количества антибиотиков, к которым устойчив каждый штамм, и общего количества исследованных антибиотиков в антибиотикограмме. В результате было установлено, что антибиотикорезистентность для *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* составляет 12,5%, *Staphylococcus haemolyticus* – 37,5%, *Pseudomonas aeruginosa* – 46,7%, *Acinetobacter baumannii* – 80,0%, *Proteus mirabilis* – 81,3% и *Klebsiella pneumoniae* – 93,3%. Как видно из пред-



ставленных в работе данных, у использованных бактерий имеются защитные механизмы в форме множественной антибактериальной устойчивости. При этом оба штамма рода *Staphylococcus* являются метициллинрезистентными, то есть представляют серьезную проблему в лечении вызванных ими заболеваний, так как являются устойчивыми ко всем бета-лактамам антибиотикам, включая пенициллины и цефалоспорины. *Staphylococcus haemolyticus* одновременно обладает ванкомицинрезистентными свойствами. Среди представителей группы грамотрицательных микроорганизмов наибольшей антибиотикорезистентностью обладают *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus mirabilis*. Одновременно все изученные грамотрицательные

Таблица 1

Результаты роста микроорганизмов после инкубации в течение 24 часов в термостате при температуре 37,0 °С в различных группах в 96-луночных планшетах

Table 1

Results of microorganisms' growth after incubation for 24 hours in a thermostat at 37.0 °C in different groups in 96-well plates

Штамм микроорганизма	Группа	Пропорции разведения золя							
		1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256
<i>Staphylococcus aureus</i>	опыт-1	н	н	н	н	н	р	р	р
	опыт-2	н	н	н	н	н	н	р	р
	контроль-1	р	р	р	р	р	р	р	р
	контроль-2	н	н	н	н	н	н	н	н
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	опыт-1	н	н	н	н	н	р	р	р
	опыт-2	н	н	н	н	н	н	р	р
	контроль-1	р	р	р	р	р	р	р	р
	контроль-2	н	н	н	н	н	н	н	н
<i>Acinetobacter baumannii</i>	опыт-1	н	н	н	н	н	р	р	р
	опыт-2	н	н	н	р	р	р	р	р
	контроль-1	р	р	р	р	р	р	р	р
	контроль-2	н	н	н	н	н	н	н	н
<i>Escherichia coli</i>	опыт-1	н	н	н	р	р	р	р	р
	опыт-2	н	н	н	н	н	р	р	р
	контроль-1	р	р	р	р	р	р	р	р
	контроль-2	н	н	н	н	н	н	н	н
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	опыт-1	н	н	н	р	р	р	р	р
	опыт-2	н	н	н	н	н	р	р	р
	контроль-1	р	р	р	р	р	р	р	р
	контроль-2	н	н	н	н	н	н	н	н
<i>Proteus mirabilis</i>	опыт-1	н	н	н	н	р	р	р	р
	опыт-2	н	н	н	р	р	р	р	р
	контроль-1	р	р	р	р	р	р	р	р
	контроль-2	н	н	н	н	н	н	н	н
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	опыт-1	н	н	н	н	р	р	р	р
	опыт-2	н	н	н	н	р	р	р	р
	контроль-1	р	р	р	р	р	р	р	р
	контроль-2	н	н	н	н	н	н	н	н

Примечания: н – в лунке отсутствует рост микроорганизмов; р – в лунке имеется рост микроорганизмов.

бактерии устойчивы к ампициллину, а *Pseudomonas aeruginosa* – и к меропенему. Представленные данные показывают, что использованные в данной работе клинические патогенные штаммы являются полиантибиотикоустойчивыми, а проведенное исследование согласуется с общей тенденцией поиска в мире новых противомикробных препаратов именно по отношению к штаммам, обладающим множественной лекарственной устойчивостью. Одновременно следует подчеркнуть, что антибиотикорезистентность была выражена сильнее у грамотрицательных бактерий.

Данные, характеризующие влияние различных концентраций наночастиц меди и селена на патогенные штаммы грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, представлены в табл. 1.

Разница в значениях фотометра для идентичной лунки до и после инкубации говорит о помутнении бульона или о наличии роста микроорганизма в данной питательной среде. Это свидетельствует о недостаточной концентрации наночастиц в данной лунке планшета для достижения ингибирующего воздействия на бактерии. С повышением концентрации наночастиц меди или селена рост микроорганизмов ухудшается. Так, рост *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus* и *Acinetobacter baumannii* отсутствовал в лунке планшета при минимальном разведении золя наночастиц меди (1:32), *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus mirabilis* – при 1:16, а в лунке с *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* – при разведении 1:8.

Минимальная ингибирующая концентрация соответствует концентрации препарата в последней лунке с видимой задержкой роста, имеющей после инкубации прозрачную питательную среду. В то время как минимальная бактерицидная концентрация является наименьшей концентрацией наночастиц, которая при исследовании *in vitro* вызывает гибель 99,9% микроорганизмов от исходного уровня в течение 24 часов.

Результаты изучения минимальной бактерицидной концентрации различных концентраций наночастиц меди и селена представлены в табл. 2.

Данные, представленные в табл. 2, показывают, что из изучаемых микроорганизмов наименьшее разведение наночастиц для проявления бактерицидного эффекта требуется для грамотрицательных микроорганизмов (*Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* и *Pseudomonas aeruginosa*), в то время как у грамположительных бактерий рода стафилококки (*Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus haemolyticus*) рост отсутствует при большем разведении наночастиц.

С помощью математической обработки представленных в табл. 1 и 2 данных были определены минимальная ингибирующая и бактерицидная концентрации изучаемых наночастиц. Полученные результаты отражены в табл. 3.

Данные, представленные в табл. 3, показывают, что значения минимальной ингибирующей и минимальной бактерицидной концентраций наночастиц меди и селена различаются в зависимости от используемого штамма микроорганизма. При этом в обеих опытных группах у грамположительных штаммов значения МИК и МБК ниже аналогичных значений. Среднее значение МИК для меди у исследуемых штаммов составило 101,8 мкг/мл, в то время как среднее значение МБК было 321,4 мкг/мл. Для селена среднее значение МИК было 116,1 мкг/мл, а среднее значение МБК – 303,6 мкг/мл. Превышение среднего значения МИК наночастиц меди над аналогичным параметром наночастиц селена при одновременном более низком значении



Таблица 2

Результаты посевов на чашки Петри из лунок опытной группы 24-часовой инкубации в термостате при 37 °С

Table 2

Results of inoculation on Petri dishes from the wells of the experimental group of 24-hour incubation in a thermostat at 37 °C

Штамм микроорганизма	Группа	Пропорции разведения золя							
		1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256
Staphylococcus aureus	опыт-1	н	н	н	н	р	–	–	–
	опыт-2	н	н	н	н	н	р	–	–
Staphylococcus haemolyticus	опыт-1	н	н	н	н	р	–	–	–
	опыт-2	н	н	н	н	н	р	–	–
Acinetobacter baumannii	опыт-1	н	н	н	р	р	–	–	–
	опыт-2	н	н	р	–	–	–	–	–
Escherichia coli	опыт-1	н	н	р	–	–	–	–	–
	опыт-2	н	н	н	р	р	–	–	–
Klebsiella pneumoniae	опыт-1	н	н	р	–	–	–	–	–
	опыт-2	н	н	н	р	р	–	–	–
Proteus mirabilis	опыт-1	н	н	н	р	–	–	–	–
	опыт-2	н	н	р	–	–	–	–	–
Pseudomonas aeruginosa	опыт-1	н	н	р	р	–	–	–	–
	опыт-2	н	н	р	р	–	–	–	–

Примечания: н – на чашке отсутствует рост микроорганизмов; р – на чашке имеется рост микроорганизмов.

Таблица 3

Показатели противомикробной активности наночастиц меди и селена по отношению к различным штаммам микроорганизмов

Table 3

Indicators of antimicrobial activity of copper and selenium nanoparticles against various strains of microorganisms

Штамм микроорганизма	Минимальная ингибирующая концентрация наночастиц, мкг/мл		Минимальная бактерицидная концентрация наночастиц, мкг/мл	
	меди	селена	меди	селена
Staphylococcus aureus	62,50	31,25	125	62,50
Staphylococcus haemolyticus	62,50	31,25	125	62,50
Acinetobacter baumannii	62,50	250	250	500
Escherichia coli	250	62,50	500	250
Klebsiella pneumoniae	250	62,50	500	250
Proteus mirabilis	125	250	250	500
Pseudomonas aeruginosa	125	125	500	500

МБК у наночастиц селена, чем у меди, говорит о разном механизме действия данных наночастиц.

Преимущество применения наночастиц меди в сравнении, к примеру, с наночастицами серебра, золота, палладия или вольфрама заключается в сравнительной дешевизне первых, что автоматически снижает цену на изделия, содержащие данные

наночастицы [25, 26]. В литературе описаны различные методы синтеза наночастиц меди, позволяющие создавать последние различных форм и размеров [27]. Однако следует подчеркнуть, что традиционные физико-химические способы получения наночастиц меди основаны на использовании токсических веществ, которые приводят к наличию у получаемых наночастиц общей токсичности, что делает невозможным использование данных наночастиц в биомедицине [27, 28]. Именно поэтому методы «зеленой» химии, основанные на исключении применения токсических веществ, становятся все более популярными, к ним относится и способ лазерной абляции.

Одним из уникальных физико-химических свойств меди является наличие различных степеней окисления от Cu(0) до Cu(III) [25]. В результате возможно производство трех различных форм наноматериалов на основе меди – Cu, CuO и Cu₂O с антибактериальным действием, сила которого будет зависеть от формы, размера и кристаллической структуры синтезированных наночастиц и метода их изготовления [29, 30].

В то же время точный механизм антибактериального действия наночастиц меди не раскрыт. В литературе предполагают две основные теории его реализации: деполяризация клеточной мембраны и высвобождение реактивных форм кислорода [31, 32]. Считается, что ионы меди, выделяющиеся в присутствии кислорода и воды, образуют комплекс с бактериями и повреждают клеточную стенку. В свою очередь реактивные гидроксильные радикалы, образующиеся в результате циклической окислительно-восстановительной реакции между Cu²⁺ → Cu¹⁺, по всей видимости, предотвращают размножение бактерий путем повреждения ДНК, липидов и белков [12, 31, 33]. Кроме того, электростатическое взаимодействие облегчает соединение положительно заряженных ионов меди с отрицательно заряженными бактериями [34].

В настоящее время существуют следующие теории антибактериального действия наночастиц селена: (1) отрицательное воздействие на аденозинтрифосфат (АТФ), (2) повышение внутриклеточной концентрации активных форм кислорода (АФК), (3) деполяризация бактериальной мембраны и (4) ее разрушение [35–39]. К примеру, активные формы кислорода могут повреждать ДНК, клеточные мембраны и клеточные белки вплоть до гибели клеток; индуцировать увеличение концентрации цитозольного кальция; приводить к транслокации факторов транскрипции и запускать защитный механизм, который останавливает процесс клеточного деления до тех пор, пока ДНК не будет восстановлена [40]. При этом точный механизм действия не установлен, однако очевидно, что он реализуется разными путями. Именно поэтому у патогенных бактерий развитие устойчивости к воздействию наночастиц считается крайне маловероятным.

Клеточная стенка грамположительных бактерий состоит из слоя пептидогликана, через который легко проникают наночастицы, в то время как у грамотрицательных микробов имеются две мембраны, защищенные экспрессией липополисахарида на поверхности клетки, что обеспечивает дополнительную защиту. Данным фактом можно объяснить наблюдаемую в исследовании большую чувствительность грамположительных микробов к наночастицам в сравнении с грамотрицательными.

Таким образом, в данном исследовании было показано, что экологически безопасный метод лазерной абляции в жидкости позволяет осуществлять синтез наночастиц меди и селена, обладающих выраженным антибактериальным действием



по отношению к клиническим патогенным штаммам грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В сравнении с имеющимися публикациями, где используют стандартные штаммы микробов, в настоящем исследовании впервые использованы непосредственно свежевыделенные актуальные штаммы полиантибиотикорезистентных форм бактерий, что указывает на возможность дальнейшего более глубокого изучения применения данных наночастиц в клинической практике.

■ ВЫВОДЫ

1. Метод лазерной абляции в жидкости является эффективным методом для получения относительно однородных по форме и размерам наночастиц как металлов, так и неметаллов.
2. Методика получения наночастиц данным способом не требует применения экологически опасных и токсичных для человека веществ, что относит ее к «зеленой» химии и гарантирует отсутствие токсического воздействия примесей у синтезируемых наночастиц.
3. Наночастицы меди и селена обладают выраженными антибактериальными свойствами по отношению к клиническим грамположительным и грамотрицательным штаммам патогенных микроорганизмов, обладающим полиантибиотикорезистентностью.
4. В сравнении с традиционно применяемыми антибиотиками, наночастицы меди и селена имеют такие преимущества, как множественный механизм действия на бактерию, более простые способы синтеза и более высокая стабильность.
5. Превышение среднего значения МИК наночастиц меди над аналогичным параметром наночастиц селена при одновременном более низком значении МБК у наночастиц селена, чем у меди, говорит о разном механизме действия данных наночастиц.
6. Установленные значения ингибирующей и бактерицидных концентраций наночастиц следует учитывать при внедрении изделий на их основе в клиническую практику.
7. Механизм действия наночастиц меди и селена окончательно не изучен, его полное установление, возможно, раскроет дополнительные способы применения данных наночастиц.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jindal A.K., Pandya K., Khan I.D. Antimicrobial resistance: a public health challenge. *Med J Armed Forces India*. 2015;71(2):178–181. doi: 10.1016%2Fj.mjafi.2014.04.011
2. Kirby A., Santoni N. Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: what impact on the efficacy of antibiotic prophylaxis in colorectal surgery? *J. Hosp. Infect.* 2015;89(4):259–263. doi: 10.1016/j.jhin.2014.11.016
3. Ahmad M., Khan A.U. Global economic impact of antibiotic resistance: a review. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019;19:313–316. doi: 10.1016/j.jgar.2019.05.024
4. Dovnar R.I. Economic losses of the health care of the Republic of Belarus due to the presence of antibacterial resistance of microorganisms. *Information resource management*. Minsk: Academy of Public Administration under the aegis of the President of the Republic of Belarus. 2021;262–263. (in Russian)
5. Shestakov S.V. How does horizontal gene transfer occur and what limits it in bacteria. *Ecological genetics*. 2007;5(2):12–24. (in Russian)
6. Vaidya V.K. Horizontal transfer of antimicrobial resistance by extended-spectrum β lactamase-producing enterobacteriaceae. *J Lab Physicians*. 2011;3(1):37–42. doi: 10.4103/0974-2727.78563
7. Sharma P. Role and significance of biofilm-forming microbes in phytoremediation – a review. *Environmental technology & innovation*. 2022;25:102182. doi: 10.1016/j.eti.2021.102182

8. Gilavand F., Marzban A., Ebrahimipour G. Designation of chitosan nano-vaccine based on MxiH antigen of *Shigella flexneri* with increased immunization capacity. *Carbohydr Polym.* 2020;232(15):115813. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115813
9. Vasilkov A.Yu., Dovnar R.I., Smotryn S.M. Plasmon resonance of silver nanoparticles as a method of enhancing their antibacterial action. *Antibiotics.* 2018;7(3):80. doi: 10.3390/antibiotics7030080
10. Gatadi S., Madhavi Y.V., Nanduri S. Nanoparticle drug conjugates treating microbial and viral infections: a review. *Journal of molecular structure.* 2021;1228:129750. doi: 10.1016/j.molstruc.2020.129750
11. Momeni S., Sedaghati F. CuO/Cu₂O nanoparticles: a simple and green synthesis, characterization and their electrocatalytic performance toward formaldehyde oxidation. *Microchemical Journal.* 2018;143:64–71. doi: 10.1016/j.microc.2018.07.035
12. Abiraman T., Balasubramanian S. Synthesis and characterization of large-scale (<2 nm) chitosan-decorated copper nanoparticles and their application in antifouling coating. *Industrial & engineering chemistry research.* 2017;56(6):1498–1508. doi: 10.1021/acs.iecr.6b04692
13. Underwood E.J. *Trace elements in human and animal nutrition. 4th edition.* Amsterdam: Elsevier; 1977; 560 p. doi: 10.1016/B978-0-12-709065-8.X5001-9
14. Mahmoodi S.R., Bayati M., Rad S.H. Dielectrophoretic trapping of selenium nanorods for use in device applications. *J. Mater. Sci.: Mater. Electron.* 2013;24(11):4554–4559. doi: 10.1007/s10854-013-1441-6
15. Kumar N., Kumar R., Kumar S. Microstructural, optical and electrical investigations of large scale selenium nanowires prepared by template electrodeposition. *J. Mater. Sci.: Mater. Electron.* 2014;25(8):3537–3542. doi: 10.1007/s10854-014-2052-6
16. Barnaby S.N., Frayne S.H., Fath K.R. Growth of Se nanoparticles on kinetin assemblies and their biocompatibility studies. *Soft Mater.* 2011;9(4):313–334. doi: 10.1080/1539445X.2010.516302
17. Zeng H., Combs G.F. Selenium as an anticancer nutrient: roles in cell proliferation and tumor cell invasion. *J. Nutr. Biochem.* 2008;19(1):1–7. doi: 10.1016/j.jnutbio.2007.02.005
18. Lee K.H., Jeong D. Bimodal actions of selenium essential for antioxidant and toxic pro-oxidant activities: the selenium paradox (Review). *Mol. Med. Rep.* 2012;5(2):299–304. doi: 10.3892/mmr.2011.651
19. Zhai X., Zhang C., Zhao G. Antioxidant capacities of the selenium nanoparticles stabilized by chitosan. *J. Nanobiotechnol.* 2017;15(1):4. doi: 10.1186/s12951-016-0243-4
20. Kora A.J. Tree gum stabilised selenium nanoparticles: characterisation and antioxidant activity. *IET Nanobiotechnol.* 2018;12(5):658–662. doi: 10.1186/s12951-016-0243-4
21. Benko I., Nagy G., Tanczos B. Subacute toxicity of nano-selenium compared to other selenium species in mice. *Environ. Toxicol. Chem.* 2012;31(12):2812–2820. doi: 10.1002/etc.1995
22. Hu C.H., Li Y.L., Xiong L. Comparative effects of nano elemental selenium and sodium selenite on selenium retention in broiler chickens. *Anim. Feed Sci. Technol.* 2012;177(3–4):204–210. doi: 10.1016/j.anifeeds.2012.08.010
23. Shi L., Xun W., Yue W. Effect of sodium selenite, Se-yeast and nanoelemental selenium on growth performance, Se concentration and antioxidant status in growing male goats. *Small Ruminant Res.* 2011;96(1):49–52. doi: 10.1016/j.smallrumres.2010.11.005
24. Li W.R., Xie X.B., Shi Q.S. Antibacterial activity and mechanism of silver nanoparticles on *Escherichia coli*. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2010;85(4):1115–1122. doi: 10.1007/s00253-009-2159-5
25. Gawande M.B., Goswami A., Felpin F.X. Cu and Cu-based nanoparticles: synthesis and applications in catalysis. *Chem. Rev.* 2016;116(6):3722–3811. doi: 10.1021/acs.chemrev.5b00482
26. Verma N., Kumar N. Synthesis and biomedical applications of copper oxide nanoparticles: an expanding horizon. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2019;5(3):1170–1188. doi: 10.1021/acsbomaterials.8b01092
27. Kumar A., Saxena A., De A. Facile synthesis of size-tunable copper and copper oxide nanoparticles using reverse microemulsions. *RSC Advances.* 2013;3:15. doi: 10.1039/C3RA23455J
28. Bhanushali S., Ghosh P.C., Ganesh A. 1D copper nanostructures: progress, challenges and opportunities. *Small.* 2015;11(11):1232–1252. doi: 10.1002/smlf.201402295
29. Morones J.R., Elechiguerra J.L., Camacho A. The bactericidal effect of silver nanoparticles. *Nanotechnology.* 2005;16(10):2346–2353. doi: 10.1088/0957-4484/16/10/059
30. Pan Y., Xia Q., Xiao H. Cationic polymers with tailored structures for rendering polysaccharide-based materials antimicrobial: an overview. *Polymers (Basel).* 2019;11(8):1283. doi: 10.3390/polym11081283
31. Raghavendra G.M., Kim J.J., Seo J. Chitosan-mediated synthesis of flowery-Cu₂O, and its antibacterial and catalytic properties. *Carbohydrate polymers.* 2017;172(15):78–84. doi: 10.1016/j.carbpol.2017.04.070
32. Simões D., Miguel S.P., Ribeiro M.P. Recent advances on antimicrobial wound dressing: a review. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018;127:130–141. doi: 10.1016/j.ejpb.2018.02.022
33. Angelé-Martínez C., Nguyen K.V., Ameer F.S. Reactive oxygen species generation by copper(II) oxide nanoparticles determined by DNA damage assays and EPR spectroscopy. *Nanotoxicology.* 2017;11(2):278–288. doi: 10.1080/17435390.2017.1293750
34. Li K., Jin S., Chen H. Bioinspired interface engineering of gelatin/cellulose nanofibrils nanocomposites with high mechanical performance and antibacterial properties for active packaging. *Composites part B: Engineering.* 2019;171:222–234. doi: 10.1016/j.compositesb.2019.04.043
35. Mempin R., Tran H., Chen C. Release of extracellular ATP by bacteria during growth. *BMC Microbiol.* 2013;13:301. doi: 10.1186/1471-2180-13-301
36. Li Y., Zhang W., Niu J. Mechanism of photogenerated reactive oxygen species and correlation with the antibacterial properties of engineered metal-oxide nanoparticles. *ACS Nano.* 2012;6(6):5164–5173. doi: 10.1021/nn300934k
37. Lok C.-N., Ho C.-M., Chen R. Proteomic analysis of the mode of antibacterial action of silver nanoparticles. *J. Proteome Res.* 2006;5(4):916–924. doi: 10.1021/pr0504079
38. Wang L., Hu C., Shao L. The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future. *Int. J. Nanomed.* 2017;12:1227–1249. doi: 10.2147/ijn.s121956
39. Tong G., Du F., Wu W. Enhanced reactive oxygen species (ROS) yields and antibacterial activity of spongy ZnO/ZnFe₂O₄ hybrid micro-hexahedra selectively synthesized through a versatile glucose-engineered co-precipitation/annealing process. *J. Mater. Chem. B.* 2013;1(20):2647–2657. doi: 10.1039/C3TB20229A
40. Castranova V. Signaling pathways controlling the production of inflammatory mediators in response to crystalline silica exposure: role of reactive oxygen/nitrogen species. *Free Radicals Biol. Med.* 2004;37(7):916–925. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.05.032



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.3.014>
УДК 616-001.47-036.11/.12-022:616.9:579



Ярец Ю.И.¹✉, Славников И.А.^{2,3}, Дундаров З.А.²

¹ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

² Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

³ Гомельская городская клиническая больница № 1, Гомель, Беларусь

Микробиота острых и хронических ран с учетом клинического состояния и стадии инфекционного процесса

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Ярец Ю.И. – идея исследования, концепция и планирование исследований, сбор материала, анализ, статистическая обработка результатов и их изложение, обсуждение и выводы, библиография; Славников И.А. – идея исследования, сбор материала, методология клинических исследований, редактирование текста; Дундаров З.А. – идея исследования, общее редактирование.

Финансирование: исследование выполнено в рамках финансируемого задания государственной программы научных исследований на 2021–2025 гг. ГПНИ 4 «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки» по теме «3.20 Изучение патогенного потенциала клинически значимых штаммов бактерий для повышения эффективности системы инфекционного контроля в стационаре».

Подана: 04.04.2022

Принята: 05.09.2022

Контакты: artytut@mail.ru

Резюме

Введение. Традиционно для оценки этиологической значимости во внимание принимаются качественные и количественные характеристики выделенной микробиоты. Для оптимизации интерпретации результатов посева раневого отделяемого и оценки этиологической значимости актуальным является анализ микробиоты ран на различных сроках существования и с учетом стадии инфекционного процесса, установленной на основании клинических критериев.

Цель. Оценить качественные и количественные характеристики микробиоты, выделенной из острых и хронических ран на различных этапах инфекционного процесса.

Материалы и методы. Проанализированы клинические и микробиологические показатели острых и хронических ран 405 пациентов. Для оценки клинического состояния раны, определения стадии инфекционного процесса использовали рекомендации WUWHNS и мнемосхемы NERDS&STONEES. Микробиологический посев раневого отделяемого выполняли секторным методом согласно разработанным нами рекомендациям, результат представляли в виде КОЕ/мл. Структура микроорганизмов оценивалась в зависимости от давности раны и ее клинического состояния.

Результаты. На наиболее ранних сроках существования ран (до 4-х суток) у пациентов не регистрировались клинические признаки воспаления, при этом из ран в 76% случаев высевались только Грам (+) бактерии. Несмотря на потенциальную патогенность *S. aureus*, количественные характеристики, отсутствие клинических признаков инфекции свидетельствует о контаминации, а следовательно, не требует проведения системной антибактериальной терапии. Высокая частота

положительных результатов посева на более поздних сроках существования ран, даже при отсутствии клинических признаков воспаления, определяет необходимость использования понятия «колонизированная рана» в связи с потенциальной патогенетической ролью микроорганизмов в нарушении процесса заживления. С целью определения показаний к проведению этиотропной системной антибактериальной терапии необходимо дифференцировать два состояния: критическую колонизацию и инфекцию. Вариабельность количественных характеристик микробиоты, выделенной из колонизированных, критически колонизированных и инфицированных ран, обуславливает необходимость учета бактерий не только в количестве $>10^5$ КОЕ/мл, но и $\leq 10^5$ КОЕ/мл, а также бактерий, полученных из среды обогащения.

Выводы. Полученные результаты определили необходимость учета срока давности существования раны и использования понятий «контаминированная рана», «колонизированная рана», «критически колонизированная рана», «инфицированная рана» при интерпретации результатов микробиологического посева. Для расширения качественных характеристик микробиоты микробиологическое исследование раневого отделяемого исследования должно проводиться секторным методом с представлением результата в КОЕ/мл, что будет полезным для динамического микробиологического мониторинга проводимых лечебных мероприятий.

Ключевые слова: острая рана, хроническая рана, микробиологический посев раневого отделяемого, микробиота раны, этиологическая значимость, инфекционный процесс

Yarets Y.¹✉, Slavnikov I.^{2,3}, Dundarov Z.²

¹ Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

² Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

³ 1th Gomel City Clinical Hospital, Gomel, Belarus

Microbiota of Acute and Chronic Wounds with Respect to Clinical Condition and the Stage of Infection Process

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Yarets Y. – research idea, research concept and planning, material collection, analysis and statistical processing of results and their presentation, discussion and conclusions, bibliography; Slavnikov I. – research idea, material collection, clinical research methodology, text editing; Dundarov Z. – research idea, general editing.

Funding: the study was carried out as part of a funded task of the state research program for 2021–2025 No 4 Translational Medicine, subprogram 4.2 Fundamental Aspects of Medical Science on the topic 3.20 Study of Pathogenic Potential of Clinically Significant Bacterial Strains to Improve the Efficiency of Infection Control System in Hospital.

Submitted: 04.04.2022

Accepted: 05.09.2022

Contacts: artyut@mail.ru

Abstract

Introduction. Traditionally, to assess the etiological significance, qualitative and quantitative characteristics of the isolated microbiota are taken into account. To optimize the interpretation of the results of wound swabs culture and to assess the etiological



significance, it is relevant to analyze the wound microbiota at different time points and in terms of the stage of infectious process, established on the basis of clinical criteria.

Purpose. To assess qualitative and quantitative characteristics of the microbiota isolated from acute and chronic wounds at various stages of the infectious process.

Materials and methods. Clinical and microbiological parameters of acute and chronic wounds of 405 patients were analyzed. WUWHS recommendations and NERDS&STONEES mnemonics were used to assess the clinical condition of the wound and determine the stage of the infectious process. Microbiological assay of the wound swabs was performed by the sector method, according to the recommendations we elaborated; the result was presented as CFU/ml. The structure of microorganisms was assessed depending on the wound duration and clinical condition.

Results. At the earliest stages of wounds (up to 4 days), no clinical signs of inflammation were recorded in patients, while only Gram (+) bacteria were isolated from wounds in 76% of cases. Despite the potential pathogenicity of *S. aureus* and quantitative characteristics, the absence of clinical signs of infection indicates contamination, and, therefore, does not require systemic antibiotic therapy. The high frequency of positive cultures at later stages of wound existence, even in the absence of clinical signs of inflammation, determines the need to use the concept colonized wound, due to the potential pathogenetic role of microorganisms in disrupting the healing process. In order to determine the indications for etiotropic systemic antibiotic therapy, it is necessary to differentiate two conditions: critical colonization and infection. The variability in the quantitative characteristics of the microbiota isolated from colonized, critically colonized and infected wounds necessitates taking into account bacteria not only in the amount of $>10^5$ CFU/ml, but also in $\leq 10^5$ CFU/ml, as well as bacteria obtained from the enrichment broth.

Conclusions. The results obtained determined the need to take into account the wound duration and the use of such concepts as contaminated wound, colonized wound, critically colonized wound, and infected wound when interpreting the microbiological culture results. To expand the qualitative characteristics of the microbiota, the microbiological study of the wound swabs should be carried out by the sector method with the presentation of the result in CFU/ml that would be useful for dynamic microbiological monitoring of ongoing therapeutic measures.

Keywords: acute wound, chronic wound, microbiological culture of wound swab, wound microbiota, etiological significance, infectious process

■ ВВЕДЕНИЕ

Определение этиологической значимости бактерий при инфекционном процессе в ране представляет собой особую сложность. В Республике Беларусь действует клинический протокол диагностики и лечения пациентов с хирургической инфекцией кожи и мягких тканей, в котором дана информация об основных клинических формах инфекции с учетом уровня поражения, при этом рекомендуемые методы диагностики приводятся только для системного варианта инфекции, сопровождаемого развитием синдрома системного воспалительного ответа, для этих же случаев даются рекомендации по системной антибактериальной терапии [1]. Известно,

что классическая инфекция, более характерная для острых ран, включает комплекс симптомов: боль, эритему, отек мягких тканей, локальную гиперемию, повышение местной температуры [2, 3]. Наличие данных признаков указывает на необходимость проведения микробиологического исследования ран. В то же время обзор современных литературных источников показывает отсутствие четких рекомендаций по интерпретации результатов микробиологического исследования для инфекции хронических ран в ситуации, когда клиническая картина не всегда дает объективную информацию ввиду недостаточного количества четких симптомов локального воспаления [4].

Микробный фактор является доказанным патогенетическим фактором задержки заживления и формирования хронической раны, для которой характерен вялотекущий воспалительный процесс с нечеткой клинической картиной. Хроническая рана остается открытой на протяжении длительного времени, что создает условия для формирования на ее поверхности полимикробной биопленки, содержащей так называемые дормантные (спящие) формы бактерий, ускользающие от действия защитных иммунных реакций и экспрессирующие дополнительные патогенные свойства. В этом случае сделать заключение о ведущем патогене сложно, учитывая характер взаимоотношений микроорганизмов в процессе повреждения тканей [5, 6].

Простое присутствие бактерий в ране не эквивалентно понятию «раневая инфекция» [2]. На современном этапе в клинической практике используют следующие понятия, отражающие взаимоотношения между микроорганизмом и раной: контаминация, колонизация, критическая колонизация, инфекция. Для контаминации характерно присутствие микроорганизмов без активной репликации, клинические признаки локального воспаления отсутствуют. При колонизации пролиферирующие микробы не вызывают явного повреждения тканей, на этой стадии бактерии вносят вклад в задержку заживления. Критическая колонизация является пограничным состоянием, когда нахождение микробов в ране приводит к возникновению слабо выраженных клинических признаков воспаления. Раневая инфекция сопровождается активным размножением бактерий и явными местными (при локальной инфекции) и системными (при системной инфекции) клиническими признаками воспалительного процесса. Современные рекомендации включают необходимость исследования биопленки (учет ран, являющихся потенциальным резервуаром биопленки), когда, несмотря на низкое микробное число, в хронической ране регистрируются клинические признаки хронического воспаления, слабая эритема, изменяется количество экссудата, появляются патологические изменения грануляционной ткани [2, 3].

Для верификации состояния инфекционно-воспалительного процесса в ране и документации клинических критериев предложена система NERDS&STONEES [7]. Отличительной чертой этой системы оценки является четкая верификация бактериологического статуса раны; локальные клинические признаки рассматриваются в качестве обсервационных критериев состояния микробного биоценоза хронической раны.

Учитывая вышесказанное, для оптимизации интерпретации результатов посева раневого отделяемого и оценки этиологической значимости на предварительном этапе актуальным будет анализ микробиоты ран на различных сроках существования и с учетом стадии инфекционного процесса, установленного на основании клинических критериев NERDS&STONEES.



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить качественные и количественные характеристики микробиоты, выделенной из острых и хронических ран на различных этапах инфекционного процесса.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были клинические и микробиологические показатели ран 405 пациентов, которые поступали для оказания специализированной медицинской помощи в ожоговое отделение ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 1» за период 2012–2020 гг. Дефекты покровных тканей тела были представлены посттравматическими ранами (возникшими вследствие механических травм, термических ожогов); постнекротическими ранами (причинами которых явились гнойно-воспалительные заболевания кожи и подлежащих тканей); трофическими язвами (возникшими на культях нижних конечностей после длительного ношения протеза; нейротрофическими, вследствие механической травмы периферических нервов); пролежнями III стадии, причиной которых являлось длительное сдавление тканей. Раны у пациентов носили локальный характер – их площадь при поступлении была от 2 до 900 см². Острые раны разделяли по срокам существования на основании имеющихся теоретических данных о механизмах течения раневого процесса [8]: активное протекание воспалительной фазы, начало очищения раны – до 4 суток (n=92); пролиферация, формирование грануляционной ткани – от 5 до 10 суток (n=34); неангиогенез, ремоделирование – от 11 до 21 суток (n=50). Хронические раны разделяли исходя из существующих определений этого термина [9–11]: раны сроком 5–6 недель (n=43), 7–8 недель (n=23), более 2 месяцев (n=102). Для ран, имеющих «пограничные» сроки существования, применялись подходы к лечению хронических ран, основанные на концепции Wound Bed Preparation [12], поэтому раны сроком от 22 до 28 суток (n=61) относили к категории хронических ран.

Для оценки клинического состояния раны, определения стадии инфекционного процесса использовали рекомендации WUWHs (World Union of Wound Healing Societies) [2, 3] и мнемосхемы NERDS&STONEES [7]. При оценке состояния острых ран обращали внимание на наличие следующих признаков воспаления: боль; гиперемия кожи; отек мягких тканей; местная гипертермия. Для хронических ран при установлении стадии критической колонизации использовали критерии NERDS: N (non-healing wound) – стагнация размеров раны; E (exudative wound) – увеличение количества экссудата и мацерация краев раны; R (red and bleeding wound) – наличие на раневом ложе ярко-красных (багровых), хрупких, легко травмируемых грануляций; D (debris in the wound) – присутствие раневого детрита; S (smell from the wound) – неприятный запах из раны. Критериями инфекции по STONEES считали: S (size is bigger) – увеличение размеров раны; T (temperature increased) – повышение температуры тканей, окружающих рану; O (probes to or exposed bone) – углубление раны до кости; N (new areas of breakdown) – возникновение новых очагов деструкции; EE (exudate, erythema and oedema) – увеличение количества экссудата, смена его характера на гнойный; гиперемия и отек окружающих тканей; S (smell from the wound) – неприятный запах из раны. Основанием для установления стадии инфекционного процесса являлось одновременное присутствие в ране не менее 3 указанных критериев, что, согласно процедуре валидации NERDS&STONEES, показывает наиболее высокий уровень специфичности и чувствительности [7].

Всем пациентам на момент поступления выполняли микробиологическое исследование раневого отделяемого. Биологический материал получали после предварительной обработки раны, удаления детрита [13]. При получении материала использовали две основные технологии. Из относительно больших по размеру ран (более 5 см²) мазок из раны брали Z-методом путем зигзагообразного прокатывания стерильного тампона по поверхности раны, избегая ее краев. Для небольших (менее 5 см²) ран использовали метод N.S. Levine, предполагающий роллинг тампона от центра к периферии по всей поверхности раны или по площади не менее 1 см² [2, 3, 14]. Биологический материал доставляли в лабораторию ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» в течение не более 2 часов. Для выделения микроорганизмов использовали секторный метод посева согласно разработанным нами рекомендациям [15]. Предварительно тампон с биологическим материалом помещали в 1 мл жидкой питательной среды, встряхивали на вихревом смесителе. Полученную суспензию высевали 30–40 штрихами с помощью калиброванной бактериологической петли в сектор А чашки Петри. После этого петлю прожигали и производили 4 штриховых посева из сектора А в сектор I и аналогичным образом – из сектора II в сектор III, из III сектора делали дополнительную «дорожку» в центр чашки Петри. Для диагностического посева использовали кровяной агар, также материал высевали на среду Эндо, желточно-солевой агар, среду для выделения энтерококков, среду Сабуро. Посев дополняли культивированием биологического материала в течение 24 часов в среде обогащения (триптиказо-соевый бульон) с последующим высевом на кровяной агар. Идентификацию штаммов выполняли на автоматическом микробиологическом анализаторе VITEK 2 Compact (BioMerieux, Франция).

Структура микробиоты оценивалась в зависимости от давности раны и ее клинического состояния. При условии соблюдения всех требований преаналитического этапа в результате посева раневого отделяемого учитывались все микроорганизмы в любом диагностическом титре, выделенные на первичных плотных питательных средах, а также из среды обогащения, учитывая «селективное давление» антисептиков и антибиотиков. Исключение составляли случаи обнаружения сапрофитов (например, представителей родов *Bacillus*, *Micrococcus*). Отрицательным результатом посева, когда в бланке ответа указывали «роста микрофлоры не получено», считали отсутствие выделения микроорганизмов при первичном посеве и после использования условий дополнительного культивирования. Для возможности сопоставления с установленными диагностическими титрами [16] результат представляли в количестве колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 мл раневого отделяемого. Рост до 30 колоний в секторе А принимали как 10³ КОЕ/мл, от 30 до 100 – 10⁴ КОЕ/мл, более 100 в секторе А и/или до 30 колоний в секторе I принимали как 10⁵ КОЕ/мл, до 20 колоний в секторе II – 10⁶ КОЕ/мл, от 30 до 40 колоний в секторе II – 10⁷ КОЕ/мл, от 60 до 80 колоний в секторе II и/или колонии в секторе III – 10⁸ КОЕ/мл. При представлении количественной структуры объединяли изоляты, полученные в количестве ≤10⁵ КОЕ/мл (КОЕ 3) и >10⁵ КОЕ/мл (КОЕ 3). Отдельно учитывались изоляты, выделенные со среды обогащения (КОЕ 1).

При статистическом описании результатов встречаемость клинических и микробиологических признаков выражали в относительных частотах (%). Частотный анализ в таблицах сопряженности проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона.



Для слабонасыщенных таблиц (имелись ячейки со значениями ≤ 5) оценку статистической значимости проводили с помощью рандомизированной процедуры Монте-Карло. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$, незначимыми – при $p > 0,10$, в промежуточных случаях ($0,05 < p \leq 0,10$) обсуждали тенденции к различиям.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На наиболее ранних сроках существования ран (до 4-х суток) у пациентов не регистрировались клинические признаки воспаления, несмотря на выделение из ран монокультур (51%, $n=47$) и ассоциаций (25%, $n=23$) бактерий, которые были представлены только грамположительной (Грам (+)) микробиотой – *S. aureus*, CoNS (coagulase-negative staphylococci – коагулазонегативные стафилококки), *E. faecalis*, *Streptococcus* группы *viridans*. У 24% ($n=22$) пациентов результат посева был отрицательным – роста микроорганизмов не наблюдалось, в том числе и после использования дополнительного культивирования. Все пациенты (100%, $n=92$) отмечали боль в ране, что объяснялось наличием дефекта покровных тканей.

С увеличением срока раны частота обнаружения болевого синдрома снижалась и была минимальной (40%, $n=20$) у пациентов с ранами давностью 11–21 сутки ($\chi^2=19,54$; $p < 0,001$). Другие симптомы воспаления – отек мягких тканей и гиперемия кожи – встречались в 50–60% острых ран, существующих от 5 суток до 3 недель. При этом выраженность клинических признаков воспаления снижалась с увеличением давности раны. Так, локальная гипертермия регистрировалась у 53% ($n=18$) пациентов с ранами сроком 5–10 суток, тогда как к 11–21-м суткам этот признак проявлялся только у 16% ($n=8$) пациентов ($\chi^2=12,92$; $p < 0,001$). Воспалительный статус острых ран (боль, отек мягких тканей, гиперемия, локальная гипертермия) во всех случаях сопровождался выделением из раневого отделяемого монокультур и ассоциаций микроорганизмов. Наряду с Грам (+) бактериями, среди которых были только *S. aureus* и *E. faecalis*, в ранах обнаруживались грамотрицательные (Грам (-)) бактерии – неферментирующие бактерии (НФБ): *A. baumannii*, *P. aeruginosa*; представители порядка *Enterobacterales* – *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *E. coli*.

Для ран пациентов сроком от 5 суток до 3 недель, не имеющих клинических симптомов воспаления, было характерно отсутствие роста микробиоты в 62,5% ($n=10$) и 50% ($n=10$) случаев. Если микроорганизмы обнаруживались, то преимущественно в виде монокультур – 37,5% ($n=6$) и 30% ($n=10$), среди которых были CoNS, *E. faecalis*, единичные энтеробактерии – *K. oxytoca*, *E. cloacae*, но отсутствовали *S. aureus*. *S. aureus* высевались в составе ассоциаций, состоящих из 2–3 видов бактерий, и только на более поздних сроках существования острых ран (11–21 сутки). Детальная клинико-микробиологическая характеристика острых ран представлена в табл. 1.

В хронических ранах, не имеющих признаков воспаления по критериям NERDS&STONEES, частота отрицательных результатов посевов снижалась с увеличением срока давности раны – с 50% ($n=13$) для ран сроком 22–28 суток до 11,8% ($n=13$) для ран, существующих более 2 месяцев. Монокультуры микроорганизмов преобладали на более поздних сроках ран – более 7 недель (56,3% и 55,2%); частота обнаружения ассоциаций была минимальной для ран сроком 22–28 суток – 11,5%, $n=3$ ($\chi^2=21,74$; $p < 0,001$). На других сроках ран микробные ассоциации высевались практически с постоянной частотой – 25–35%. Хронические раны были преимущественно колонизированы монокультурами *S. aureus*, CoNS, *E. faecalis*; из ран сроком

Таблица 1
Клинико-микробиологическая характеристика острых ран
Table 1
Clinical and microbiological characteristics of acute wounds

Признак	Раны сроком до 4 суток (n=92)	Раны сроком 5–10 суток (n=34)	Раны сроком 11–21 сутки (n=50)	χ ² p		
Клинические признаки воспаления, n (%)						
Боль	92 (100)	30 (88)	20 (40)	19,54 <0,001		
Отек мягких тканей	0	17 (50)	30 (60)	0,82* 0,38		
Гиперемия кожи	0	18 (53)	30 (60)	0,41* 0,65		
Локальная гипертермия	0	18 (53)	8 (16)	12,92* <0,001		
Результаты микробиологического исследования, n (%)						
Признак	Раны сроком до 4 суток (n=92)	Раны сроком 5–10 суток (n=34)		Раны сроком 11–21 сутки (n=50)		χ ² p**
	Воспаления нет (n=92)	Воспаление есть (n=18)	Воспаления нет (n=16)	Воспаление есть (n=30)	Воспаления нет (n=20)	
Роста нет	22 (24)	0 (0)	10 (62,5)	0 (0)	10 (50)	–
Монокультуры	47 (51)	10 (55,6)	6 (37,5)	20 (66,7)	6 (30)	1,01 0,48
<i>S. aureus</i>	29	7	0	7	0	
CoNS	11	0	2	0	2	
<i>E. faecalis</i>	7	0	4	0	1	
<i>K. pneumoniae</i>	0	0	0	2	0	
<i>K. oxytoca</i>	0	0	0	0	1	
<i>A. baumannii</i>	0	1	0	4	0	
<i>P. aeruginosa</i>	0	1	0	5	0	
<i>P. mirabilis</i>	0	1	0	2	0	
<i>E. cloacae</i>	0	0	0	0	2	
Ассоциации	23 (25) <i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i> (n=8); <i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i> ; CoNS + <i>E. faecalis</i> (n=7); <i>S. aureus</i> + <i>Streptococcus</i> gr. <i>viridans</i> (n=4)	8 (44,4) <i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i> (n=3); <i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i> (n=3); <i>E. cloacae</i> + CoNS + <i>Streptococcus</i> gr. <i>viridans</i> (n=2)	0	10 (33,3) <i>A. baumannii</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>E. faecalis</i> (n=2); <i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i> (n=5); <i>E. cloacae</i> + <i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i> ; <i>A. baumannii</i> + <i>E. coli</i> + CoNS (n=2)	4 (20) <i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i> (n=2); <i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i> + <i>E. faecalis</i> (n=2)	2,79 0,25

Примечания:

* сравнение выполнялось для ран сроком 5–10 суток и 11–21 сутки;

** оценку статистической значимости проводили с помощью рандомизированной процедуры Монте-Карло.



более 2 месяцев также высевались *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*. В единичных случаях обнаруживались *E. coli*, *E. cloacae*, *Candida albicans*, *Streptococcus* группы *viridans*. Состав ассоциаций колонизированных ран был представлен более широким спектром видов, которые наряду с Грам (+) бактериями дополнительно включали *P. putida*, *P. fluorescens*, *A. iwoffii*, *E. agglomerans*, *C. freundii*, *K. planticola*, *E. cloacae*, *E. coli*. Хронические раны, не имеющие явного воспалительного статуса, наиболее часто встречались на сроках более 2 месяцев – 74,5% (n=76) (табл. 2).

Таблица 2
Клинико-микробиологическая характеристика хронических ран
Table 2
Clinical and microbiological characteristics of chronic wounds

Признаки	Раны сроком 22–28 суток (n=61)	Раны сроком 5–6 недель (n=43)	Раны сроком 7–8 недель (n=23)	Раны сроком более 2 месяцев (n=102)	χ^2 p*
Клинические и микробиологические признаки, n (%)					
Воспаления нет	26 (42,6)	23 (53,4)	16 (69,6)	76 (74,5)	21,74 <0,001
Роста нет	13 (50)	9 (39)	3 (18,7)	9 (11,8)	
Монокультуры	10 (38,5)	6 (26)	9 (56,3)	42 (55,2)	
<i>S. aureus</i>	2	4	9	18	
CoNS	2	0	0	6	
<i>E. faecalis</i>	2	1	0	4	
<i>Streptococcus</i> gr. <i>viridans</i>	1	0	0	0	
<i>E. coli</i>	1	0	0	1	
<i>E. cloacae</i>	1	0	0	2	
<i>Candida albicans</i>	1	1	0	1	
<i>P. aeruginosa</i>	0	0	0	6	
<i>P. mirabilis</i>	0	0	0	4	
Ассоциации	3 (11,5) <i>E. cloacae</i> + <i>E. faecalis</i> ; <i>E. faecalis</i> + <i>E. coli</i> ; CoNS + <i>E. cloacae</i>	8 (35) <i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i> (n=2); <i>S. aureus</i> + <i>Streptococcus</i> gr. <i>viridans</i> ; CoNS + <i>E. faecalis</i> (n=2); <i>K. planticola</i> + CoNS; <i>A. baumannii</i> + <i>E. faecalis</i> ; CoNS + <i>Candida non-albicans</i>	4 (25) CoNS + <i>E. faecalis</i> ; <i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i> + <i>Streptococcus</i> gr. <i>viridans</i> ; <i>P. mirabilis</i> + CoNS; <i>E. faecalis</i> + <i>E. cloacae</i> ; <i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i> + <i>K. oxytoca</i>	25 (32,9) CoNS + <i>E. cloacae</i> (n=2); <i>E. coli</i> + <i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i> (n=3); CoNS + <i>E. faecalis</i> (n=4); <i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i> (n=7); <i>S. aureus</i> + <i>Streptococcus</i> gr. <i>viridans</i> (n=2); <i>E. faecalis</i> + <i>P. putida</i> ; CoNS + <i>P. putida</i> ; <i>P. putida</i> + <i>K. aerogenes</i> ; <i>P. fluorescens</i> + <i>E. agglomerans</i> ; <i>A. iwoffii</i> + <i>C. freundii</i> + <i>S. aureus</i> ; <i>A. iwoffii</i> + <i>E. faecalis</i> ; <i>K. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>	

Окончание таблицы 2

Признаки	Раны сроком 22–28 суток (n=61)	Раны сроком 5–6 недель (n=43)	Раны сроком 7–8 недель (n=23)	Раны сроком более 2 месяцев (n=102)	χ^2 p*
Клинические и микробиологические признаки, n (%)					
Критическая колонизация (NERDS)	20 (32,8)	12 (28)	5 (21,7)	22 (21,5)	7,79 0,049
Монокультуры	10 (50)	7 (58,3)	1 (20)	4 (18,2)	
S. aureus	6	5	0	0	
K. pneumoniae	2	0	0	0	
P. aeruginosa	1	2	1	3	
A. baumannii	1	0	0	1	
Ассоциации	10 (50) S. aureus + E. cloacae (n=2); P. aeruginosa + P. mirabilis; P. aeruginosa + CoNS (n=2); P. aeruginosa + S. aureus + E. faecalis (n=2); A. baumannii + S. aureus; A. baumannii + P. mirabilis + E. faecalis + CoNS	5 (41,7) S. aureus + P. mirabilis; S. aureus + C. farmeri; P. aeruginosa + S. aureus; A. baumannii + S. aureus; A. baumannii + E. faecalis + CoNS	4 (80) P. mirabilis + CoNS + E. faecalis (n=2); P. aeruginosa + S. aureus + E. faecalis; S. aureus + E. cloacae + E. faecalis	18 (81,8) P. aeruginosa + S. aureus + E. faecalis (n=3); A. baumannii + S. aureus (n=4); A. baumannii + P. mirabilis + S. aureus + S. aureus + P. mirabilis (n=3); S. aureus + P. mirabilis + E. faecalis; P. aeruginosa + S. aureus (n=4)	
Инфекция (STONEES)	15 (24,6)	8 (18,6)	2 (8,7)	4 (4)	2,55 0,47
Монокультуры	6 (40)	3 (37,5)	1 (50)	0	
S. aureus	3	1	0	0	
P. aeruginosa	1	0	0	0	
A. baumannii	2	2	1	0	
Ассоциации	9 (60) P. mirabilis + P. aeruginosa (n=2); P. aeruginosa + S. aureus; P. aeruginosa + P. mirabilis + E. faecalis; S. aureus + E. cloacae; S. aureus + E. faecalis (n=2); A. baumannii + E. faecalis (n=2)	5 (62,5) A. baumannii + S. aureus + E. faecalis; S. aureus + E. cloacae + E. faecalis; P. aeruginosa + P. mirabilis + E. faecalis; S. aureus + K. oxytoca; A. baumannii + CoNS	1 (50) S. aureus + P. mirabilis + E. faecalis	4 (100) P. aeruginosa + P. mirabilis + S. aureus + E. faecalis; A. baumannii + S. aureus + E. faecalis; P. mirabilis + S. aureus + E. faecalis; A. baumannii + P. mirabilis	

Примечание: * оценку статистической значимости проводили с помощью рандомизированной процедуры Монте-Карло.



Критически колонизированные хронические раны определялись на основании наличия не менее 3 критериев NERDS, к которым преимущественно относились: наличие на раневом ложе ярко-красных (багровых) легко травмируемых грануляций; присутствие раневого детрита; экссудация из раны и мацерация краев раны. Частота выявления таких ран снижалась с увеличением сроков их существования: с 32,8% (n=20) для ран давностью 22–28 суток до 21,5% (n=22) для ран с давностью более 2 месяцев. Микробные ассоциации были наиболее характерны для критически колонизированных ран – частота их обнаружения составляла от 50% до 81,8% в зависимости от давности раны ($\chi^2=7,79$; $p=0,049$). Обращает на себя внимание существенный вклад неферментирующих Грам (–) бактерий *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, а также *P. mirabilis* в видовой состав ассоциаций. Монокультуры критически колонизированных хронических ран были представлены *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* (табл. 2).

Наличие раневой инфекции по критериям STONEES возможно установить только при оценке состояния раны в динамике. В связи с тем, что описание статуса раны проводилось только на момент поступления пациентов в специализированное отделение, в учет принимались клинические данные, полученные при оказании медицинской помощи на предыдущем этапе. Основными критериями инфекции у пациентов являлись: увеличение количества экссудата, смена его характера на гнойный, гиперемия и отек мягких тканей; увеличение размеров раны; появление неприятного сладковатого запаха из раны. Инфекция определялась у 24,6% ран сроком 22–28 суток (n=15), с увеличением длительности существования ран ее частота постепенно снижалась, и в ранах сроком более 2 месяцев обнаруживалась только у 4 пациентов из 102. Микробиота инфицированных ран была представлена в основном ассоциациями (от 50 до 100%), видовой состав которых был схожим с таковым в критически колонизированных ранах (табл. 2).

Различия количественного состава микроорганизмов, выделенных из острых ран, были обнаружены только для стафилококков. *S. aureus*, контаминирующие раны сроком до 4 суток, обнаруживались в титре $>10^5$ КОЕ/мл (47,6%, n=20), $\leq 10^5$ КОЕ/мл (35,7%, n=15); в 16,7% случаев (n=7) выделялись со среды обогащения. Преобладание *S. aureus* в количестве $>10^5$ КОЕ/мл (61,5%, n=8) и главным образом в виде монокультур наблюдалось только в ранах сроком 5–10 суток, имеющих признаки воспаления ($\chi^2=24,45$; $p<0,001$). На более поздних сроках существования острых ран (11–21 сутки) большинство *S. aureus* (76,5%, n=13) выделялись только после высева со среды обогащения. Диагностический посев на плотные питательные среды обнаруживал *S. aureus* в количестве $\leq 10^5$ КОЕ/мл и $>10^5$ КОЕ/мл в 23,6% случаев (n=4). CoNS, которые наиболее часто высевались из ран сроком до 4 суток без признаков воспаления, обнаруживались преимущественно после культивирования в среде обогащения – 66,7%, n=12 ($\chi^2=11,92$; $p=0,018$). Из ран сроком более 5 суток CoNS выделялись в единичных случаях: в монокультурах в количестве $>10^5$ КОЕ/мл, в составе ассоциаций дополняли микробиоту первичного посева (табл. 3).

Грамм (–) бактерии – *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, колонизирующие хронические раны, обнаруживались только после культивирования в среде обогащения. При наличии клинических признаков критической колонизации и инфекции эти микроорганизмы высевались преимущественно в количестве $>10^5$ КОЕ/мл ($\chi^2=19,60$; $p<0,001$ для *P. aeruginosa*, $\chi^2=23,00$; $p<0,001$ для *P. mirabilis*).

Таблица 3

Количественные характеристики микробиоты, выделенной из острых ран

Table 3

Quantitative characteristics of the microbiota isolated from acute wounds

Бактерии	Раны сроком до 4 суток (n=92)			Раны сроком 5–10 суток (n=34)			Раны сроком 11–21 сутки (n=50)			χ^2 p*
	ДК	$\leq 10^5$	$> 10^5$	ДК	$\leq 10^5$	$> 10^5$	ДК	$\leq 10^5$	$> 10^5$	
	n, %									
<i>S. aureus</i>	7 (16,7)	15 (35,7)	20 (47,6)	5 (38,5)	0 (0)	8 (61,5)	13 (76,5)	2 (11,8)	2 (11,8)	24,45; <0,001
<i>E. faecalis</i>	12 (54,5)	4 (18,2)	6 (27,3)	5 (71,4)	1 (14,3)	1 (14,3)	6 (75)	1 (12,5)	1 (12,5)	1,46; 0,85
CoNS	12 (66,7)	6 (33,3)	0 (0)	2 (50)	0 (0)	2 (50)	2 (50)	0 (0)	2 (50)	11,92; 0,02
<i>Streptococcus</i> <i>gr. viridans</i>	0 (0)	2 (50)	2 (50)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	–	–	–	4,46; 0,21
<i>P. aeruginosa</i>	–	–	–	1 (100)	0 (0)	0 (0)	7 (70)	1 (10)	2 (20)	0,41; 0,81
<i>A. baumannii</i>	–	–	–	–	–	–	4 (44,5)	2 (22,2)	3 (33,3)	–**
<i>K. pneumoniae</i>	–	–	–	–	–	–	0 (0)	0 (0)	4 (100)	–**
<i>P. mirabilis</i>	–	–	–	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	–**
Другие энтеро- робактерии	1 (100)	0 (0)	0 (0)	2 (40)	1 (20)	2 (40)	1 (12,5)	2 (25,0)	5 (62,5)	3,85; 0,43

Примечания:

* оценку статистической значимости проводили с помощью рандомизированной процедуры Монте-Карло;

** сравнение не выполнялось при единичных количествах наблюдений или встречаемости наблюдений только в одной подгруппе.

Реже Грам (–) бактерии (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*) обнаруживались в более низком титре ($\leq 10^5$ КОЕ/мл) либо со среды обогащения, что определяет необходимость их учета при выделении в любом количестве. Другие Грам (–) бактерии: представители порядка Enterobacteriales (*E. cloacae*, *K. planticola*, *K. oxytoca*, *E. agglomerans*, *E. coli*, *C. freundii*), неферментирующие бактерии (*P. putida*, *A. iwoffii*, *P. fluorescens*) – были наиболее характерны для колонизированных ран ($\chi^2=12,89$; $p=0,012$) и высевались в различном количестве.

Для стафилококков (*S. aureus*, CoNS) не было обнаружено различий в количественных характеристиках. Другие Грам (+) бактерии – *E. faecalis* в количестве $> 10^5$ КОЕ/мл – чаще высевались в количестве $> 10^5$ КОЕ/мл из критически колонизированных (66,6%, $n=8$) и инфицированных (54,5%, $n=6$) хронических ран, в случаях колонизации *E. faecalis* преимущественно обнаруживались после дополнительного культивирования ($\chi^2=14,06$; $p=0,006$) (табл. 4).

S. aureus определяют как наиболее частый патоген, вызывающий широкий спектр гнойно-септических инфекций, включая поражение кожных покровов. Клиническое значение *S. aureus* связывают с его высоким колонизационным потенциалом и способностью образовывать большое количество клеточно-связанных и экстрацеллюлярных продуктов, которые являются факторами патогенности. У пациентов с острыми ранами среди всех выделенных видов количество изолятов *S. aureus* было наибольшим (табл. 1). Несмотря на потенциальную патогенность *S. aureus*, отсутствие



Таблица 4
Количественные характеристики микробиоты, выделенной из хронических ран
Table 4
Quantitative characteristics of the microbiota isolated from chronic wounds

Бактерии	Колонизированные раны (n=107)			Критически колонизированные раны (n=59)			Инфицированные раны (n=37)			χ ² p*
	КОЕ 1	КОЕ 2	КОЕ 3	КОЕ 1	КОЕ 2	КОЕ 3	КОЕ 1	КОЕ 2	КОЕ 3	
	n, %									
<i>S. aureus</i>	14 (27,0)	17 (32,7)	21 (40,3)	8 (21,6)	7 (18,9)	22 (59,5)	1 (6,2)	4 (25,0)	11 (68,8)	6,58; 0,16
<i>E. faecalis</i>	21 (63,6)	6 (18,2)	6 (18,2)	2 (16,7)	2 (16,7)	8 (66,6)	2 (18,2)	3 (27,3)	6 (54,5)	14,06; 0,006
CoNS	14 (64,0)	2 (9,1)	6 (27,3)	4 (66,7)	2 (33,3)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	4,21; 0,441
<i>P. aeruginosa</i>	6 (100)	0 (0)	0 (0)	4 (19,1)	2 (9,5)	15 (71,4)	0 (0)	0 (0)	7 (100)	19,60; <0,001
<i>A. baumannii</i>	1 (100)	0 (0)	0 (0)	5 (45,5)	1 (9,0)	5 (45,5)	0 (0)	0 (0)	11 (100)	10,72; 0,05
<i>K. pneumoniae</i>	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	1 (50)	–	–	–	–**
<i>P. mirabilis</i>	5 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (100)	0 (0)	0 (0)	8 (100)	23,00; <0,001
Другие энтеробактерии	4 (22,2)	2 (11,1)	12 (66,7)	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	0 (0)	12,89; 0,012
Другие неферментирующие бактерии	1 (16,7)	0 (0)	5 (83,3)	–	–	–	–	–	–	–**

Примечания:

* оценку статистической значимости проводили с помощью рандомизированной процедуры Монте-Карло;

** сравнение не выполнялось при единичных количествах наблюдений или встречаемости наблюдений только в одной подгруппе.

клинических признаков инфекции позволяет говорить о контаминации ран *S. aureus* только в случаях минимальных сроков их существования – до 4 суток. Это дополнительно доказывает необходимость пластического закрытия раны в максимально короткие сроки, пока *S. aureus* не начнет активно противостоять действию факторов иммунной системы макроорганизма и развивать инфекционный процесс.

CoNS традиционно считаются контаминантами, не имеющими этиологического значения, что, возможно, связано с отсутствием достаточного количества данных о механизмах патогенности, по сравнению с *S. aureus* [17]. В настоящее время ряд публикаций подтверждают роль CoNS в развитии инфекционных процессов, ассоциированных с использованием катетеров и имплантацией медицинских устройств. Также отмечают этиологическое значение CoNS для инфекций, возникающих в области хирургического вмешательства [18, 19]. Неоднозначно отношение исследователей и к этиологической роли *E. faecalis*, которые являются представителями нормальной микрофлоры кишечника. Однако высокий колонизационный потенциал и наличие механизмов вирулентности определяет их значение в развитии инфекций кровотока, эндокардита, инфекций мочевыводящих путей [20]. Несмотря на высокую частоту обнаружения CoNS и *E. faecalis* в составе микробиоты раневого отделяемого острых и хронических ран [15, 21, 22], научных данных о вкладе этих микроорганизмов в этиологическую структуру инфекционного процесса в ране недостаточно [23]. В виде

монокультур *CoNS* и *E. faecalis* высевались преимущественно из острых и хронических ран, не проявляющих признаков воспаления. При наличии в острых ранах признаков воспаления *CoNS* и *E. faecalis* выделялись только в составе ассоциаций с *S. aureus* или Грам (–) бактериями – НФБ, энтеробактериями. В хронических ранах, не имеющих явных признаков воспаления, *CoNS* и *E. faecalis* обнаруживались в составе большинства ассоциаций. Увеличение количества положительных результатов посева на более поздних сроках существования ран (табл. 2) определяет необходимость использования понятия «колонизированная рана». Учитывая постоянство обнаружения *CoNS* и *E. faecalis* на всех сроках существования ран, можно предполагать потенциальную патогенетическую роль этих микроорганизмов в нарушении процесса заживления. Так, в эксперименте *E. faecalis* вызывал нарушение активности механизмов иммунного ответа (угнетение функций макрофагов, изменение уровней цитокинов, хемокинов, факторов роста), что сопровождалось морфологическими признаками воспалительной реакции и нарушений процесса пролиферации, характерных для длительно не заживающей раны. При этом показано, что инфильтрация клетками воспаления не приводила к эффективному удалению *E. faecalis* из раны. Это объяснялось наличием патогенных свойств у *E. faecalis* – формированием защитной биопленки, присутствием генов, контролирующих патогенность [23]. Имеющиеся научные данные определяют необходимость использования дополнительных методов диагностики, позволяющих установить момент нарушения процесса заживления, развития хронического воспаления (морфологическое исследование биоптатов) и определить ведущий патоген, колонизирующий рану (оценка генетических и фенотипических маркеров патогенности). В таких случаях, особенно на этапе формирования грануляционной ткани, обоснованным будет пересмотр тактики ведения раны и включение методов дебридмента на этапе предоперационной подготовки к пластическому закрытию.

Грамм (+) бактерии (*CoNS* и *E. faecalis*, а также *S. aureus*) могут выступать в качестве инициаторов биопленочного процесса, колонизируя поверхностные слои раны и подготавливая ареал для других микроорганизмов, в частности Грамм (–) бактерий [24]. Этим можно объяснить преобладание ассоциаций в критически колонизированных и инфицированных хронических ранах, в которых основными Грамм (–) представителями были *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, а также *P. mirabilis* (табл. 2). Для хронических ран перечисленные виды имеют особое патогенетическое значение. Так, доказано, что в составе полимикробной биопленки с *S. aureus* *P. aeruginosa* обнаруживается в более глубоких слоях хронической раны. Факторы вирулентности *P. aeruginosa* оказывают повреждающие действие на полиморфноядерные лейкоциты, способствуя формированию хронического воспаления [24]. *P. mirabilis* содержит достаточное количество генов вирулентности, которые регулируют роящийся рост, кодируют образование фимбрий, способствуют инвазии и формированию биопленки. Среди представителей порядка *Enterobacterales* *P. mirabilis* является наиболее частым представителем, который обнаруживается в хронических ранах, проявляющих признаки воспаления [25], что согласуется с нашими результатами.

Необходимость разделения двух основных состояний – критической колонизации (критерии *NERDS*) и инфекции (критерии *STONEES*) – обосновывается определением дальнейшей тактики лечения. В лечении критически колонизированных ран по *NERDS* используются только местные методы санации раны (антисептические



средства, механический или физический дебридмент) [7, 10, 12]. Ввиду риска возникновения системной инфекции наличие инфицированной раны по STONEES является показанием к проведению этиотропной системной антибактериальной терапии. Микробиологическим критерием этиологической значимости микроорганизмов является количество $>10^5$ КОЕ/г ткани или мл экссудата [25, 26]. С другой стороны, морфофункциональное состояние тканей, выполняющих основание раны, патогенный потенциал бактерий, используемые методы хирургического и консервативного лечения обуславливают вариабельность значений критического числа микроорганизмов. В представленном исследовании обнаружена вариабельность количественных характеристик микробиоты (табл. 3, 4). В таких случаях может обсуждаться потенциальная этиологическая значимость бактерий, выделенных в количестве $\leq 10^5$ КОЕ и из среды обогащения, в плане развития или прогрессирования инфекции или нарушения процесса заживления [4]. В свою очередь, выражение результата микробиологического посева в КОЕ/мл будет полезным для динамического микробиологического мониторинга проводимых лечебных мероприятий.

■ ВЫВОДЫ

1. На наиболее ранних сроках существования ран (до 4-х суток) у пациентов не регистрировались клинические признаки воспаления, при этом из ран в 76% случаев высевались только Грам (+) бактерии (*S. aureus*, CoNS, *E. faecalis*, *Streptococcus viridans*). Несмотря на потенциальную патогенность *S. aureus*, количественные характеристики, отсутствие клинических признаков инфекции свидетельствует о контаминации ран данным патогеном, а следовательно, не требует проведения системной антибактериальной терапии.
2. С увеличением срока существования острых ран от 5 до 21 суток регистрировались смена качественного состава микробиоты в виде появления представителей порядка Enterobacterales и НФБ, а также снижение выраженности клинических признаков воспаления. Высокая частота положительных результатов посева на более поздних сроках существования ран, даже при отсутствии клинических признаков воспаления, определяет необходимость использования понятия «колонизированная рана» в связи с потенциальной патогенетической ролью микроорганизмов в нарушении процесса заживления, для установления которого требуются дополнительные методы диагностики (морфологическое исследование биоптатов, оценка биофильей потенциальных патогенов).
3. С целью определения показаний к проведению этиотропной системной антибактериальной терапии для хронических ран необходимо дифференцировать два состояния: критическую колонизацию и инфекцию. Клиническими признаками критически колонизированной раны являются: наличие на раневом ложе ярко-красных (багровых), хрупких, легко травмируемых грануляций; присутствие раневого детрита; экссудация из раны и мацерация ее краев. Наличие инфекции возможно установить только при оценке состояния раны в динамике, поэтому важным является документирование статуса раны на этапе, предшествующем оказанию специализированной медицинской помощи. Основными критериями инфекции раны у пациентов являются: увеличение количества экссудата, смена его характера на гнойный, гиперемия и отек мягких тканей; увеличение размеров раневого дефекта; появление неприятного запаха из раны.

4. Вариабельность количественных характеристик микробиоты, выделенной из колонизированных, критически колонизированных и инфицированных ран, обуславливает необходимость учета бактерий не только в количестве $>10^5$ КОЕ/мл, но и $\leq 10^5$ КОЕ/мл, а также бактерий, полученных из среды обогащения. Обозначение этиологически значимых изолятов в КОЕ будет информативным при динамическом микробиологическом исследовании для оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- (2016) *On the approval of certain clinical protocols: order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, 28.06.2013 No. 749. Supplement: Clinical protocol for the diagnosis and treatment of patients with surgical infection of the skin and soft tissues on an outpatient basis.* Nat. center of legal information. Rep. Belarus. Minsk. (in Russian)
- (2016) *International Wound Infection Institute (IWII) Wound infection in clinical practice.* Wounds International, 30 p. Available at: <http://www.woundsinternational.com> (accessed 20.04.2021).
- (2008) Principles of best practice. Wound infection in clinical practice. An international consensus [editorial]. *Int. Wound J*, vol. 5, suppl. 3, pp. 1–11.
- Dissemond J., Assadian O., Gerber V. (2011) Classification of Wounds at Risk and Their Antimicrobial Treatment with Polihexanide: A Practice-Oriented Expert Recommendation. *Skin Pharmacol Physiol*, vol. 24, no 5, pp. 245–255. Available at: <http://doi.org/10.1159/000327210>
- Gelfand B., Kozlov R., Kubyshev V., Khachatryan N. (eds.) (2015) *Surgical infections of the skin and soft tissues. Russian national recommendations. 2nd ed., rev. M.*, 109 p. Available at: <http://nasci.ru/?id=3392&download=1> (accessed 20.04.2021). (in Russian)
- Andryukov B., Somova L., Matosova E., Lyapun I. (2019) Phenotypic plasticity as a strategy of bacterial resistance and an object of advanced antimicrobial technologies (review). *Modern Technologies in Medicine*, vol. 11, no 2, pp. 164–182. Available at: <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.2.22> (in Russian)
- Woo K.Y., Sibbald G.R. (2009) A cross-sectional validation study of using NERDS and STONEES to assess bacterial burden. *Octomy wound management*, vol. 8, no 55, pp. 40–48.
- Maksimova N., Lyundup A., Lyubimov R., Melnichenko G., Nikolenko V. (2014) Pathophysiological aspects of wound healing in normal and diabetic foot. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, vol. 69, no 11–12, pp. 110–117. Available at: <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i11-12.1192> (in Russian)
- Gibson D.J., Schultz G. (2009) Chronic wound diagnostic for matrix metalloproteinase. *Wound healing Southern Africa*, vol. 1, no 1, pp. 68–70.
- Dissemond J., Augustin M., Eming S.A. (2014) Modern wound care – practical aspects of non-interventional topical treatment of patients with chronic wounds. *J Dtsch Dermatol Ges*, vol. 12, no 7, pp. 541–54. Available at: <https://doi.org/10.1111/ddg.12351>
- Saltmarche A.E. (2008) Low level laser therapy for healing acute and chronic wounds – the extendicare experience. *International Wound Journal*, vol. 5, no 2, pp. 351–360. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2008.00491.x>
- Schultz G.S., Sibbald R.G., Falanga V. (2003) Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair and Regeneration*, vol. 11, no 1, pp. 1–28. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1524-475X.11.s2.1.x>
- Rondas A., Halfens R., Schols J. (2015) Is a wound swab for microbiological analysis supportive in the clinical assessment of infection of a chronic wound? *Future Microbiol*, vol. 11, no 10, pp. 1815–1824. Available at: <https://doi.org/10.2217/fmb.15.97>
- Schwarzkopf A., Dissemond J. (2015) Indication and practical implementation of microbiologic diagnostics in patients with chronic wounds. *JDDG*, vol. 13, no 3, pp. 203–209. Available at: <https://doi.org/10.1111/ddg.12611>
- Yarets Yu., Shevchenko N., Eremin V. (2021) Methodology of microbiological analysis of wound swabs within the framework of modern concepts of wound infection process. *Laboratory Service*, vol. 10, no 3, pp. 33–42. Available at: <https://doi.org/10.17116/labs20211003133> (in Russian)
- Kallstrom G. (2014) Are Quantitative Bacterial Wound Cultures Useful? *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 8, no 52, pp. 2753–2756. Available at: <http://doi.org/10.1128/JCM.00522-14>
- Otto M. (2012) Molecular basis of Staphylococcus epidermidis infections. *Semin Immunopathol*, vol. 34, no 2, pp. 201–214. Available at: <http://doi.org/10.1007/s00281-011-0296-2>
- Citron D.M., Goldstein E.J.C., Merriam C.V. (2007) Bacteriology of Moderate-to-Severe Diabetic Foot Infections and In Vitro Activity of Antimicrobial Agents. *Journal of clinical microbiology*, vol. 45, no 9, pp. 2819–2828. Available at: <http://doi.org/10.1128/JCM.00551-07>
- Frank N.D., Wysocki A., Specht-Glick D.D. (2009) Microbial diversity in chronic open wounds. *Wound Repair Regen*, vol. 17, no 2, pp. 163–172. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2009.00472.x>
- Bourgogne A., Thomson L.C., Barbara E.M. (2010) Bicarbonate enhances expression of the endocarditis and biofilm associated pilus locus, ebpR-ebpABC, in Enterococcus faecalis. *BMC Microbiol*, vol. 10, 17 p. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2180/10/17>
- Bowler P.G., Duerden B.I., Armstrong D.G. (2001) Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev*, vol. 14, no 2, pp. 244–269. Available at: <http://doi.org/10.1128/CMR.14.2.244-269.2001>
- Dowd S.E., Sun Y., Secor P.R. (2008) Survey of bacterial diversity in chronic wounds using pyrosequencing, DGGE, and full ribosome shotgun sequencing. *BMC Microbiol*, vol. 8, no 43, pp. 1–15. Available at: <http://doi.org/10.1186/1471-2180-8-43>
- Long Chong K.K., Hong Tay W., Janela B. (2017) Enterococcus faecalis modulates immune activation and slows healing during wound infection. *J Infectious Dis*, vol. 216, no 12, pp. 1644–1654. Available at: <http://doi.org/10.1093/infdis/jix541>
- Fazli M., Bjarnsholt T., Kirketerp-Møller K. (2009) Nonrandom distribution of Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus in chronic wounds. *J Clin Microbiol*, vol. 47, no 12, pp. 4084–4089. Available at: <http://doi.org/10.1128/JCM.01395-09>
- Kwiecinska-Piróg J., Przekwas J., Majkut M. (2020) Biofilm formation reducing properties of Manuka Honey and Propolis in Proteus mirabilis rods isolated from chronic wounds. *Microorganisms*, vol. 8, no 11, pp. 1–15. Available at: <http://doi.org/10.3390/microorganisms8111823>
- Rondas A., Schols J., Halfens R., Stobberingh E. (2013) Swab versus biopsy for the diagnosis of chronic wound infected wounds. *Advances in skin and wound care*, vol. 26, no 5, pp. 211–219. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000428984.58483.a>



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.3.015>
УДК 616.716-002.36:615.831]-08-036



Черняк Л.А.¹✉, Гарелик П.В.¹, Мороз В.Л.²

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, Гродно, Беларусь

Клинико-иммунологическая оценка локальной фотодинамической терапии в комплексном лечении флегмон челюстно-лицевой области и шеи

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Черняк Л.А.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Гарелик П.В.; выполнение иммунологического исследования – Мороз В.Л.

Подана: 20.05.2022

Принята: 05.09.2022

Контакты: lkrautsevich@yandex.ru

Резюме

Введение. Проблема лечения флегмон челюстно-лицевой области по-прежнему актуальна в связи с устойчивой частотой возникновения патологии, увеличением числа случаев тяжелого течения инфекции, иногда атипичными клиническими проявлениями.

Цель. Оценка клинико-иммунологической эффективности локальной фотодинамической терапии у пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области и шеи.

Материалы и методы. Произведено обследование и лечение 62 пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области и шеи. Было сформировано 2 группы пациентов. Пациентам 1-й группы (группа сравнения) проводилось комплексное лечение флегмоны по традиционной методике. У пациентов 2-й группы (основная) на фоне комплекса традиционных лечебных мероприятий применяли разработанный нами метод лечения. Всем пациентам проводили исследование иммунологических показателей крови для оценки эффективности лечения.

Результаты. Выявленные изменения иммунного статуса отражают наличие гнойного воспаления и показывают иммунологическое депрессивное состояние как клеточного, так и гуморального звена иммунной системы. При применении локальной фотодинамической терапии по предложенной методике иммунологические показатели крови восстанавливались быстрее, чем в группе с традиционным лечением, что улучшает клиническое течение заболевания.

Выводы. Местное применение фотодинамической терапии в комплексном лечении флегмон челюстно-лицевой области оказывает иммуномодулирующий эффект (статистически достоверно увеличивается в крови содержание CD3+ лимфоцитов, повышается ИРИ, снижается относительное количество CD8+, CD16+, CD19+, CD25+ и CD95+ лимфоцитов, снижается СН50, наблюдается повышение фагоцитарной активности нейтрофилов, увеличение иммуноглобулинов класса G), что коррелирует с положительным клиническим эффектом.

Ключевые слова: флегмоны, фотодинамическая терапия, иммунитет, челюстно-лицевая область, шея

Cherniak L.¹✉, Garelik P.¹, Moroz V.²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Belarus

Clinical and Immunological Evaluation of Local Photodynamic Therapy in the Complex Treatment of Phlegmon of the Maxillofacial Region and Neck

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, collection of material, processing, writing of the text – Cherniak L.; concept and design of the study, editing – Garelik P.; conducting of immunological study – Moroz V.

Submitted: 20.05.2022

Accepted: 05.09.2022

Contacts: lkrautsevich@yandex.ru

Abstract

Introduction. The problem of treatment of phlegmon of the maxillofacial area remains relevant due to the steady incidence of pathology, increasing number of cases of severe infection, and sometimes atypical clinical manifestations.

Purpose. Evaluation of clinical and immunological efficacy of local photodynamic therapy in patients with phlegmon of the maxillofacial region and neck.

Materials and methods. 62 patients with phlegmon of the maxillofacial region and neck were examined and underwent treatment. The patients were divided into two groups. Patients of group 1 (control group) underwent complex treatment of phlegmon according to the traditional method. In group 2 patients (experimental group) together with conventional therapeutic measures the method of treatment we developed was applied. All patients underwent immunological blood tests to assess the efficacy of treatment.

Results. The revealed changes in the immune status reflect the presence of purulent inflammation and show the immunological depressive state of both the cellular and humoral parts of the immune system. When using local photodynamic therapy according to the proposed method, immunological blood parameters recovered faster than in the group with conventional treatment, which improves the clinical course of the disease.

Conclusions. The local application of photodynamic therapy in the complex treatment of phlegmon of the maxillofacial region produces an immunomodulatory effect (statistically significant increase of CD3+ lymphocytes content in blood, increase of IRI, decrease of CD8+, CD16+, CD19+, CD25+ and CD95+ lymphocytes relative amounts, decrease of CH50, increase of neutrophils phagocytic activity, increase of G-class immunoglobulins), that correlates with a positive clinical effect.

Keywords: phlegmon, photodynamic therapy, immunity, maxillofacial area, neck



■ ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития челюстно-лицевой хирургии проблема гнойно-воспалительных заболеваний остается весьма актуальной в связи с устойчивой частотой возникновения патологии, увеличением числа случаев тяжелого течения инфекции, иногда атипичными клиническими проявлениями [1, 2]. Изменение клинической картины гнойно-воспалительных заболеваний делает достаточно трудной их диагностику и лечение и приводит к осложненному течению болезни [3, 4]. При таком гиперэргическом течении флегмон наблюдается невыраженная общая реакция организма с местной картиной распространенного гнойного процесса. При гиперэргической, а иногда и при нормэргической воспалительной реакции на инфекционный процесс на фоне традиционного лечения не происходит его обратное развитие, а наблюдается длительное течение заболевания [5, 6]. В опубликованных работах последнего десятилетия, изучающих патофизиологию воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, все больший удельный вес приобретают научные взгляды на систему иммунитета как ключевое звено патогенеза болезни [7, 8]. В современной литературе имеется множество данных о сопряженности развития хирургической гнойной инфекции с выраженными изменениями в иммунной системе, которые относят к разряду вторичных иммунодефицитных состояний. С одной стороны, основой большинства вторичных иммунодефицитов является гибель клеток иммунной системы вследствие некроза и апоптоза, с другой – накопление в лимфоцитах медиаторов воспаления может приводить к функциональной блокаде иммунной системы. Иммунные механизмы при флегмонах активируются после вскрытия гнойного очага за счет усиленного всасывания бактериальных токсинов, продуктов распада тканей и операционного стресса [9]. Ведущая роль иммунной системы в патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области предопределяет необходимость иммунологического обследования данной категории пациентов в динамике для оценки эффективности лечения [10].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка клинико-иммунологической эффективности локальной фотодинамической терапии (ФДТ) у пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области и шеи.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе отделения гнойной челюстно-лицевой хирургии Гродненской университетской клиники произведено обследование и лечение 62 пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области и шеи. Среди них женщин – 22 (35,5%), мужчин – 40 (64,5%), возраст от 18 до 70 лет. Средний возраст пациентов составил 36 (26,0; 47,5) лет. Работа выполнялась в соответствии с этическими нормами и одобрена этическим комитетом УО «Гродненский государственный медицинский университет». Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Все пациенты поступали в стационар в экстренном порядке. При поступлении всем пациентам проводилось комплексное лечение, которое включало радикальное вскрытие, ревизию и адекватное дренирование заинтересованных клетчаточных пространств, санацию источника инфекции и медикаментозную терапию в рамках общепринятых принципов.

Было сформировано 2 группы пациентов. Пациентам 1-й группы (группа сравнения) проводилось комплексное лечение флегмоны по традиционной методике. У пациентов 2-й группы (основная) на фоне комплекса традиционных лечебных мероприятий применяли разработанный метод лечения (патент на изобретение № 18908 Республики Беларусь «Способ лечения флегмоны челюстно-лицевой области», опубл. 28.02.2015): дополнительно в послеоперационном периоде производили введение через трубчатый дренаж 5–10 мл 0,1% раствора фотолон – фотосенсибилизатора на основе хлорина Е6 (разработан РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь). Спустя 1 ч через дренаж или непосредственно в клетчаточные пространства поочередно вводили гибкий световод и обрабатывали клетчаточные пространства красным излучением длиной волны 660–670 нм и мощностью на выходе световода 25 мВт в течение 10–20 мин лазерным терапевтическим аппаратом «Родник-1» МТ-7.3698-0611.

В стационаре наряду с общепринятыми клиническими обследованиями всем больным производили оценку иммунного статуса. Материалом для исследования служила кровь из локтевой вены. Иммунологические методы включали оценку показателей системного иммунитета на 1-е и 7-е сутки – определяли общее количество лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, проводили иммунофенотипирование лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+, CD95+) с использованием моноклональных антител, гемолитическую активность комплемента CH50, уровни циркулирующих иммунных комплексов. Изучали функциональную активность нейтрофилов, включающую определение фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса нейтрофилов с культурой золотистого стафилококка, находили уровни иммуноглобулинов А, М, G.

Для сравнительной оценки выбранных показателей были обследованы 12 практически здоровых лиц.

Для анализа результатов использовали стандартный пакет прикладных статистических программ Statistica 10.0. Полученные данные представлены в виде медианы (Me), величины верхнего (Q_{75}) и нижнего (Q_{25}) квартиля. Статистическая значимость различий в уровнях признака между 2 независимыми группами определялась с помощью критерия Манна – Уитни. Критическое значение уровня значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 5% ($p < 0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки клинической эффективности проводили изучение ряда показателей, характеризующих динамику течения инфекционного процесса: прекращения гнойного отделяемого из раны, сроков купирования отека и инфильтрации мягких тканей, появления грануляций и эпителизации раны.

При применении локальной ФДТ был получен клинический эффект, заключающийся в сокращении сроков рассасывания инфильтрата на 5 суток по сравнению с группой сравнения. Достоверно наиболее быстрое очищение раны наблюдалось в группе, где в местном лечении мы использовали ФДТ. Также были характерны более раннее (на 5 суток) гранулирование и эпителизация раны. Пациенты 2-й группы раньше отмечали улучшение самочувствия, уменьшение болей в области раны. Все эти показатели статистически значимы ($p < 0,001$) (табл. 1).

Таким образом, применение ФДТ позволяет сократить количество койко-дней до 8 (8; 8) суток, по сравнению с 17 (14; 18), затраченными на лечение пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области и шеи в стационаре.

Таблица 1
Динамика показателей репаративных процессов в ране (сут)
Table 1
Dynamics of wound reparative processes indicators (in days)

Показатель, сут	Группы		p*
	1 (сравнения)	2 (основная)	
Прекращение гнойного отделяемого из раны	7,5 (7; 8)	3 (3; 4)	<0,001
Появление грануляций	9 (9; 9)	4 (3; 4)	<0,001
Сроки купирования отека	9 (8; 9)	5 (5; 5)	<0,001
Рассасывание инфильтрата	11 (11; 12)	6 (6; 6)	<0,001

Примечание: * – достоверность различий между показателями основной группы и группы сравнения.

Анализ результатов обследования пациентов с флегмонами лица и шеи различного источника инфекции выявил ряд исходных и динамически статистически значимых различий показателей системного иммунитета. Снижение количества лимфоцитов в крови является первой реакцией иммунной системы на внедрение чужеродного агента (табл. 2).

При оценке показателей иммунной системы у пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области выявлены нарушения со стороны иммунитета, особенно его Т-клеточного звена. Это отражалось в статистически значимом снижении относительного содержания лимфоцитов, экспрессирующих CD3+ антиген (в 1,4 раза в группе сравнения, $p < 0,05$; в 1,5 раза в основной группе, $p < 0,001$) и снижении абсолютных значений CD3+ лимфоцитов (в 1,4 раза в группе сравнения; в 1,5 раза в основной группе, $p < 0,01$) по сравнению со значениями практически здоровых людей.

Таблица 2
Содержание нейтрофилов и лимфоцитов в крови у пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области и шеи
Table 2
Blood neutrophil and lymphocyte content in patients with phlegmon of the maxillofacial region and neck

Показатели, ед.	Контроль	1-е сутки		7-е сутки	
		1-я группа (сравнения)	2-я группа (основная)	1-я группа (сравнения)	2-я группа (основная)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,1 (4,9; 5,5)	8,2 (6,1; 10,4) [×]	7,4 (5,9; 9,6) [×]	7,6 (5,8; 8,6) [×]	5,6 (4,3; 6,5) [#]
Нейтрофилы, %	60 (58; 62)	77 (76; 80) [×]	76 (66; 80) [×]	71 (61; 73) [×]	60 (55,5; 66) [#]
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	3 (2,75; 3,3)	6,3 (5,1; 8,3) [×]	5,4 (4,5; 8,0) [×]	5,1 (4,3; 6,1) [×]	3,2 (2,3; 4,3) ^{#°}
Лимфоциты, %	30 (26; 34)	17 (14; 21) [×]	18,5 (16; 23,5) [×]	24 (21; 32) [×]	34 (26; 39) ^{#°}
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,49 (1,27; 1,79)	1,45 (1,11; 1,64)	1,41 (1,11; 1,90)	1,82 (1,59; 2,06)	1,74 (1,43; 2,09) [°]

Примечания:

[×] – достоверность различий со значениями практически здоровых людей с использованием критерия Манна – Уитни ($p < 0,05$);

[#] – достоверность различий при сравнении основной группы и группы сравнения с использованием критерия Манна – Уитни ($p < 0,05$);

[°] – достоверность различий в процессе лечения по сравнению с 1 сутками с использованием критерия Уилкоксона.

Снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов свидетельствует о недостаточности клеточно-эффекторного звена иммунитета.

Кроме этого, наблюдалось статистически значимое увеличение CD8+ цитотоксических лимфоцитов (в 1,5 раза в группе сравнения и в 1,4 раза в основной группе, $p < 0,001$) и абсолютных значений CD8+ лимфоцитов цитотоксических (в 1,6 раза в группе сравнения, $p < 0,001$; в 1,4 раза в основной группе, $p < 0,05$) по сравнению со значениями показателей у практически здоровых людей. Повышение CD8+ цитотоксических лимфоцитов может быть связано как с активацией прямого лизиса клеток, имеющих повреждения в генетическом аппарате, так и с непосредственным подавлением иммунного ответа. Оба эти процесса способствуют пролонгированию течения воспалительного процесса.

При вычислении иммунорегуляторного индекса (ИРИ) отмечено его снижение (в 1,5 раза в группе сравнения и в 1,6 раза в основной группе, $p < 0,001$) за счет увеличения CD8+ лимфоцитов цитотоксических, квалифицируемое как дисбаланс иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов.

Активация CD8+ цитотоксических лимфоцитов и, как следствие, угнетение иммунного ответа приводят к нарушению процессов иммунорегуляции, что проявляется в виде снижения ИРИ. Изначально низкий ИРИ отражает тяжесть течения гнойно-воспалительного процесса и свидетельствует о наличии дефектов реагирования на чужеродный антиген.

В 1-е сутки у пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области и шеи в периферической крови наблюдается увеличение CD16+ лимфоцитов (в 1,3 раза в группе сравнения, $p < 0,05$; в 1,4 раза в основной группе, $p < 0,01$) по сравнению со значениями практически здоровых людей.

Наблюдалась активация рецепторов к интерлейкину-2 (ИЛ-2) (CD25+ лимфоцитов) (относительных значений в 1,8 раза в группе сравнения и в 1,7 раза в основной группе, $p < 0,001$), абсолютных значений CD25+ лимфоцитов (в 1,7 раза в 1-й группе ($p < 0,001$); в 1,6 раза во 2-й группе ($p < 0,01$), что свидетельствует о напряженности иммунной системы.

При исследовании CD95+ лимфоцитов наблюдалось увеличение их содержания (относительных значений в 1,8 раза в основной и группе сравнения и абсолютных значений в 1,9 раза в 1-й группе, в 1,6 раза во 2-й группе, $p < 0,001$). Увеличение CD95+ лимфоцитов свидетельствует об активации апоптоза лимфоцитов.

У пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области при госпитализации отмечается достоверно высокий уровень относительного содержания CD19+ клеток (на 24% в группе сравнения, на 29,7% в основной группе ($p < 0,01$), что превышает таковой показатель у практически здоровых людей). Увеличение CD19+ лимфоцитов свидетельствует о стимуляции начальных этапов иммунного ответа, возможно, в связи с антигенным воздействием на систему иммуногенеза из очага воспаления или перестройкой регуляторных механизмов на новый, более высокий функциональный уровень. Таким образом, в 1-е сутки наблюдается нарушение иммунорегуляторной активности клеточного звена иммунитета, указывающее на то, что на многие антигены В-лимфоциты не могут развивать адекватный иммунный ответ без помощи Т-лимфоцитов (табл. 3).

Для оценки состояния фагоцитарного звена иммунной системы определяли фагоцитарное число (ФЧ) и фагоцитарный индекс (ФИ). В 1-е сутки наблюдалось

Таблица 3
Результаты фенотипирования лимфоцитов крови у пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области и шеи
Table 3
Results of blood lymphocyte phenotyping in patients with phlegmon of the maxillofacial region and neck

Показатель	Контроль	1-е сутки		7-е сутки	
		1-я группа (сравнения)	2-я группа (основная)	1-я группа (сравнения)	2-я группа (основная)
CD3+, %	52 (50,5; 53) [×]	38 (34; 48) [×]	34 (30; 43,5) [×]	38 (35; 39) [×]	41 (35; 45,5) ^{×°}
CD3, ×10 ⁹ /л	0,789 (0,654; 0,895)	0,580 (0,520; 0,655) [×]	0,545 (0,346; 0,706) [×]	0,675 (0,486; 0,802)	0,693 (0,498; 0,930) [°]
CD4+, %	29 (28; 30)	30 (28; 40)	30 (20,5; 32)	27 (26; 29) [°]	30 (23,5; 33)
CD4, ×10 ⁹ /л	0,425 (0,388; 0,510)	0,460 (0,409; 0,532)	0,378 (0,264; 0,596)	0,513 (0,450; 0,574)	0,464 (0,372; 0,636)
CD8+, %	18,5 (18; 19,5)	27 (25; 40) [×]	26 (21; 30) [×]	27 (20; 28) ^{×°}	20 (16,5; 24) ^{×#°}
CD8, ×10 ⁹ /л	0,283 (0,239; 0,332)	0,455 (0,350; 0,552) [×]	0,385 (0,259; 0,532) [×]	0,491 (0,349; 0,544) [×]	0,369 (0,268; 0,410)
ИРИ (CD4+/CD8+)	1,6 (1,5; 1,6)	1,1 (0,9; 1,2) [×]	1,0 (1,0; 1,2) [×]	1 (1,0; 1,3) [×]	1,5 (1,2; 1,6) ^{#°}
CD19+, %	18,5 (18; 19,5)	23 (20; 25) [×]	24 (19,5; 29) [×]	21 (18; 21)	20 (19; 24) ^{×°}
CD19, ×10 ⁹ /л	0,269 (0,233; 0,343)	0,352 (0,289; 0,377)	0,317 (0,247; 0,466)	0,322 (0,256; 0,433)	0,371 (0,273; 0,457)
CD16+, %	17 (16; 18)	22 (20; 27) [×]	23,5 (18,5; 31,5) [×]	23 (21; 24) [×]	18,5 (16; 27) ^{×°}
CD16, ×10 ⁹ /л	0,254 (0,223; 0,290)	0,352 (0,212; 0,406)	0,342 (0,219; 0,489)	0,418 (0,344; 0,513) [×]	0,348 (0,235; 0,526)
CD25+, %	15 (14; 16)	27 (23; 39) [×]	25 (20; 30) [×]	24 (23; 25) [×]	20 (15,5; 23) ^{×#°}
CD25, ×10 ⁹ /л	0,238 (0,187; 0,269)	0,394 (0,383; 0,495) [×]	0,381 (0,258; 0,484) [×]	0,435 (0,294; 0,510) [×]	0,324 (0,235; 0,411) [×]
CD95+, %	13 (12,5; 14)	23 (22; 28) [×]	23 (20; 25) [×]	24 (24; 25) [×]	19 (15; 21,5) ^{×#°}
CD95, ×10 ⁹ /л	0,197 (0,178; 0,220) [×]	0,382 (0,305; 0,414) [×]	0,314 (0,232; 0,397) [×]	0,437 (0,366; 0,468) [×]	0,292 (0,251; 0,381) ^{×#}

Примечания:

[×] – достоверность различий со значениями практически здоровых людей с использованием критерия Манна – Уитни (p<0,05);

[#] – достоверность различий при сравнении основной группы и группы сравнения с использованием критерия Манна – Уитни (p<0,05);

[°] – достоверность различий в процессе лечения по сравнению с 1-ми сутками с использованием критерия Уилкоксона.

статистически значимое подавление фагоцитарного звена иммунитета (снижение ФИ в 1,3 раза в 1-й и 2-й группах и снижение ФЧ в 1,4 раза в 1-й группе (p<0,001) и в 1,3 раза во 2-й группе (p<0,001)) по сравнению с показателями практически здоровых людей. Снижение показателей фагоцитоза, вероятно, было связано с повреждающим действием микробных токсинов на рецепторный аппарат нейтрофилов с нарушением процессов распознавания и поглощения антигенов, что может приводить к прогрессированию гнойно-воспалительного процесса и повышению длительности течения послеоперационного периода (табл. 4).

Рост числа CD8+ лимфоцитов цитотоксических по сравнению с CD4+ на фоне сниженной фагоцитарной активности нейтрофилов свидетельствует о тяжести воспалительного процесса, протекающего в условиях тяжелой интоксикации.

Таблица 4

Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов в крови у пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области и шеи

Table 4

Indicators of phagocytic activity of blood neutrophils in patients with phlegmon of the maxillofacial region and neck

Показатель	Контроль	1-е сутки		7-е сутки	
		1-я группа (сравнения)	2-я группа (основная)	1-я группа (сравнения)	2-я группа (основная)
ФИ, %	75 (73; 77,5)	58 (54; 65)*	58,5 (51; 62,5)*	64 (60; 70)*	65 (63; 73,5)*°
ФЧ, у. е.	8,9 (8,4; 9,2)	6,6 (5,4; 7,1)*	6,6 (5,3; 8,3)*	7 (6,4; 7,5)*	7,6 (6,4; 8,6)*°

Примечания:

* – достоверность различий со значениями практически здоровых людей с использованием критерия Манна – Уитни ($p < 0,05$);

– достоверность различий при сравнении основной группы и группы сравнения с использованием критерия Манна – Уитни ($p < 0,05$);

° – достоверность различий в процессе лечения по сравнению с 1-ми сутками с использованием критерия Уилкоксона.

При определении активности комплемента в реакциях гемолиза с использованием гемолитической системы наблюдалось повышение СН50 в 1,5 раза в 1-й и 2-й группах и ($p < 0,001$) по сравнению с практически здоровыми людьми.

Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в 1-е сутки был статистически значимо выше уровня практически здоровых людей (практически здоровые люди – 12 (10; 15) у. е., пациенты с флегмоной в 1-й группе – 52 (29; 60) у. е., во 2-й группе – 53 (29,5; 96) у. е.). Увеличение уровня ЦИК свидетельствует об активизации процесса воспаления (табл. 5).

Иммунологические исследования сыворотки крови показали, что исходные концентрации иммуноглобулинов классов М и G у всех пациентов были снижены.

Снижение иммуноглобулинов класса М и G свидетельствовало о подавлении гуморального звена иммунитета (табл. 6).

Выявленные изменения иммунного статуса отражают наличие гнойного воспаления и указывают на иммунологически депрессивное состояние со стороны как клеточного, так и гуморального звена иммунной системы.

Таблица 5

Содержание ЦИК и СН50 в крови у пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области и шеи

Table 5

CIC and CH50 contents in the blood of patients with phlegmon of the maxillofacial region and neck

Показатель	Контроль	1-е сутки		7-е сутки	
		1-я группа (сравнения)	2-я группа (основная)	1-я группа (сравнения)	2-я группа (основная)
ЦИК, у. е.	12 (10; 15)	52 (29; 60)*	53 (29,5; 96)*	62 (34; 98)*	47,5 (36,5; 70,5)*
CH50	45,93 (41,75; 50,1)	66,8 (66,8; 75,15)*	66,8 (66,8; 75,15)*	75,15 (75,15; 85,5)*	50,1 (33,4; 50,1)*°

Примечания:

* – достоверность различий со значениями практически здоровых людей с использованием критерия Манна – Уитни ($p < 0,05$);

– достоверность различий при сравнении основной группы и группы сравнения с использованием критерия Манна – Уитни ($p < 0,05$);

° – достоверность различий в процессе лечения по сравнению с 1-ми сутками с использованием критерия Уилкоксона.



Таблица 6
Содержание иммуноглобулинов в крови пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области и шеи
Table 6
Blood immunoglobulin content in patients with phlegmon of the maxillofacial region and neck

Показатель, г/л	Контроль	1-е сутки		7-е сутки	
		1-я группа (сравнения)	2-я группа (основная)	1-я группа (сравнения)	2-я группа (основная)
IgM	1,426 (1,271; 1,501)	0,486 (0,284; 0,88) [*]	0,580 (0,297; 1,253) [*]	0,489 (0,412; 0,762) [*]	0,736 (0,506; 0,938) [*]
IgG	12,046 (11,463; 12,361)	6,759 (1,771; 13,418) [*]	5,549 (1,551; 10,226) [*]	8,361 (6,385; 10,784) [*]	10,731 (6,953; 13,004) ^о
IgA	1,509 (1,398; 1,635)	1,288 (0,713; 1,991)	1,024 (0,400; 1,976) [*]	1,977 (1,061; 2,817)	1,529 (1,012; 2,028)

Примечания:

^{*} – достоверность различий со значениями практически здоровых людей с использованием критерия Манна – Уитни ($p < 0,05$);

[#] – достоверность различий при сравнении основной группы и группы сравнения с использованием критерия Манна – Уитни ($p < 0,05$);

^о – достоверность различий в процессе лечения по сравнению с 1-ми сутками с использованием критерия Уилкоксона.

На 1-е сутки статистически значимых различий иммунологических показателей у пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области в 2 исследуемых группах не выявлено (сравнение с помощью критерия Манна – Уитни, $p > 0,05$).

В процессе лечения у пациентов 2-й группы, получавших местную ФДТ по предложенной методике, на 7-е сутки наблюдалась оптимизация Т-клеточного иммунитета – происходило статистически значимое увеличение относительного содержания CD3+ лимфоцитов на 20,6% ($p < 0,05$), а также абсолютного их количества на 15,5% ($p < 0,01$). Кроме этого, отмечено снижение относительного содержания CD8+ лимфоцитов цитотоксических на 25,9% ($p < 0,05$) от исходного, что было статистически значимо ниже, чем в 1-й ($p < 0,05$) группе. Отмечено статистически значимое увеличение показателя ИРИ на 36,4% от исходного, который был выше, чем в группе сравнения ($p < 0,01$). Соотношение CD4+/CD8+ на 7-е сутки не отличалось от практически здоровых людей. Изучение динамики изменения величины ИРИ на фоне комплексной терапии, где в местном лечении применяли ФДТ, показало позитивный иммуномодулирующий характер последнего.

Под влиянием ФДТ происходит достоверное снижение относительного содержания CD19+ лимфоцитов на 16,7% ($p < 0,05$), но оставалось выше значений, чем у практически здоровых людей.

Включение в комплексную терапию местной ФДТ позволило установить, что уже на 7-е сутки наблюдалось снижение относительного содержания CD16+ лимфоцитов ($p < 0,05$), тогда как в 1-й группе этот показатель оставался на исходных значениях, как на 1-е сутки.

Под влиянием местной ФДТ наблюдалось статистически достоверное снижение относительного содержания CD25+ лимфоцитов ($p < 0,01$) и CD95+ лимфоцитов ($p < 0,01$), но на 7-е сутки эти показатели были выше, чем у практически здоровых людей.

В процессе лечения на 7-е сутки показатели фагоцитоза (ФИ ($p < 0,001$) и ФЧ ($p < 0,05$)) статистически значимо повышались, но при этом были ниже значений практически здоровых людей. Активация фагоцитоза приводила к более ранней элиминации патогенных микроорганизмов.

В динамике лечения наблюдалось статистически значимое снижение ЦИК, но на 7-е сутки их содержание было выше значений практически здоровых людей. Снижение их уровня в процессе лечения говорит о растворении и выведении циркулирующих иммунных комплексов.

Наблюдалось снижение СН50 ($p < 0,001$), на 7-е сутки этот показатель не отличался от практически здоровых людей.

При оценке динамики уровня иммуноглобулинов в процессе лечения концентрация иммуноглобулина М у пациентов группы сравнения сохранялась сниженной. Уровень иммуноглобулина G был статистически значимо выше исходного значения ($p < 0,05$) и не отличался на 7-е сутки от значений практически здоровых людей.

При традиционном лечении уровень CD3+ лимфоцитов оставался сниженным. Экспрессия антигена CD95+ лимфоцитов сохранялась на высоком уровне, что могло стать причиной регуляторной гибели клеток и развития иммунодефицитного состояния. Сохранение низкого значения ИРИ в группе сравнения является патогенетическим признаком вторичной иммунной недостаточности. В динамике всего лечения у пациентов группы сравнения уровень ЦИК оставался повышенным. Высокий уровень ЦИК коррелирует с состоянием больных при тяжелой хирургической инфекции.

В процессе лечения концентрации IgM, IgG в крови пациентов 1-й группы сохранялись сниженными и на 7-е сутки. Концентрация IgA не отличалась от значений контроля.

Результаты выполненного исследования показывают, что в группе, где в местном лечении применялась ФДТ, происходило восстановление иммунологических показателей крови быстрее, чем в группе с традиционным лечением, что улучшает клиническое течение заболевания. Предполагаемый механизм иммуностимулирующего действия, вероятнее всего, связан с ускоренной элиминацией микроорганизмов.

■ ВЫВОДЫ

1. У пациентов с флегмоной челюстно-лицевой области и шеи при исследовании общего иммунитета отмечается наличие вторичной иммунной недостаточности с депрессией всех звеньев иммунной системы. Выявлено статистически значимое снижение исходного уровня показателей клеточного и гуморального звена, на которые не влияют традиционные методы лечения.
2. Применение локальной фотодинамической терапии в комплексном лечении флегмон челюстно-лицевой области и шеи способствует восстановлению ряда иммунологических параметров периферической крови. При этом отмечается достоверное повышение уровня CD3+ лимфоцитов, увеличение ИРИ, снижение относительного количества CD8+, CD16+, CD19+, CD25+ и CD95+ лимфоцитов, активация фагоцитарной активности нейтрофилов, снижение СН50, увеличение иммуноглобулинов класса G, что свидетельствует о разнонаправленных эффектах фотодинамической терапии на клеточный и гуморальный иммунитет.
3. Иммуномодулирующий эффект местного применения фотодинамической терапии в комплексном лечении флегмон челюстно-лицевой области коррелирует



с положительным клиническим эффектом. Применение этого метода позволяет достигнуть более раннего очищения гнойной раны (на 4–5 суток раньше) по сравнению с традиционным лечением. Использование фотодинамической терапии дает возможность наложить вторичные швы на 7-е сутки, что позволяет достоверно сократить сроки стационарного лечения пациентов до 8 (8; 8) суток, по сравнению с 17 (14; 18) сутками при традиционном лечении.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Avetikov D. Cytological substantiation of the dynamics of the healing process of purulent wounds in the complex treatment of patients with odontogenic phlegmons of the oral cavity by the classical method. *Vestnik problem biologii i mediciny*. 2014;3–4(115):244–248. (in Ukrainian)
2. Normurodov B., Djuraev J., Akhmedov J. Frequency of occurrence and structure of purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region. *Hirurg*. 2020;7–8:73–84. doi:10.33920/med-2004-05. (in Russian)
3. Velhonoja J. Deep neck space infections: an upward trend and changing characteristics. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. 2020;277(3):863–872. doi:10.1007/s00405-019-05742-9
4. Kolin M., Iljunina O., Bahturin N., Kuznecova N. Clinical aspects of diagnosis and treatment of patients with phlegmon of the maxillofacial region. *Sovremennyyetendenciirazvitiyanauki i tehnologii*. 2016;4–3:16–19. (in Russian)
5. Kambarova Sh., Pulatova Sh. Revitalization of nonspecific immunity factors in patients with diffuse phlegmon of the maxillofacial area using a bacteriophage. *New Day in Medicine*. 2020;2(30):128–130.
6. Gumilevskij B., Fomichev E., Serbin A. Influence of immunocorrective therapy with polyoxidonium on the state of oral immunity in elderly patients with odontogenic phlegmon of the maxillofacial region. *Rossijskij immunologicheskij zhurnal*. 2014;8(17):665–667. (in Russian)
7. Ikramov G., Mahmudova R., Olimzhonova G. A modern view on the etiology and pathogenesis of odontogenic abscesses and phlegmon of the maxillofacial region (literature review). *Internauka*. 2021;12–1(188):72–75. (in Russian)
8. Kabanova A. Indicators of the immune status of patients with infectious and inflammatory diseases of the maxillofacial region and neck, depending on the prevalence of the process. *Medicina i jekologija*. 2019;1(90):69–76. (in Russian)
9. Didkovskij N., Malashenkova I., Krynsky S., Bатыrbekova F. The role of immunopathological mechanisms in the pathogenesis of purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region. Part 2. *Uspehi sovremennoj biologii*. 2016;136(2):173–180. (in Russian)
10. Matolich U., Lapovec L., Gorgota A. Dynamics of indicators of cellular immunity in patients with phlegmon of the maxillofacial region. *Laboratornaja diagnostika. Vostochnaja Evropa*. 2015;1(13):103–109. (in Russian)



Татур А.А., Протасевич А.И.✉

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Послеоперационные гнойные передние медиастиниты: факторы риска госпитальной летальности при проведении этапного хирургического лечения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Татур А.А., Протасевич А.И. – концепция и дизайн исследования; Протасевич А.И. – сбор материалов и обработка данных; Татур А.А., Протасевич А.И. – оценка результатов, написание статьи; Татур А.А. – утверждение рукописи для публикации.

Финансирование. Работа выполнялась в соответствии с научными планами Белорусского государственного медицинского университета в рамках инициативной темы НИР «Разработка новых методов диагностики и лечения хирургических болезней органов брюшной и грудной полостей, эндокринной и сосудистой патологии» (номер государственной регистрации в БелИСА № 20190619). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей авторы не получали.

Подана: 21.04.2022

Принята: 05.09.2022

Контакты: apr@yandex.by

Резюме

Цель. Изучить факторы риска госпитальной летальности у пациентов, оперированных по поводу послеоперационного переднего медиастинита после кардиохирургических вмешательств.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование был включен 101 пациент, радикально оперированный по поводу послеоперационного медиастинита в период 2014–2021 гг. В I группу (основная) вошли 11 пациентов, умерших после проведения резекционно-пластических вмешательств на грудной клетке, а во II группу (сравнения) – 90 пациентов, выписавшихся из стационара. В предоперационном периоде оценивали гендерно-возрастные характеристики, класс сердечной недостаточности по NYHA, операционный риск Euroscore II, индекс коморбидности по Charlson, факторы риска инфекционных осложнений, исходный физический статус по ASA, наличие сопутствующих заболеваний, данные лабораторного (лейкоциты, общий белок, С-реактивный белок, креатинин, скорость клубочковой фильтрации) и бактериологического обследования, результаты эхокардиографии. Для верификации факторов риска послеоперационной летальности в сравниваемых группах использовали метод логистической регрессии.

Результаты. Послеоперационная летальность составила 10,1% (11 пациентов). В I группе достоверно чаще наблюдались пациенты с сопутствующей хронической болезнью почек (5 (45,5%) vs 8 (8,9%) ($p=0,005$)), 4-м классом по ASA (54,5% vs 22,2% ($p=0,031$)). В этой группе были значимо выше средние значения Euroscore II ($4,77\pm 2,66\%$ vs $3,10\pm 2,17\%$; $p=0,021$) и индексы коморбидности по Charlson ($5,45\pm 1,75$ vs $3,66\pm 1,49$ ($p<0,001$)). Уровни количества лейкоцитов, С-реактивного белка, креатинина крови накануне оперативного вмешательства были достоверно выше у умерших



пациентов. Множественная логистическая регрессия показала, что независимыми предикторами послеоперационной летальности являются хроническая болезнь почек, высокий уровень индекса Charlson и лейкоцитоз.

Выводы. Госпитальная летальность у пациентов с послеоперационным медиастинитом ассоциируется с количеством баллов по шкале Charlson, наличием хронической болезни почек и лейкоцитозом. Определение предикторов неблагоприятного исхода может способствовать выбору длительности и объему предоперационной подготовки перед резекционно-пластическим вмешательством на грудной клетке.

Ключевые слова: глубокая стернальная инфекция, послеоперационный передний медиастинит, вакуум-ассистированная терапия, резекция грудины, бипекторальная торакомиопластика, госпитальная летальность

Tatur A., Protasevich A.✉

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Postoperative Anterior Suppurative Mediastinitis: Predictors of Hospital Mortality in Staged Surgical Management

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Tatur A., Protasevich A. – conception and design of the work; Protasevich A. – data collection and processing of research materials; Tatur A., Protasevich A. – evaluation of the results, article writing; Tatur A. – final approval of the version to be published.

Funding. The work was carried out according to scientific plans of Belarusian State Medical University within the initiative theme of research Development of new methods of diagnostics and treatment of surgical diseases of abdominal and thoracic cavities, endocrine and vascular pathologies (state registration number in BellISA No 20190619). The authors did not receive financial support from manufacturing companies.

Submitted: 21.04.2022

Accepted: 05.09.2022

Contacts: aprot@yandex.by

Abstract

Purpose. To study predictors of hospital mortality in patients operated due to postoperative anterior mediastinitis after cardiac surgery.

Materials and methods. A retrospective analysis (2014–2021) of 101 patients who underwent surgical treatment of postoperative mediastinitis was performed. The first group included 11 patients who died after surgery, the second group – 90 patients who have been discharged after surgical management. Surgical management consisted of debridement and vacuum-assisted closure therapy as the initial procedure followed by staged reconstruction with pectoralis flaps in all patients. Multiple variables were analysed for predicting postoperative mortality. Predictive variables were assessed by multivariate logistic regression.

Results. Postoperative mortality was 10.1% (11 patients). Patients with concomitant chronic kidney diseases (5 (45.5%) vs 8 (8.9%) ($p=0.005$)) and ASA Status IV patients (54.5% vs 22.2% ($p=0.031$)) were significantly more often observed in group I as compared with group II. Higher mean Euroscore II level ($4.77\pm 2.66\%$ vs $3.10\pm 2.17\%$; $p=0.021$) and higher

mean Charlson comorbidity index (5.45 ± 1.75 vs 3.66 ± 1.49 ($p < 0.001$)) were noted in group I. On the eve of radical surgery levels of plasma leucocytes (10.12 ± 2.51 vs 8.29 ± 2.36 $10^9/L$ ($p = 0.017$)), C-reactive protein (60.36 ± 37 vs 38.26 ± 29.05 mg/L ($p = 0.023$)), total protein (64.36 ± 8.09 vs 69.31 ± 7.06 g/L ($p = 0.03$)) and creatinine (115 ± 33.74 vs 98.47 ± 23.61 $\mu\text{mol/L}$ ($p = 0.04$)) were significantly higher in deceased patients. Multivariate logistic regression analysis showed that independent risk factors of postoperative mortality after surgical management of postoperative mediastinitis were chronic kidney disease, high Charlson index, and leukocytosis.

Conclusions. Mortality after surgical management of postoperative mediastinitis was associated with history of chronic kidney diseases, higher Charlson comorbidity index and leukocytosis. Identification of high risk patients should facilitate the choice of optimal personified treatment strategy and consequently improve the results of management.

Keywords: deep sternal infection, postoperative anterior suppurative mediastinitis, vacuum-assisted closure, resection of sternum, pectoralis flap, hospital mortality

■ ВВЕДЕНИЕ

Лечение глубокой стеральной инфекции, самой тяжелой формой которой является послеоперационный гнойный передний медиастинит (ПГПМ) в сочетании с остеомиелитом грудины, продолжает оставаться актуальной проблемой кардиохирургии и торакальной хирургии. Это обусловлено тяжестью течения этого инфекционного осложнения срединной стернотомии как основного операционного доступа к сердцу, ограниченностью современных возможностей профилактики его развития при расширении показаний к кардиохирургическим вмешательствам, сложностью ранней диагностики, отсутствием общепринятой хирургической тактики и, как следствие, высоким уровнем летальности, достигающим 47% [1–3]. Единых общепринятых подходов к лечению пациентов с ПГПМ с учетом критериев доказательной медицины и мультицентровых исследований нет [2].

Комплексное персонифицированное лечение ПГПМ заключается в проведении этапных санаций раны и средостения, удалении нежизнеспособных тканей и металлических швов с последующим применением технологии локального отрицательного давления (вакуум-ассистированная терапия) с или без инстилляцией антисептиков либо проточно-аспирационного («закрытого») дренирования средостения [4]. Критерии выбора оптимальных сроков выполнения заключительного этапа хирургического лечения строго индивидуальны и зависят как от общего состояния организма, так и от эффективности предоперационной подготовки. Этот этап включает резекцию патологически измененных грудины и ребер с выполнением реостеосинтеза и/или пластики дефекта грудной стенки с использованием синтетических протезов либо васкуляризированных аутолоскутов (большая грудная мышца, большой сальник, прямая мышца живота, широчайшая мышца спины) [5, 6]. Сегодня установлены достоверные факторы риска развития глубокой стеральной инфекции (ПГПМ) в кардиохирургии: сахарный диабет (СД), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), иммунодефицитные состояния, курение, искусственное кровообращение, трахеостомия, длительное нахождение в отделении реанимации и др., что имеет большое значение в профилактике их развития [7]. Вместе с этим имеются лишь



единичные работы по определению факторов, влияющих на непосредственные результаты хирургического лечения ПГПМ и госпитальную летальность [8, 9]. Определение достоверных предикторов неблагоприятного исхода у пациентов, оперированных по поводу ПГПМ, позволит персонализировать предоперационную подготовку, определить оптимальные сроки и объем реконструктивно-пластического вмешательства на грудной стенке и улучшить его непосредственные результаты.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить факторы риска госпитальной летальности после выполнения резекционного и пластического этапов хирургического лечения пациентов с ПГПМ после кардиохирургических вмешательств.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование был включен 101 пациент, радикально оперированный в Республиканском центре торакальной хирургии (РЦТХ на базе гнойного торакального отделения УЗ «10-я ГКБ» г. Минска) по поводу ПГПМ в 2014–2021 гг. В I группу (основная) вошли 11 пациентов, умерших после проведения резекционно-пластических вмешательств на грудной клетке, а во II группу (контрольная) – 90 пациентов, выписавшихся из стационара. Использовали следующее определение ПГПМ: возникновение инфекционного процесса в течение первого года после кардиохирургического вмешательства при наличии хотя бы одного из следующих «больших» критериев: 1) обнаружение патогена в тканях средостения или в жидкости, полученной в ходе оперативного вмешательства либо пункции; 2) наличие признаков медиастинита в ходе выполнения оперативного вмешательства; 3) наличие у пациента хотя бы одного из следующих симптомов, не обусловленных другими причинами, – повышение температуры тела (>38 °С), боли в груди, нестабильность грудины, а также наличие как минимум одного из нижеперечисленных «малых» признаков: 1) гнойное отделяемое из стернотомной раны; 2) обнаружение патогенов в крови либо в раневом отделяемом; 3) КТ-признаки медиастинита [10].

Критериями включения в данное исследование явились:

- 1) ПГПМ после плановых кардиохирургических вмешательств;
- 2) использование вакуумного дренирования послеоперационной раны и средостения;
- 3) выполнение на заключительном этапе лечения резекции патологически измененных участков грудины (остеомиелит) и ребер (хондрит) и бипекторальной миопластики дефекта грудной стенки.

Критериями исключения были:

- 1) ПГПМ после ортотопической трансплантации сердца;
- 2) ПГПМ после оперативных вмешательств, выполненных по экстренным показаниям.

Пациентам при поступлении, в процессе предоперационной подготовки и непосредственно перед заключительным хирургическим вмешательством проводились общеклинические и микробиологические исследования, КТ органов грудной клетки и эхокардиография (ЭхоКГ), оценивались антропометрические и гендерно-возрастные характеристики, класс хронической сердечной недостаточности (ХСН) по NYHA, наличие инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе, операционный риск по шкале

Euroscore II, факторы риска инфекционных осложнений, физический статус по шкале Американского общества анестезиологов (ASA), индекс коморбидности по Charlson, характер и частота сопутствующих заболеваний: СД, ХОБЛ, хроническая болезнь почек (ХБП), облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей (ОАСНК). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по зарегистрированному росту и массе тела по формуле А. Кетле – $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (метр)}^2$, используя стандартное определение ожирения Национального института здравоохранения [11].

Критериями диагноза ХБП, в соответствии с общепринятым международным подходом к диагностике [12], явились наличие любых клинических признаков, указывающих на повреждение почек, в течение не менее трех месяцев, и/или снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) $<60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$, сохраняющегося в течение трех и более месяцев, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек, и/или наличие признаков необратимых структурных изменений почек, выявленных однократно при их визуализации. СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), рекомендованной для оценки фильтрационной функции почек, при помощи калькулятора [13].

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы IBM SPSS Statistics 23. Выборку на принадлежность к нормальному распределению проверяли с помощью W-критерия Шапиро – Уилка. Количественные признаки представлены как средняя арифметическая вариационного ряда и ее стандартное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном распределении или медиана и интерквартильный размах ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$) при распределении, отличном от нормального. Качественные показатели выражены в абсолютных и процентных значениях ($n (\%)$). Анализ статистической значимости различий между количественными показателями проводили с помощью параметрического t-критерия Стьюдента или непараметрического U-критерия Манна – Уитни, между качественными признаками – критерия χ^2 . Для обнаружения предикторов, независимо оказывающих влияние на госпитальную летальность, использовали множественную логистическую регрессию. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все умершие пациенты были подвергнуты патологоанатомическому вскрытию. Как видно из табл. 1, 3 пациента (27,3%) умерли, несмотря на проводимые профилактические мероприятия, на 1–5-е сутки после операции от тромбозмембральных осложнений, 7 пациентов (63,6%) на 10–43-и сутки – от прогрессирующей полиорганной недостаточности, 1 пациент (9,1%) на 62-е сутки – от инфаркта миокарда.

Согласно классификации R.M. El Oakley и J.E. Wright (1996), распределение пациентов по типу ПГПМ в сравниваемых группах представлено в табл. 2.

Статистически значимых отличий между группами при распределении по типу ПГПМ согласно классификации R.M. El Oakley и J.E. Wright (1996) нами не выявлено ($\chi^2=0,473$; $p>0,05$). Различия числа пациентов, которым уже проводилась одна или более попыток хирургического лечения послеоперационного медиастинита (IVa и IVb типы), были в I ($n=5$; 45,5%) и II ($n=37$; 41,1%) группах статистически не значимы ($\chi^2=0,076$; $p=0,783$).

В табл. 3 представлено распределение пациентов по виду кардиохирургических вмешательств. Как видно, преобладали пациенты с реваскуляризирующими



Таблица 1
Причины и сроки госпитальной летальности

Table 1
Causes and timing of in-hospital mortality

Сроки смерти Причина смерти	1-е	3-и	5-е	10-е	20-30-е	34-е	43-и	62-е	Всего
	сутки	сутки	сутки	сутки	сутки	сутки	сутки	сутки	
Тромбоэмболия легочной артерии	1	–	1	–	–	–	–	–	2 (18,2%)
Инфаркт миокарда	–	–	–	–	–	–	–	1	1 (9,1%)
Острая мезентериальная ишемия	–	1	–	–	–	–	–	–	1 (9,1%)
Синдром полиорганной недостаточности	–	–	–	1	4	1	1	–	7 (63,6%)
Всего	1 (9,1%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)	4 (36,4%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)	11 (100%)

Таблица 2
Типы послеоперационного гнойного переднего медиастинита

Table 2
Types of postoperative anterior suppurative mediastinitis

Тип ПГПМ	Всего в когорте		Группа I		Группа II	
	N	%	n	%	n	%
II	15	14,9	1	9,1	14	15,6
IIIa	7	6,9	1	9,1	6	6,7
IIIb	28	27,7	3	27,3	25	27,8
IVa	19	18,8	2	18,2	17	18,9
IVb	23	22,8	3	27,3	20	22,2
V	9	8,9	1	9,1	8	8,9
Всего	101	100	11	100	90	100

и сочетанными вмешательствами (82,1%). Нами не выявлено достоверных различий между группами в зависимости от вида кардиохирургического вмешательства ($\chi^2=2,941$, $p=0,401$).

Как видно из табл. 4, среди всех исследуемых пациентов преобладали мужчины – 76,2%, в I группе – 81,8%, во II – 75,6% ($p=0,645$, $ОШ=0,687$). В I группе было 2 женщины (18,2%) и 9 мужчин (81,86%), во II – 68 мужчин (75,6%) и 22 женщины (24,4%). Статистически значимых отличий по полу между группами не было ($\chi^2=2,27$, $p=0,187$). Средний возраст в обеих группах значимо также не отличался ($67,5\pm 7,3$ и $63,6\pm 8,5$ года, $p=0,152$).

Нами не выявлено статистически значимых различий между группами по частоте встречаемости таких факторов риска, как СД ($p=0,871$), ХОБЛ ($p=0,165$), ОАЧНК ($p=0,089$) и курение ($p=0,241$).

ХБП достоверно ($p=0,005$) чаще была диагностирована у пациентов первой группы ($n=5$; 45,5%) по сравнению со II ($n=8$; 8,9%). ИМ в анамнезе отмечен у 8 (72,76%) пациентов I группы и у 48 (55,4%) пациентов II группы ($p=0,185$). Значение фракции

Таблица 3
Распределение пациентов по виду кардиохирургического вмешательства
Table 3
Distribution of patients by type of cardiac surgery

Вид оперативного вмешательства	Всего в когорте		I группа		II группа	
	n	%	n	%	n	%
Реваскуляризирующие операции на сердце (АКШ, МКШ), n (%)	57	56,4	5	45,45	52	57,8
Операции на клапанном аппарате сердца, n (%)	12	11,9	1	9,1	11	12,2
Сочетанные кардиохирургические операции, n (%)	26	25,7	5	45,45	21	23,3
Операции на грудной аорте, n (%)	6	5,9	–	–	6	6,7
Всего	101	100	11	100	90	100

Таблица 4
Гендерно-возрастные характеристики групп, частота коморбидности, интегральные показатели тяжести состояния пациентов
Table 4
Gender and age characteristics of the groups, frequency of comorbidity, and integral indicators of patient severity

Характеристика	Всего в когорте	Группа I	Группа II	p
Возраст, лет (M±SD)	64,0±8,45	67,45±7,23	63,58±8,53	0,152
Женский пол, n (%)	24 (23,8)	2 (18,2)	22 (24,4)	0,187
Мужской пол, n (%)	77 (76,2)	9 (81,8)	68 (75,6)	
Курение, n (%)	31 (30,7)	5 (45,5)	26 (28,9)	0,241
СД, n (%)	39 (38,6)	4 (36,4)	35 (38,9)	0,871
ХОБЛ, n (%)	37 (36,6)	6 (54,5)	32 (35,6)	0,165
ОАСНК, n (%)	49 (48,5)	8 (72,7)	41 (45,6)	0,089
ИМ в анамнезе, n (%)	56 (55,4)	8 (72,7)	48 (55,4)	0,185
ХБП, n (%)	16 (15,8)	6 (54,5)	10 (11,1)	0,005
ХСН				0,083
Класс по NYHA III, n (%)	77 (76,2)	6 (54,5)	71 (78,9)	
Класс по NYHA IV, n (%)	24 (23,8)	5 (45,5)	19 (21,1)	
ASA				0,031
III класс по ASA, n (%)	75 (74,3)	5 (45,5)	70 (77,8)	
IV класс по ASA, n (%)	26 (25,7)	6 (54,5)	20 (22,2)	
Риск летальности по шкале Euroscore II (M±SD), %	3,28±2,27	4,77±2,66	3,10±2,17	0,021
Количество баллов по шкале Charlson (M±SD)	3,85±1,56	5,64±1,57	3,63±1,42	<0,001
ИМТ кг/м ² (Me [Q25; Q75])	29 [26; 32]	30 [26; 32]	29 [26; 32]	0,756

выброса левого желудочка в I и II группах составило соответственно 58,1±6,9% и 58,0±7,0% (p=0,963). Среди умерших пациентов достоверно чаще, чем среди выживших, встречалась ХСН IV функционального класса (p=0,083). При оценке различий по шкале физического статуса ASA установлено, что во II группе реже устанавливался IV класс (22,2%), чем в I (54,5%) (p=0,031). Средние значения риска летальности по шкале Euroscore II и индекса коморбидности по Charlson в I группе (4,77±2,66% и 3,10±2,17%; p=0,021) достоверно превышали таковые во II (5,45±1,75 и 3,66±1,49; p<0,001). Значимых различий по ИМТ в сравниваемых группах не выявлено (p=0,756).



Таблица 5
Лабораторные показатели крови накануне резекционно-пластического вмешательства
Table 5
Laboratory blood parameters on the eve of resection and plastic surgery

Показатель	Всего в когорте	Группа I	Группа II	p
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	8,49±2,43	10,12±2,51	8,29±2,36	0,017
Общий белок, г/л	68,77±7,3	64,36±8,09	69,31±7,06	0,03
Креатинин, мкмоль/л	100,27±25,23	115±33,74	98,47±23,61	0,04
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	67,13±19,79	59,73±20,49	68,03±19,63	0,19
C-реактивный белок, мг/л	40,67±30,59	60,36±37	38,26±29,05	0,023

Как видно из табл. 5, накануне (2–24 часа) резекционно-пластического вмешательства у пациентов I группы, по сравнению со II, отмечался достоверно более высокий уровень лейкоцитов крови ($p=0,017$), C-реактивного белка ($p=0,023$), общего белка ($p=0,03$) и креатинина ($p=0,04$), при этом значимых различий уровня СКФ между группами нами не выявлено ($p=0,19$).

Исследование микрофлоры раны у всех пациентов производили при поступлении, в последующем – не реже 1 раза в 7 дней, а также не позднее 3–5 суток накануне вмешательства. При поступлении рост микроорганизмов был получен в 92 посевах (90,1%), посев не дал роста в 10 случаях (9,9%). Микробное обсеменение варьировало в пределах от 1×10^4 КОЕ/мл до 1×10^6 КОЕ/мл. Грамотрицательные возбудители составили 42,5%, грамположительные – 47,6% (табл. 6). Были выделены представители семейства Enterobacteriaceae (*Pr. mirabilis*, *Kl. pneumoniae*, *A. baumannii*) и семейства Pseudomonadaceae (*Ps. aeruginosa*); представители семейств Staphylococcaceae (*S. aureus*, *S. haemolyticus* и коагулазонегативные кокки). Доля штаммов *P. aeruginosa* составила 20,8% от всех выявленных микроорганизмов, *A. baumannii* – 10,9%, *Kl. pneumoniae* – 5,9%. Грамположительные кокки составили 43,5% от всех изолятов и были представлены *S. aureus*, *S. haemolyticus*, коагулазонегативными кокками. В процессе лечения отмечена смена микробного пейзажа и чувствительности бактерий к антибиотикам. Накануне оперативного вмешательства посев не дал роста в 8 (7,9%) случаях, а рост микроорганизмов был отмечен в 93 посевах (92,1%). Микробное обсеменение варьировало в пределах 1×10^3 КОЕ/мл – 1×10^6 КОЕ/мл. Грамотрицательные возбудители составили 77,2%, грамположительные – 14,9% (табл. 7). Были выделены представители семейства Enterobacteriaceae и семейства Pseudomonadaceae,

Таблица 6
Характер микрофлоры в ране при поступлении пациентов
Table 6
Microflora in the wound at the admission

	Всего в когорте		Группа I		Группа II		χ^2 p
	n	%	n	%	n	%	
Грам+	48	47,6	4	36,4	44	48,9	$\chi^2=2,145$ $p=0,343$
Грам–	43	42,5	7	63,6	36	40,0	
Без роста	10	9,9	–	–	10	11,1	
Всего	101	100	11	100	90	100	

Таблица 7
Характер микрофлоры в ране накануне вмешательства
Table 7
Microflora in the wound on the eve of surgery

	Всего в когорте		Группа I		Группа II		χ^2 P
	n	%	n	%	n	%	
Грам+	15	16,7	–	–	15	16,6	$\chi^2=3,508$ $p=0,174$
Грам–	78	87,7	9	81,8	69	76,7	
Без роста	8	8,9	2	18,1	6	6,7	
Всего	101	100	11	100	90	100	

Таблица 8
Объем резекции грудины
Table 8
Extent of sternal resection

Объем резекции	Всего в когорте		Группа I		Группа II		P
	n	%	n	%	n	%	
Субтотальная, n (%)	47	46,5	8	72,7	39	43,3	0,066
Парциальная, n (%)	54	53,5	3	27,3	51	56,7	
Всего, n (%)	101	100	11	100	90	100	

представители семейств Staphylococcaceae. Доля штаммов *Ps. aeruginosa* составила 47,5%, *A. baumannii* – 18,8%, *Kl. pneumoniae* – 6,9%. Грамположительные кокки составили 14,9% от всех изолятов и были представлены *S. aureus* и коагулазонегативными кокками.

Статистически значимых различий по характеру микрофлоры при поступлении и накануне вмешательства в сравниваемых группах не было установлено ($\chi^2=2,145$; $p=0,343$; $\chi^2=3,508$; $p=0,174$ соответственно).

Произведенные пациентам обеих групп оперативные вмешательства включали с учетом выраженности деструктивного поражения грудины различный по объему резекционный этап, характеристики которого представлены в табл. 8. Пластический этап у всех пациентов включал выполнение бипекторальной миопластики с использованием краниальных концов прямых мышц живота.

Нами не выявлено достоверных различий между группами в зависимости от объема резекционно-пластического этапа ($\chi^2=3,404$, $p=0,066$) и длительности оперативных вмешательств в I (384,6±62,7 мин.) и II (355,0±90,5 мин.) группах ($p=0,296$).

Проведение множественного логистического регрессионного анализа критериев со статистической значимостью $p<0,05$ позволило выявить значимые независимые переменные, влияющие на развитие неблагоприятного исхода у пациентов, радикально оперированных по поводу ПГПИМ (табл. 9): количество баллов по шкале Charlson, наличие ХБП и количество лейкоцитов в крови. При этом возраст, класс физического статуса по ASA, показатели шкалы Euroscore II, уровни креатинина и С-реактивного белка не вошли в финальное уравнение регрессии, несмотря на достоверную разницу, полученную в ходе однофакторного дисперсионного анализа.



Таблица 9

Независимые предикторы госпитальной летальности при хирургическом лечении ПГПМ

Table 9

Independent predictors of in-hospital mortality in surgical management of postoperative anterior suppurative mediastinitis

Предикторы	Коэффициент В	Статистика Вальда	P	ОШ Эксп(В)	95% ДИ для Эксп(В)
Количество лейкоцитов крови	-0,284	3,825	0,05	0,753	0,567-1,001
Количество баллов по шкале Charlson	-0,577	4,578	0,03	0,562	0,331-0,953
ХБП	-1,582	3,659	0,05	0,206	0,041-1,040

Несмотря на разработку и внедрение новых малоинвазивных методов лечения патологии сердца, срединная стернотомия продолжает оставаться основным операционным доступом в кардиохирургии. Наиболее опасным инфекционным осложнением трансстернальных вмешательств на сердце является ПГПМ, развитие которого существенно увеличивает летальность как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде. В настоящее время согласованные стандарты хирургического лечения ПГПМ не разработаны. Большинство авторов отмечают положительный эффект терапии отрицательным давлением с персонифицированным определением показаний для реостеосинтеза или резекции грудины с пластическим замещением дефекта грудной стенки васкуляризованными аутоканьями. Послеоперационная госпитальная летальность в нашем исследовании составила 10,9%, что соответствует данным других авторов, в которых она варьирует от 10 до 47% [8, 9]. Имеются сведения о более частом развитии стерномедиастинальных инфекционных осложнений у женщин [14]. Нами не установлено влияние пола пациентов на послеоперационную летальность, что согласуется с результатами исследований [8, 9].

Фоновые и значимые сопутствующие заболевания являются наиболее сильными предикторами послеоперационной летальности. Ряд исследований убедительно продемонстрировал, что высокие показатели коморбидности по шкале Charlson, равно как и высокий уровень по шкале физического статуса по классификации ASA, в качестве комплексной оценки коморбидности пациентов являются независимыми факторами риска послеоперационной госпитальной летальности, невзирая на их значительную субъективность [15]. Индекс коморбидности Charlson был первоначально разработан для предсказания долгосрочной летальности среди стационарных пациентов и лишь позднее был адаптирован для прогнозирования периоперационного риска. Шкала ASA основана на субъективном мнении врача относительно общего состояния здоровья пациента и не включает объективные хирургические риски [16, 17]. Результаты настоящего исследования не подтвердили возможной предиктивной роли показателя ASA, а высокие показатели индекса коморбидности Charlson, напротив, ассоциировались с летальным исходом.

Ранее в работах [18, 19] было установлено, что ХБП является независимым предиктором развития глубокой стернальной инфекции и медиастинита после кардиохирургических вмешательств и связанной с ними летальности. Наше исследование показало, что ХБП является независимым клинико-анамнестическим предиктором летального исхода у пациентов, радикально оперированных по поводу ПГПМ, что согласуется с результатами [9].

В работе Medalion В. и соавт. [20] утверждается, что ХОБЛ является независимым фактором, влияющим на летальность после радикальных операций при ПГПМ с использованием мышечных лоскутов. Другие исследователи отмечают роль в развитии неблагоприятных исходов СД, артериальной гипертензии и ХСН [19]. Результаты нашего исследования показали, что несмотря на сравнительно более высокую частоту встречаемости СД, ХОБЛ, мультифокального атеросклероза, IV функционального класса ХСН в I группе, каждое из этих патологических состояний не является фактором риска послеоперационной летальности, что подтвердилось при проведении однофакторного дисперсионного анализа. Вид проведенного кардиохирургического вмешательства и периоперационный риск летальности по шкале Euroscore, по нашим данным, не влиял на исход лечения медиастинита, что согласуется с данными других авторов [8, 9].

Влияние раневой микробной флоры на течение послеоперационного периода в ходе лечения медиастинита несомненно имеет важное значение, однако нами не выявлено связи между летальностью и характером микрофлоры, что сопоставимо с данными других исследователей [21].

Опубликованы исследования, указывающие, что лейкоцитоз на фоне клинической стабилизации пациентов является независимым предиктором периоперационной летальности при абдоминальных операциях [22], что согласуется с нашими результатами. Однако отсутствие корреляции с другими лабораторными предикторами воспаления требует углубленного изучения роли лейкоцитоза в развитии госпитальной летальности с учетом его индивидуальной выраженности.

Следует отметить, что проведенное нами исследование имеет ряд ограничений, включая ретроспективный дизайн и оценку ограниченного количества параметров. Уровень послеоперационной летальности (10,9%) может быть обусловлен тем, что в РЦТХ госпитализируются пациенты с ПГПМ из всех регионов страны, но в первую очередь из кардиохирургических стационаров г. Минска, где концентрируются пациенты с наиболее тяжелой хирургической патологией сердца.

■ ВЫВОДЫ

1. Этапная стратегия лечения ПГПМ, включающая технологию ведения раны с использованием локального отрицательного давления и резекционно-пластическое вмешательство с использованием лоскутов больших грудных мышц, была эффективна у 89,1% пациентов.
2. В проведенном исследовании риск послеоперационной летальности у пациентов, радикально оперированных по поводу ПГПМ после кардиохирургических вмешательств, достоверно ассоциировался с высоким уровнем индекса коморбидности Charlson, наличием ХБП и сохраняющимся лейкоцитозом накануне оперативного вмешательства.
3. Выявление предикторов неблагоприятного исхода оперативного вмешательства по поводу ПГПМ может способствовать стратификации его риска, оптимизации предоперационной подготовки с объективным персонифицированным обоснованием сроков и объема резекционно-пластического вмешательства.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Phoon P.H.Y., Hwang N.C. Deep Sternal Wound Infection: Diagnosis, Treatment and Prevention. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. Published online September 2019; S1053077019309802. doi: 10.1053/j.jvca.2019.09.019
2. Hever P, Singh P, Eiben I, Eiben P, Nikkhah D. The management of deep sternal wound infection: Literature review and reconstructive algorithm. *JPRAS Open*. 2021;28:77–89. doi: 10.1016/j.jptra.2021.02.007
3. Kaspersen A.E., Nielsen S.J., Orrason A.W. Short- and long-term mortality after deep sternal wound infection following cardiac surgery: experiences from SWEDEHEART. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2021;(ezab080). doi: 10.1093/ejcts/ezab080
4. Lonie S., Hallam J., Yui M. Changes in the management of deep sternal wound infections: a 12-year review. *ANZ J Surg*. 2015;85(11):878–881. doi: 10.1111/ans.13279
5. Kaul P. Sternal reconstruction after post-sternotomy mediastinitis. *J Cardiothorac Surg*. 2017;12. doi: 10.1186/s13019-017-0656-7
6. Van Wingerden J.J., Lapid O., Boonstra P.W., de Mol B.A.J.M. Muscle flaps or omental flap in the management of deep sternal wound infection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;13(2):179–187. doi: 10.1510/icvts.2011.270652
7. Abboud C.S., Wey S.B., Baltar V.T. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2004;77(2):676–683. doi: 10.1016/S0003-4975(03)01523-6
8. Patel N.V., Woznick A.R., Welsh K.S., Bendick P.J., Boura J.A., Mucci S.J. Predictors of mortality after muscle flap advancement for deep sternal wound infections. *Plast Reconstr Surg*. 2009;123(1):132–138. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181904b56
9. Piwnica-Worms W., Azoury S.C., Kozak G. Flap reconstruction for deep sternal wound infections: factors influencing morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg*. 2020;109(5):1584–1590. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.12.014
10. Van Wingerden J.J., Maas M., Braam R.L., de Mol B.A. Diagnosing poststernotomy mediastinitis in the ED. *Am J Emerg Med*. 2016;34(3):618–622. doi: 10.1016/j.ajem.2015.12.048
11. WHO Expert Committee. *Physical status: the use of and interpretation of anthropometry, report of a WHO expert committee*. World Health Organization. 1993. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37003>
12. Stevens P.E., Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825–830. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007
13. Levey A.S., Stevens L.A. Estimating GFR Using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Creatinine Equation: More Accurate GFR Estimates, Lower CKD Prevalence Estimates, and Better Risk Predictions. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(4):622–627. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.02.337
14. Copeland M., Senkowski C., Ulcickas M., Mendelson M., Griep R.B. Breast size as a risk factor for sternal wound complications following cardiac surgery. *Arch Surg*. 1994;129(7):757–759. doi: 10.1001/archsurg.1994.01420310089016
15. Kivrak S., Haller G. Scores for preoperative risk evaluation of postoperative mortality. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2021;35(1):115–134. doi: 10.1016/j.bpa.2020.12.005
16. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–383. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
17. Koo C.Y., Hyder J.A., Wanderer J.P., Eikermann M., Ramachandran S.K. A meta-analysis of the predictive accuracy of postoperative mortality using the American Society of Anesthesiologists' physical status classification system. *World J Surg*. 2015;39(1):88–103. doi: 10.1007/s00268-014-2783-9
18. Ahumada L.A., de la Torre J.J., Ray P.D. Comorbidity trends in patients requiring sternectomy and reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2005;54(3):264–268; discussion 267.
19. Zahiri H.R., Lumpkins K., Kelishadi S.S. Significant predictors of complications after sternal wound reconstruction: a 21-year experience. *Ann Plast Surg*. 2012;69(4):439–441. doi: 10.1097/SAP.0b013e318231d1ef
20. Medalion B., Katz M.G., Cohen A.J., Hauptman E., Sasson L., Schachner A. Long-term beneficial effect of coronary artery bypass grafting in patients with COPD. *Chest*. 2004;125(1):56–62. doi: 10.1378/chest.125.1.56
21. Spartalis E., Markakis C., Moris D. Results of the modified bi-pectoral muscle flap procedure for post-sternotomy deep wound infection. *Surg Today*. 2016;46(4):460–465. doi: 10.1007/s00595-015-1192-5
22. Duron J.J., Duron E., Dugue T. Risk factors for mortality in major digestive surgery in the elderly: a multicenter prospective study. *Ann Surg*. 2011;254(2):375–382. doi: 10.1097/SLA.0b013e318226a959



Бут-Гусаим Г.В.✉, Воробей А.В., Давидовский И.А.
Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

Практическая анатомия чревного ствола и его коллатерального кровообращения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн, литературный обзор, обработка материала, написание текста, редактирование – Бут-Гусаим Г.В.; концепция и дизайн, редактирование – Воробей А.В., Давидовский И.А.

Подана: 01.07.2022

Принята: 05.09.2022

Контакты: dr.buthusaim@gmail.com

Резюме

Чревный ствол является одной из 3 ветвей брюшной аорты, обеспечивающих кровоснабжение органов пищеварения. Анатомия чревного ствола и его ветвей крайне вариативна, а особенности мезентериального коллатерального кровообращения позволяют компенсировать кровоток в случае его окклюзии. Учитывая вариантность анатомии, при планировании сосудистой реконструкции или резекционного хирургического вмешательства на верхнем этаже брюшной полости для обеспечения их безопасности и эффективности необходимо выполнить полноценную визуализацию сосудистой системы пищеварительного тракта. Знание анатомии позволит правильно интерпретировать полученные результаты предоперационного исследования и снизить риск ятрогенной сосудистой травмы. В настоящей статье приведены систематизированные литературные данные о практической анатомии чревного ствола и коллатеральном кровообращении его ветвей, а также клинические примеры вариантной анатомии и компенсации кровоснабжения органов при поражении чревного ствола.

Ключевые слова: чревный ствол, сосудистая анатомия, локальное кровообращение, коллатерали, парапанкреатические аркады

Hleb V. But-Husaim✉, Alexander V. Varabei, Ignatij A. Davidovskiy
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Practical Anatomy of Celiac Artery and Its Collateral Circulation

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design, literature review, material processing, text writing, editing – Hleb V. But-Husaim; concept and design, editing – Alexander V. Varabei, Ignatij A. Davidovskiy.

Submitted: 01.07.2022

Accepted: 05.09.2022

Contacts: dr.buthusaim@gmail.com

Abstract

The celiac artery is an abdominal aortic branch providing blood supply to the digestive system. The anatomy of celiac artery and its branches is extremely variable; the features of that collateral circulation allow compensating blood flow when the trunk is occluded. Since that it is necessary to complete the comprehensive visualization of digestive tract vessels during planning of vascular reconstruction or resection surgery on the upper abdomen in order to provide its safety and efficiency. Knowledge of anatomy allows interpreting the preoperative study results in the proper way and decreasing the risk of iatrogenic vascular trauma. Systematic data on the practical anatomy of celiac artery and its branches collateral circulation is presented in this article and clinical examples of the variant anatomy and compensation of blood supply to organs when trunk is affected as well.

Keywords: celiac artery, vascular anatomy, local blood circulation, collaterals, peripancreatic arcades

■ ВВЕДЕНИЕ

Чревный ствол (ЧС) наравне с верхней и нижней брыжеечными артериями (ВБА, НБА) включен в общую группу мезентериальных артерий (МА) на основании особенностей онтогенеза и относительно общего бассейна кровоснабжения за счет коллатеральных путей кровотока [1–5]. Более строгое разделение на различные бассейны кровоснабжения (ЧС – печень, селезенка, поджелудочная железа, желудок, луковица и нисходящая часть двенадцатиперстной кишки; ВБА – часть двенадцатиперстной кишки, тонкая кишка и часть толстой кишки до 2/3 поперечно-ободочной кишки; НБА – дистальные отделы ободочной кишки и частично прямая кишка) не в полной мере корректно, так как 3 магистральные МА образуют широкую и в определенной мере динамичную коллатеральную систему [4–14].

В зависимости от этиологического фактора и локализации поражения, заболевания МА могут приводить: к мезентериальной ишемии с последующими морфологическими и функциональными нарушениями органов пищеварения; синдрому обкрадывания других органов или образованию аневризм МА и их ветвей с риском развития кровотечения вследствие патологического изменения локального кровотока. При наличии внесосудистого фактора как основного высока вероятность развития

компрессионных абдоминальных сосудистых синдромов с прямым механическим воздействием на МА и окружающие их структуры с формированием соответствующей клинической картины [3, 5, 8, 15–20]. Нормальной, но вариантной анатомии и измененному при патологических процессах коллатеральному кровообращению зачастую не уделяется должного внимания в хирургической практике, что приводит к недостаточной оценке локального кровотока и значительному увеличению риска развития ряда осложнений (локальная ишемия и несостоятельность анастомозов, ятрогенное повреждение сосудистых структур) или выбору изначально избыточно широкого доступа к зоне операции и дополнительной диссекции тканей во время ее проведения [2, 4, 21–27]. Поэтому одним из ключевых шагов на этапе планирования хирургического лечения поражений МА является максимально детальная визуализация сосудов и экстравазальных тканей зоны оперативного вмешательства с прецизионной оценкой вариантной анатомии, коллатералей и наличия их поражения. По мнению ряда авторов, предоперационная мультиспиральная компьютерная ангиография с контрастным усилением и 3D-реконструкцией (МСКТ-А) должна не только быть медицинским стандартом при реконструкции проксимальных сегментов МА, но и для повышения уровня безопасности выполняться при любых больших операциях на органах верхнего этажа брюшной полости [2–4, 11, 20, 24, 28]. Следовательно, для правильной интерпретации результатов исследования необходимо помнить о вариантных нормах. Среди МА наиболее вариативными в своей анатомии и наименее однозначными в патофизиологии при окклюзионно-стенотическом поражении являются ЧС и его ветви [2, 4, 11, 24, 29].

■ ЧРЕВНЫЙ СТВОЛ

Уровень отхождения и расположение ЧС по отношению к позвоночнику и окружающим тканям, его архитектоника зависят от варианта телосложения, а также от варианта развития МА в эмбриональном периоде [4, 30, 32, 34]. Наиболее часто ЧС отходит почти под прямым углом ($\leq 90^\circ$) от передней поверхности брюшной аорты (БрАо) несколько слева, на уровне межпозвоночного диска между Th₁₂ и L₁ позвонками или на уровне верхней трети L₁ поясничного позвонка. Устье ЧС может также отходить в области аортального отверстия диафрагмы от самой дистальной порции грудной аорты, на уровне диафрагмы или от проксимальной части брюшной аорты, в диапазоне от верхнего края Th₁₁ грудного до L₂ поясничного позвонков. В наиболее типичном случае дистальнее устья чревный ствол располагается экстраперитонеально под хвостатой долей печени и над верхним краем поджелудочной железы, сопровождается нервными структурами чревного сплетения почти на всем протяжении. ЧС является короткой – от 2 до 50 мм (в среднем $(18,3 \pm 6,5)$ мм), но широкой артерией – от 3 до 13 мм (в среднем $(7,4 \pm 1,2)$ мм). Иногда ход ЧС может быть практически параллельным ($\geq 1^\circ$) аорте на протяжении до 20 мм или иметь другие варианты особенности [4, 6, 23, 29–34].

Одним из первых, кто описал вариантную анатомию ЧС и теоретически предположил практическое значение анастомоза между верхней и нижней брыжеечными артериями, был швейцарский анатом и физиолог Albrecht von Haller (1708–1777). В своих работах он подробно описал анатомию ЧС и его возможные анатомические варианты, предложил типичный вариант ветвления ЧС на 3 артерии: общую печеночную (ОПЧА), левую желудочную (ЛЖА) и селезеночную (СА) (рис. 1, 2). В последующем

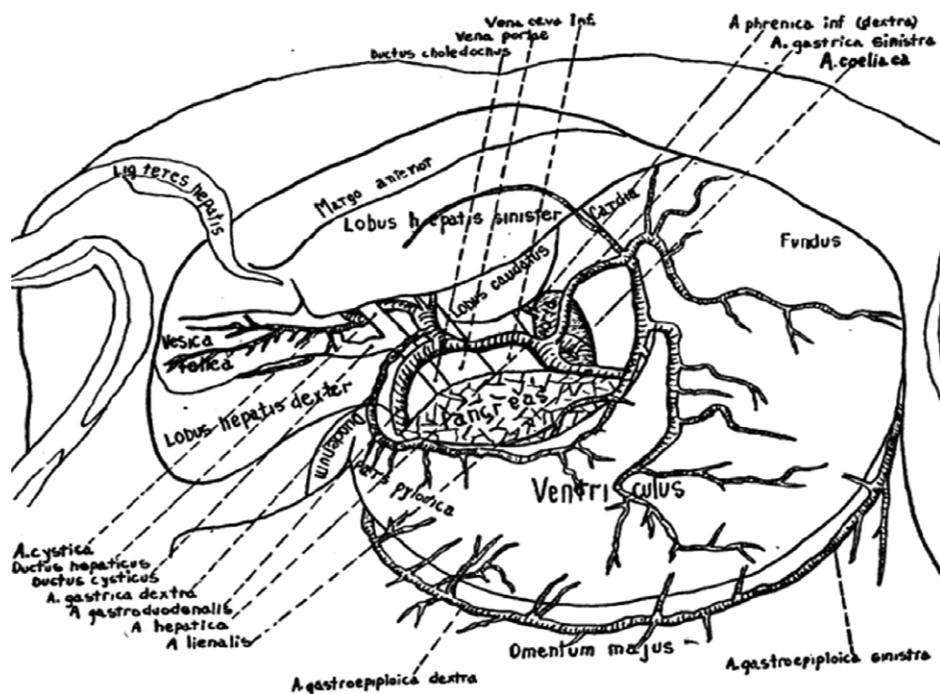


Рис. 1. Классическое расположение ветвей чревного ствола [30]
Fig. 1. Celiac artery branches classic arrangement [30]

Lipshutz, Adachi, Michels, Babu и др. описали иные патоморфологические классификации ветвления ЧС, где были представлены от 6 до 16 анатомических вариантов. В 2010 г. Soon-Young Song и в 2019 г. Н.А. Коваленко предложили классификации, где были определены 4 основных и в сумме 15 типовых вариантов анатомии ЧС и его ветвей, а также описаны анатомические варианты нижних диафрагмальных артерий (НДА), печеночных артерий и aberrантных артерий печени, поджелудочных артерий, gastродуоденальной артерии (ГДА), более редкие варианты пентафуркации (ЛЖА, ОПЧА, СА, ВБА, НБА) и даже гексафуркация ЧС [4, 30, 35–39]. В литературе представлены работы, где с частотой 0,4–11% встречается вариант целиако-мезентериального ствола, когда ЧС и ВБА имеют общее отхождение от аорты, и до 1% случаев, где ЧС отсутствует и каждая его ветвь отходит от БрАо самостоятельно [1, 2, 4, 21, 24, 25, 27, 30, 33, 35].

В настоящее время, учитывая значительное разнообразие вариантной анатомии, аномалий развитий ЧС и его ветвей, большое количество зачастую громоздких анатомических классификаций, в практической хирургии за основу взят типичный вариант – треножник Галлера (Haller's tripod, tripus Halleri), который встречается в 60–94,2% случаев (рис. 2). Выделены 2 формы классической трифуркации ЧС. Одновременное отхождение всех 3 артерий – истинный треножник Галлера – после отхождения от БрАо ЧС направляется вперед к верхнему краю поджелудочной железы,

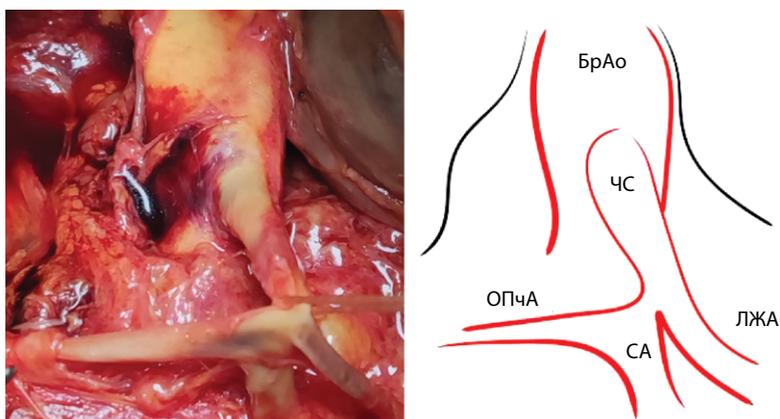
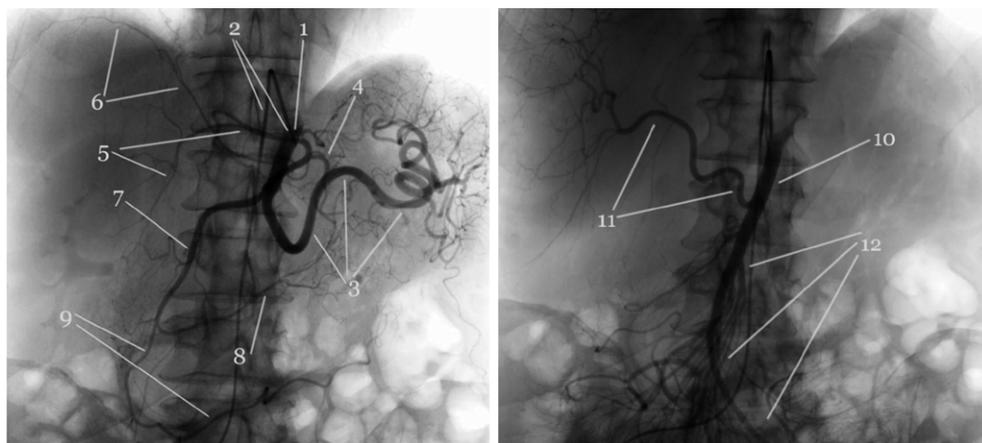


Рис. 2. Истинный треножник Галлера
Fig. 2. True Haller's tripod

где несколько отклоняется вправо и делится одномоментно на ОПЧА (сосуд примерно равного диаметра), СА и мелкокалиберную ЛЖА в любой последовательности. Ложный треножник – деление ЧС на 2 ветви (обычно СА, ОПЧА), в то время как третья ветвь (преимущественно ЛЖА) берет свое начало от ЧС несколько проксимальнее



А

В

Рис. 3. Вариантная анатомия печеночных артерий у пациента без поражения мезентериальных артерий (селективная ангиография ЧС (А) и ВБА (В)): 1 – устье ЧС; 2 – диагностический катетер в БрАо и устье ЧС; 3 – СА; 4 – ЛЖА; 5 – aberrантная печеночная артерия; 6 – правая НДА; 7 – ГДА; 8 – правая желудочная артерия; 9 – панкреато-дуоденальные артерии; 10 – ВБА; 11 – печеночная артерия; 12 – кишечные ветви ВБА

Fig. 3. Variant anatomy of hepatic arteries (HA) in patient with intact mesenteric arteries (celiac artery – CA (A) and superior mesenteric artery – SMA selective angiography (B)): 1 – CA origin; 2 – diagnostic catheter in aorta and CA origin; 3 – splenic artery; 4 – left gastric artery; 5 – aberrant HA; 6 – right inferior diaphragmatic artery; 7 – gastro-duodenal artery; 8 – right gastric artery; 9 – pancreato-duodenal arteries; 10 – superior mesenteric artery (SMA); 11 – hepatic artery; 12 – intestinal branches of SMA

[2, 6, 27, 30, 32, 33, 35, 38, 39]. ОПЧА далее находится в печеночно-двенадцатиперстной связке, отдает книзу ГДА, затем в виде собственно печеночной артерии направляется к печени, проходя кпереди от воротной вены. СА, сопровождаясь одноименной веной, располагается вдоль поджелудочной железы до ворот селезенки. Обычно СА имеет извитой тип, в 27–30% случаев формирует петли (Weizer loops). Ветвями СА перед разделением на терминальные селезеночные артерии являются панкреатические и короткие желудочные артерии, левая желудочно-сальниковая артерия. В 39,7% случаев от ЧС начинаются НДА, в других случаях непосредственно от аорты – 38,6%, почечных артерий – 15,4%, ЛЖА – 3,7% и ОПЧА – 2,6% [2, 4, 6, 23, 40].

Несмотря на значительное количество вариантов развития ЧС, его положения, длины и диаметра, каждый из них должен рассматриваться как норма и результат особенностей эмбрионального развития и не быть неожиданным для хирурга (рис. 3) [1, 11, 21, 27, 37, 41].

Первым эмбриологическую теорию вариантной анатомии ЧС в начале прошлого века предложил Julius Tandler. При дальнейшем изучении было определено, что при развитии мезентериальной системы эмбриона, которая представлена вентральными сегментными артериями (Vitelline arteries), после регрессии вентрального продольного анастомоза возникают последовательно ЧС и дистальнее от него ВБА (рис. 4) [1, 25, 37, 41].

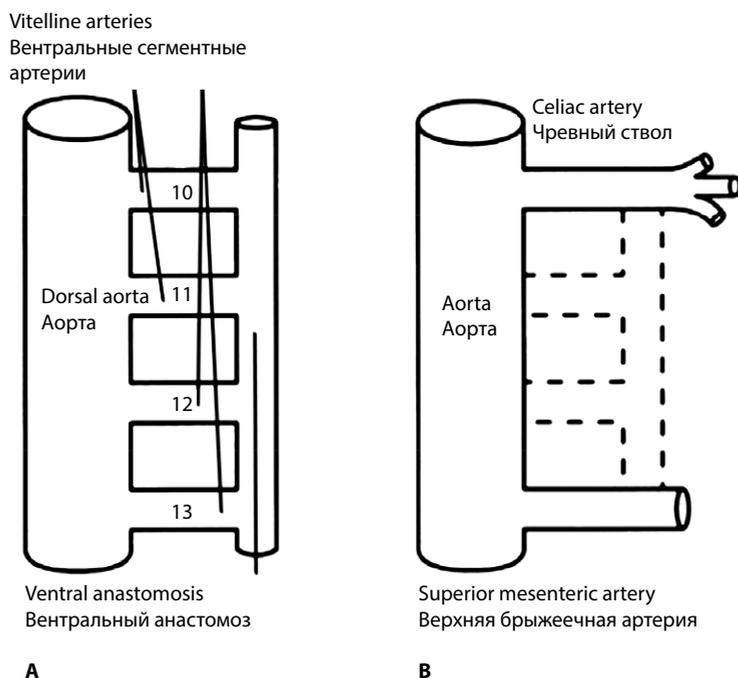


Рис. 4. Эмбриональное развитие чревного ствола (схема) [1]: А – плод (4–7 недель); В – взрослый
Fig. 4. Embryologic development of celiac artery (scheme) [1]: А – fetus (4–7 weeks), В – adult

■ КОЛЛАТЕРАЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ ЧРЕВНОГО СТВОЛА

Из-за постоянного движения органов-мишеней и окружающих тканей, объема необходимой крови, который изменяется на фоне активности, движения, покоя и после приема пищи, трехуровневая мезентериальная артериальная система имеет развитую сеть коллатералей или дублирующих анастомозов с другими висцеральными и не висцеральными артериями различных групп, которые в случае поражения прямого артериального кровоснабжения могут обеспечить коллатеральный приток крови [3–11, 13, 14]. При поражении ЧС наибольшее значение имеет сформированная при развитии поджелудочной железы из различных эмбриональных закладок замкнутая коллатеральная сеть, которая в дальнейшем обеспечивает компенсаторные возможности не только самой железы, но и коллатерального кровообращения ветвей ЧС. Для аналогии можно привести наличие таких замкнутых систем организма, как артериальный круг головного мозга (circulus cerebri Willis), сосудистое кольцо коронарных артерий, замкнутые ладонные и подошвенные дуги. Панкреато-дуоденальные аркады – самые частые из всех видов коллатералей при окклюзионно-стенотических поражениях ЧС независимо от патологического фактора и встречаются в 51,9–100% случаев. При более тяжелом мультифокальном поражении (ЧС и ВБА) до 83% встречаются развитые артериальные дуги между ВБА и НБА и менее часто обнаруживаются иные макроскопические коллатерали МА (табл. 1, рис. 5, 6) [2, 4,

Таблица 1
Макроскопические коллатерали мезентериальных артерий [2, 5, 10, 11, 13, 15, 16, 35, 42, 44, 46, 47]
Table 1
Mesenteric arteries macroscopic collaterals [2, 5, 10, 11, 13, 15, 16, 35, 42, 44, 46, 47]

Название	Анастомоз	Путь формирования кровотока
Препанкреатическая аркада Kirk и средняя панкреато-дуоденальная аркада Bertelli	ЧС – ЧС – ВБА	Большая панкреатическая артерия (arteria Halleri), дорсальная панкреатическая артерия (ветви СА) через горизонтальную ветвь с верхней ПДА (ГДА от ОПЧА) и вертикальную ветвь с нижней ПДА (ВБА)
Дуга Buhler	Вертикальный прямой анастомоз между ОПЧА или СА (ЧС) и ВБА (непостоянно)	
Передняя и задняя аркады Rio Branco	ЧС – ВБА	Верхние передняя и задняя ПДА (ветви ГДА от ОПЧА) с нижними ПДА (ветвь ВБА)
Артериальные дуги желудка и дуга Баркова (артерии большого сальника)	ЧС – ЧС – ВБА	Аркада малого сальника через ПЖА и ЛЖА. Гастро-селезеночный круг (ЛЖА и подслизистая сеть желудка с короткими артериями желудка). Аркада Hyrtl (желудочно-сальниковые артерии)
Нижние диафрагмальные артерии, внутри- и экстрагепатические коллатерали, другие артерии поджелудочной железы		
Краевые (маргинальные) аркады Drummond, дуга Riolan, извитая артерия Moskowitz	ВБА – НБА	Объединение правой, средней, левой ободочных и сигмовидных артерий
Средняя интра-мезентериальная аркада Villemain, анастомозы Williams и Klop	Прямые вертикальные анастомозы между ВБА к НБА или толстокишечным артериям	
Прямокишечные анастомозы	Верхняя прямокишечная артерия (НБА), средние (внутренняя подвздошная артерия) и нижние прямокишечные артерии (внутренняя половая артерия)	

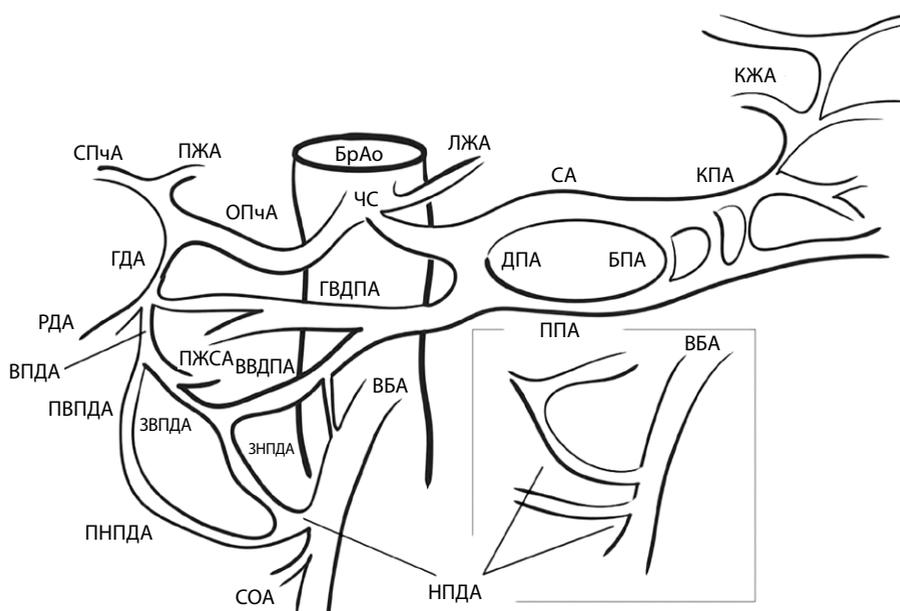


Рис. 5. Макроскопические парапанкреатические и панкреато-дуоденальные коллатерали между чревным стволом и верхней брыжеечной артерией [12, 15, 24, 48]: ПЖА – правая желудочная артерия; СПЧА – собственно печеночная артерия; РДА – ретродуоденальные артерии; ВПДА – верхняя панкреато-дуоденальная артерия; ПЖСА – правая желудочно-сальниковая артерия; ПВПДА – передняя верхняя панкреато-дуоденальная артерия; ЗВПДА – задняя верхняя панкреато-дуоденальная артерия; ПНПДА – передняя нижняя панкреато-дуоденальная артерия; ЗНПДА – задняя нижняя панкреато-дуоденальная артерия; НПДА – нижняя панкреато-дуоденальная артерия (в 40% случаев – 2 артерии); КПА – каудальные панкреатические артерии; КЖА – короткие желудочные артерии; БПА – большая панкреатическая артерия; ППА – поперечные панкреатические артерии (чаще 2); ДПА – дорсальная панкреатическая артерия; ГВДПА – горизонтальная ветвь дорсальной панкреатической артерии; ВВДПА – вертикальная ветвь дорсальной панкреатической артерии; СОА – средняя ободочная артерия

Fig. 5. Macroscopic peripancreatic and pancreatoduodenal collaterals between celiac and superior mesenteric arteries [12, 15, 24, 48]: ПЖА – right gastric artery; СПЧА – hepatic artery propria; РДА – retro duodenal artery; ВПДА – superior pancreaticoduodenal artery; ПЖСА – right gastroepiploic artery; ПВПДА – superior anterior pancreatoduodenal artery; ЗВПДА – superior posterior pancreatoduodenal artery; ПНПДА – inferior anterior pancreatoduodenal artery; ЗНПДА – inferior posterior pancreatoduodenal artery; НПДА – inferior pancreaticoduodenal artery (two arteries in 40% cases); КПА – pancreatic tail arteries; КЖА – short gastric arteries; БПА – great pancreatic artery; ППА – transvers pancreatic arteries (often 2); ДПА – dorsal pancreatic artery; ГВДПА – horizontal branch of dorsal pancreatic artery; ВВДПА – vertical branch of dorsal pancreatic artery; СОА – middle colic artery

16, 42–46]. Также может сохраняться целиако-мезентериальный маршрут (анастомоз Tandler) – прямой анастомоз между ЧС и ВБА, который представляет собой не до конца редуцированный эмбриологический продольный вентральный анастомоз, а также анастомозы между aberrantными артериями ветвей ЧС [2, 4, 11, 30, 41, 47].

Наличие и степень развития системы коллатералей необходимо учитывать для оценки кровоснабжения органов пищеварительного тракта при гемодинамически значимом стенозе или окклюзии ЧС [2–4, 10, 21–28]. Kulenovic и соавт. выполнили

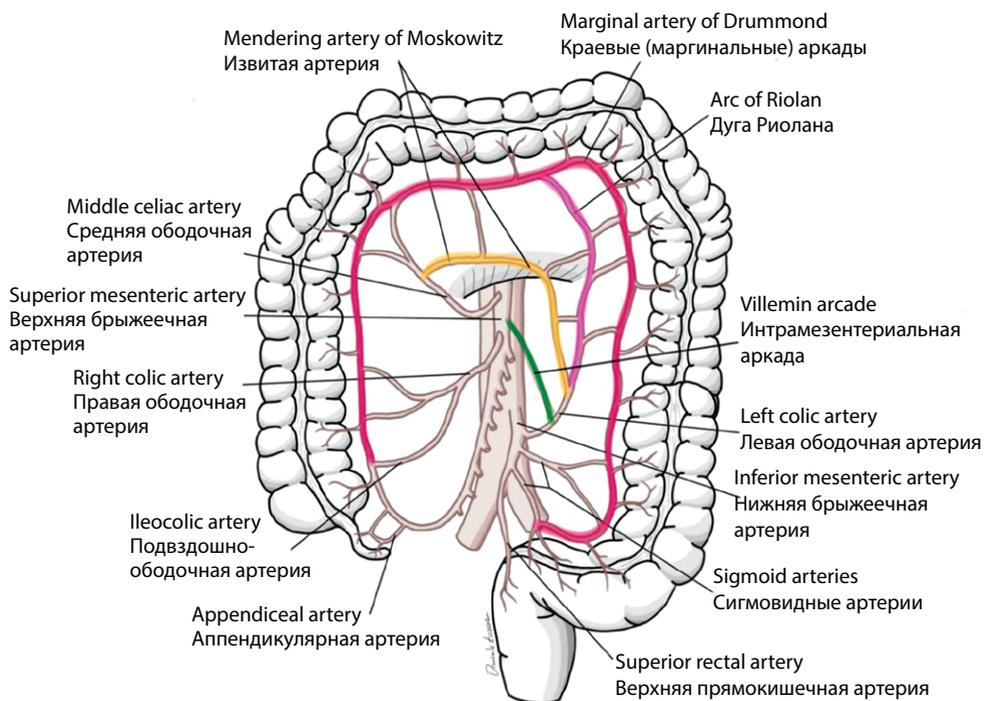


Рис. 6. Макроскопические мезентеральные аркады (схема)
Fig. 6. Macroscopic mesenteric arcades (scheme)

Таблица 2
Метод обнаружения макроскопических коллатералей чревного ствола и верхней брыжеечной артерии при их стенозе [44]
Table 2
Detection method of macroscopic collaterals between celiac and superior mesenteric arteries in case of their stenosis [44]

Группы поражения ЧС и ВБА	Частота обнаружения коллатералей	Метод обнаружения коллатералей
Без стенозов ЧС и ВБА	2%	Только селективная Р-ЦСА (100%)
Стеноз ЧС или ВБА <70%	20%	Селективная Р-ЦСА – 85%. Нет значимых изменений по УЗДАС
Стеноз ЧС >70% с или без стеноза ВБА <70%	53%	Неселективная Р-ЦСА – 46%. Значимые изменения скоростных показателей при УЗДАС в ЧС и ВБА
Стеноз ВБА >70% без значимого стеноза ЧС	50%	Неселективная Р-ЦСА – 80%. Значимые изменения скоростных показателей при УЗДАС в ВБА и ЧС
Стеноз ЧС >70% и стеноз ВБА >70%	86%	Неселективная Р-ЦСА – 83%. Значимые изменения скоростных показателей при УЗДАС в ВБА и ЧС

и проанализировали 39 биселективных симультанных ангиографий ЧС и ВБА, и в 100% случаев были обнаружены панкреатические аркады на всех уровнях. В 2014 г. van Petersen и соавт. оценили развитие коллатерального кровообращения при поражении МА. 228 пациентов были обследованы мультидисциплинарной командой с выполнением ультразвукового дуплексного ангиосканирования (УЗДАС), неселективной и селективной прямой рентгенконтрастной цифровой субтракционной ангиографии (Р-ЦСА) ЧС и ВБА (вывод авторов о зависимости степени развития коллатералей от степени поражения МА изображен в виде табл. 2) [43, 44].

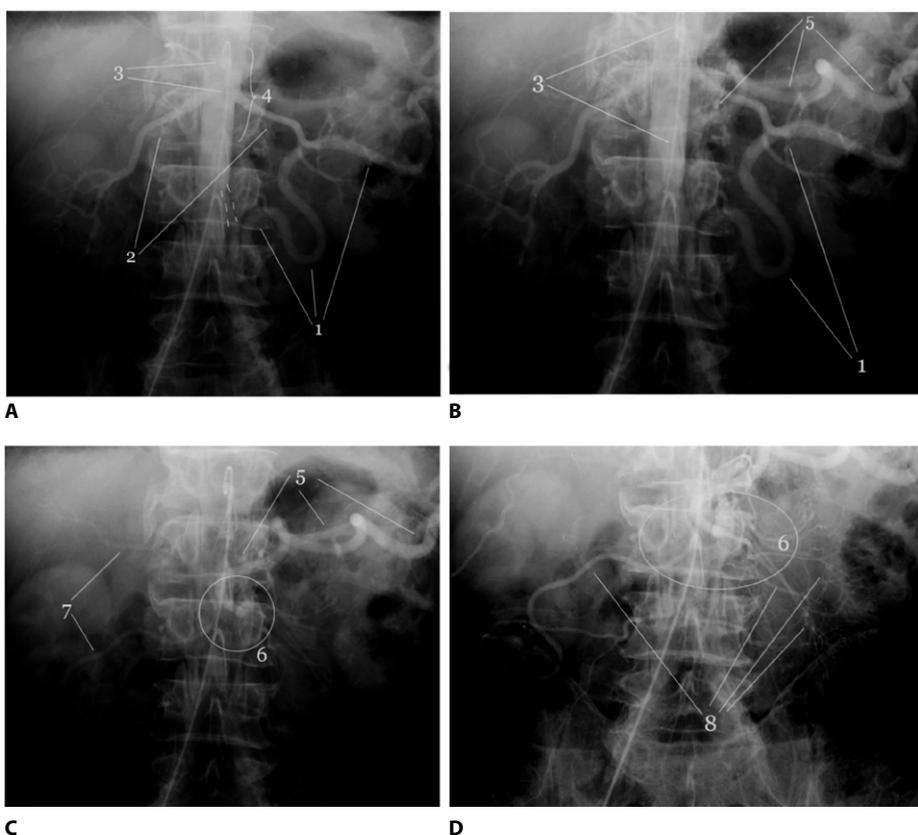


Рис. 7. Макроскопические мезентеральные аркады у пациента с окклюзией ЧС и устья ВБА без клинических абдоминальных симптомов (неселективная ангиография МА, компенсация мезентериального кровотока через коллатерали НБА): 1 – гипертрофированная НБА, пунктиром указано устье (А); 2 – почечные артерии; 3 – диагностический катетер в БрАо; 4 – зона предполагаемого нахождения устья ЧС и ВБА; 5 – толстокишечные аркады, заполненные через НБА; 6 – сегмент ВБА в точке ретроградного заполнения; 7 – печеночная и илеоцекальная ветви ВБА; 8 – кишечные ветви ВБА и НБА

Fig. 7. Macroscopic mesenteric arcades in patient with celiac artery (CA) and origin of superior mesenteric artery (SMA) occlusion without any abdominal complaints (mesenteric arteries non-selective digital angiography, blood flow is compensated through inferior mesenteric artery, IMA):

1 – hypertrophic IMA, origin is pointed with dotted line (A); 2 – kidneys arteries; 3 – diagnostic catheter in aorta; 4 – suggested zone of CA and SMA origins; 5 – colic arcade filled through IMA; 6 – SMA segment with retrograde filling; 7 – hepatic and ileocolic branches of SMA; 8 – intestinal branches of SMA and IMA

Вышеуказанные макроскопические анастомозы между МА способны обеспечить значительную толерантность к ишемии в случае обструкции проксимального сегмента ЧС (в том числе ятрогенной) (рис. 7). Считается, что даже 1 из 3 мезентериальных сосудов может обеспечить адекватное кровоснабжение органов-мишеней при работоспособности данных анастомозов [3, 5, 6, 8–11, 14].

На микроскопическом уровне капиллярная сеть подслизистого слоя обеспечивает кровоснабжение ворсинок и микроворсинок. Было продемонстрировано, что тонкая кишка выдерживает до 75% снижения кровотока в течение 12 ч без значительного повреждения. Данная сеть капилляров также включает анастомозы в основании ворсинок, которые позволяют перенаправить поток крови в коллатеральные пути, что, несмотря на возможную ишемию или ограниченный некроз слизистого слоя, позволит сохранить кровоснабжение других отделов [7, 10, 11, 49, 50].

■ ВЫВОДЫ

1. Каждый вариант развития ЧС, его положение, длина и диаметр должны рассматриваться как норма и результат особенностей эмбрионального развития и не быть неожиданными.
2. Макроскопические коллатерали и микроскопические анастомозы МА способны обеспечить значительную толерантность к ишемии в случае обструкции проксимального сегмента ЧС. Даже 1 из 3 мезентериальных сосудов может обеспечить адекватное кровоснабжение органов пищеварения при наличии данных анастомозов.
3. Одним из важных шагов на этапе планирования сосудистой реконструкции при окклюзионно-стенотических поражениях или больших операций на органах брюшной полости является максимально детальная визуализация сосудов и экстравазальных тканей зоны оперативного вмешательства с прецизионной оценкой вариантной анатомии МА и их ветвей.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ailawadi G., Cowles R.A., Stanley J.C. Common celiacomesenteric trunk: aneurysmal and occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2004;40(5):1040–1043. doi: 10.1016/j.jvs.2004.08.028
2. Starostina N.S. *MSCT angiography to detect aberrant arteries and collaterals of the celiac-mesenteric basin before and after pancreatic surgery with resection of the main arteries without their reconstruction* (PhD Thesis). Moscow. 2015; 131 p. (in Russian)
3. Björck M., Koelemay M., Acosta S. Editor's choice – management of the diseases of mesenteric arteries and veins: clinical practice guidelines of the European Society of Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;53(4):460–510. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.01.010
4. Kovalenko N.A. *Variant anatomy of the branches of the celiac trunk, roots and tributaries of the portal vein and its applied significance in surgery of the gastrosplenopancreatoduodenal zone* (PhD Thesis). Sankt-Peterburg. 2019; 172 p. (in Russian)
5. Terlouw L.G., Moelker A., Abrahamson J. European guidelines on chronic mesenteric ischaemia – joint United European Gastroenterology, European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, Netherlands Association of Hepatogastroenterologists, Hellenic Society of Gastroenterology, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, and Dutch Mesenteric Ischemia Study group clinical guidelines on the diagnosis and treatment of patients with chronic mesenteric ischaemia. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(4):371–395. doi: 10.1177/2050640620916681
6. Bisenkov N.P., Dyskin E.A., Zabrodskaya V.F., Maksimenkov A.N. red. *Surgical anatomy of the abdomen*. Leningrad: Medicina, Leningr. otd-nie. 1972; 688 p. (in Russian)
7. Patel A., Kaley R.N., Sammartano R.J. Pathophysiology of mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am.* 1992;72(1):31–41. doi: 10.1016/s0039-6109(16)45626-4
8. Abakumov M.M., Aliev M.M., Bajkov B.V.; Pokrovskij A.V. red. *Clinical angiology*. T. 2. Moscow: Medicina. 2004; 888 p. (in Russian)
9. Kolkman J.J., Mensink P.B., van Petersen A.S. Clinical approach to chronic gastrointestinal ischaemia: from 'intestinal angina' to the spectrum of chronic splanchnic disease. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2004;(241):9–16. doi: 10.1080/00855920410010933
10. Kozuch P.L., Brandt L.J. Review article: diagnosis and management of mesenteric ischaemia with an emphasis on pharmacotherapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(3):201–215. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02269.x
11. Douard R., Chevallier J.M., Delmas V. Clinical interest of digestive arterial trunk anastomoses. *Surg Radiol Anat.* 2006;28(3):219–227. doi: 10.1007/s00276-006-0098-8



12. Sakorafas G.H., Sarr M.G., Peros G. Celiac artery stenosis: an underappreciated and unpleasant surprise in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg.* 2008;206(2):349–356. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.09.002
13. Okahara M., Mori H., Kiyosue H. Arterial supply to the pancreas; variations and cross-sectional anatomy. *Abdom Imaging.* 2010;35(2):134–142. doi: 10.1007/s00261-009-9581-0
14. Wooten C., Hayat M., du Plessis M. Anatomical significance in aortoiliac occlusive disease. *Clin Anat.* 2014;27(8):1264–1274. doi: 10.1002/ca.22444
15. Kalva S.P., Athanasoulis C.A., Greenfield A.J. Inferior pancreaticoduodenal artery aneurysms in association with celiac axis stenosis or occlusion. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33(6):670–675. doi: 10.1016/j.ejvs.2006.12.021
16. DiPoce J., Jimenez G., Weintraub J. Historical perspective: eponyms of vascular radiology. *Radiographics.* 2014;34(4):1120–1140. doi: 10.1148/rg.344130125
17. Cardarelli-Leite L., Velloni F.G., Salvadori P.S. Abdominal vascular syndromes: characteristic imaging findings. *Radiol Bras.* 2016;49(4):257–263. doi: 10.1590/0100-3984.2015.0136
18. Kim E.N., Lamb K., Relles D. Median arcuate ligament syndrome—review of this rare disease. *JAMA Surg.* 2016;151(5):471–477. doi: 10.1001/jamasurg.2016.0002
19. Weber J.M., Boules M., Fong K. Median arcuate ligament syndrome is not a vascular disease. *Ann Vasc Surg.* 2016;30:22–27. doi: 10.1016/j.avsg.2015.07.013
20. Huber T.S., Björck M., Chandra A. Chronic mesenteric ischemia: clinical practice guidelines from the Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg.* 2021;73(15):875–1155. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.10.029
21. Çiçekbıcaşı A.E., Uysal I.I., Seker M. A rare variation of the coeliac trunk. *Ann Anat.* 2005;187(4):387–391. doi: 10.1016/j.aanat.2005.02.011
22. Ginsburg M., Obara P., Lambert D.L. ACR Appropriateness Criteria® Imaging of Mesenteric Ischemia. *J Am Coll Radiol.* 2018;15(11S):S332–S340. doi: 10.1016/j.jacr.2018.09.018
23. Galvoronsky I.V., Kotiv B.N., Kovalenko N.A. Clinical significance of variant anatomy of the celiac trunk. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii* [Bulletin of the Russian military medical academy]. 2018;20(1):235–239. doi: 10.17816/bmra.12343. (in Russian)
24. Coco D., Leanza S. Celiac trunk and hepatic artery variants in pancreatic and liver resection anatomy and implications in surgical practice. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(15):2563–2568. doi: 10.3889/oamjms.2019.328
25. Tang W., Shi J., Kuang L.Q. Celiomesenteric trunk: New classification based on multidetector computed tomography angiographic findings and probable embryological mechanisms. *World J Clin Cases.* 2019;7(23):3980–3989. doi: 10.12998/wjcc.v7.i23.3980
26. Vasilevsky D.I., Khamid Z.M., Zakharenko A.A. et al. Laparoscopic decompression of the celiac trunk: tactical and technical aspects. *Vestnik hirurgii imeni I.I. Grekova* [Grekov's Bulletin of Surgery]. 2021;180(1):25–30. doi: 10.24884/0042-4625-2021-180-1-25-30. (in Russian)
27. Sasani H., Ekmen N. Investigation of coeliac trunk and superior mesenteric artery variations and literature review. *J Clin Med Kaz.* 2021;18(4):81–86. doi: 10.23950/jcmk/11051
28. Matsuki M., Tanikake M., Kani H. Dual-phase 3D CT angiography during a single breath-hold using 16-MDCT: assessment of vascular anatomy before laparoscopic gastrectomy. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186(4):1079–1085. doi: 10.2214/AJR.04.0733
29. Luzha D. X-ray anatomy of the vascular system. Budapest: Izd-vo AN Vengrii. 1973; 380 p. (in Russian)
30. Lipshutz B. A composite study of the coeliac axis artery. *Ann Surg.* 1917;65(2):159–169. doi: 10.1097/0000658-191702000-00006
31. Silveira L.A., Silveira F.B., Fazan V.P. Arterial diameter of the celiac trunk and its branches. Anatomical study. *Acta Cir Bras.* 2009;24(1):43–47. doi: 10.1590/s0102-86502009000100009
32. Venieratos D., Panagouli E., Lolis E. A morphometric study of the celiac trunk and review of the literature. *Clin Anat.* 2013;26(6):741–750. doi: 10.1002/ca.22136
33. Pinal-Garcia D.F., Nuno-Guzman C.M., Gonzalez-Gonzalez M.E. The celiac trunk and its anatomical variations: a cadaveric study. *J Clin Med Res.* 2018;10(4):321–329. doi: 10.14740/jocmr3356w.
34. Rusu M.C., Jianu A.M., Manta B.A. Aortic origins of the celiac trunk and superior mesenteric artery. *Diagnostics.* 2021;11(6):1111. doi: 10.3390/diagnostics11061111
35. Song S.Y., Chung J.W., Yin Y.H. Celiac axis and common hepatic artery variations in 5002 patients: systematic analysis with spiral CT and DSA. *Radiology.* 2010;255(1):278–288. doi: 10.1148/radiol.09090389
36. Mironenko D.A. Abdominal angina (angina abdominalis) – the history of research. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova* [Bulletin of Pirogov national medical & surgical center]. 2013;8(4):118–123. (in Russian)
37. Babu D.E., Khrab P. Coeliac trunk variations: review with proposed new classifications. *Int J Anat Res.* 2013;1(3):165–170.
38. Pushpalatha K., Deepa B., Shama Sundar N.M. A study of anatomical variations in the origin, length and branches of celiac trunk and its surgical significance. *Int J Anat Res.* 2016;4(1):1781–1788. doi: 10.16965/ijar.2015.335
39. Santos P.V.D., Barbosa A.B.M., Targino V.A. Anatomical variations of the celiac trunk: a systematic review. *Arq Bras Cir Dig.* 2018;31(4):e1403. doi: 10.1590/0102-672020180001e1403
40. Sylvester P.A., Stewart R., Ellis H. Tortuosity of the human splenic artery. *Clin Anat.* 1995;8(3):214–218. doi: 10.1002/ca.980080306
41. Tandler J. Über die Varietäten der Arteria coeliaca und deren Entwicklung. *Anatomische Hefte.* 1904;25(2):472–500. doi: 10.1007/BF02300762
42. Bertelli E., Di Gregorio F., Mosca S. The arterial blood supply of the pancreas: a review. V. The dorsal pancreatic artery. An anatomic review and a radiologic study. *Surg Radiol Anat.* 1998;20(6):445–452. doi: 10.1007/BF01653138
43. Kulenovic A., Sarac Hadzihalilovic A. Investigation of vascularization of human pancreas using method of selective arteriography with insight into significance to a surgical approach for this organ. *Bosn J Basic Med Sci.* 2010;10(1):15–18. doi: 10.17305/bjbs.2010.2727
44. Van Petersen A.S., Kolkman J.J., Meerwaldt R. Mesenteric stenosis, collaterals, and compensatory blood flow. *J Vasc Surg.* 2014;60(1):111–119. doi: 10.1016/j.jvsv.2014.01.063
45. Heo S., Kim H.J., Kim B. Clinical impact of collateral circulation in patients with median arcuate ligament syndrome. *Diagn Interv Radiol.* 2018;24(4):181–186. doi: 10.5152/dir.2018.17514
46. Kumar K.H., Garg S., Yadav T.D. Anatomy of peripancreatic arteries and pancreaticoduodenal arterial arcades in the human pancreas: a cadaveric study. *Surg Radiol Anat.* 2021;43(3):367–375. doi: 10.1007/s00276-020-02632-2
47. McNulty J.G., Hickey N., Khosa F. Surgical and radiological significance of variants of Bühler's anastomotic artery: a report of three cases. *Surg Radiol Anat.* 2001;23(4):277–280. doi: 10.1007/s00276-001-0277-6
48. Grabbe E., Bücheler E. Die Bühlersche Anastomose. *Rof.* 1980;132(5):541–546. doi: 10.1055/s-2008-1056615
49. Lundgren O. Studies on blood flow distribution and countercurrent exchange in the small intestine. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1967;303:1–42. doi: 10.1111/j.1748-1716.1967.tb03885.x
50. Parks D.A., Jacobson E.D. Physiology of the splanchnic circulation. *Arch Intern Med.* 1985;145(7):1278–1281.



Денисенко В.Л.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

Витебский областной клинический специализированный центр, Витебск, Беларусь

Хирургическое лечение синдрома Пейтца – Егерса с использованием лапароскопических и эндоскопических технологий

Конфликт интересов: не заявлен.

Одобрение комитета по этике. Работа выполнялась в соответствии с общепринятыми этическими нормами, одобрена этическим комитетом учреждения здравоохранения «Витебский областной клинический специализированный центр».

Финансирование. Статья написана в рамках реализации задач инициативной темы НИР «Разработка и внедрение методов повышения эффективности лапароскопических и лапароскопически-ассистированных операций на толстой кишке, малоинвазивных методов лечения доброкачественных заболеваний прямой и ободочной кишки» (номер государственной регистрации в БелИСА 20191550 от 02.07.2019). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей автор не получал.

Подана: 29.04.2022

Принята: 05.09.2022

Контакты: vl_denisenko@mail.ru

Резюме

Введение. Синдром Пейтца – Егерса – это аутосомно-доминантное наследственное заболевание с частотой встречаемости 1 случай на 50 000–200 000 населения. Синдром проявляется развитием множественных полипов желудочно-кишечного тракта, преимущественно в тонкой кишке, и повышенной склонностью к возникновению злокачественных опухолей. В ряде случаев крупные полипы тонкой кишки осложняются развитием инвагинации, что приводит к расстройству кровообращения кишки и нарушению кишечной проходимости.

Цель. Представить случай успешного хирургического лечения пациента с синдромом Пейтца – Егерса, осложненным рецидивирующей илеоцекальной и множественной тонкокишечной инвагинацией с кишечной непроходимостью, продемонстрировать при этом преимущества сочетанного применения малоинвазивных лапароскопических и эндоскопических технологий.

Материалы и методы. В статье описывается клинический случай лечения пациентки 38 лет, которая обратилась в проктологическое отделение УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр» с жалобами на периодические боли в животе и признаками хронического нарушения тонкокишечной проходимости.

Результаты. Оперативное вмешательство произведено лапароскопическим доступом. За счет внедрения комбинации современных малоинвазивных методик с минимальной операционной травмой был резецирован инвагинат, нарушавший кишечную проходимость, а также без дополнительного вскрытия просвета и резекции тонкой кишки расправлены множественные ее инвагинаты и на всем протяжении удалены другие полипы тонкой кишки. Операция завершена наложением илеоасцендоаноданастомоза.

Заключение. Сегодня специалисты встречаются с редкими клиническими синдромами, особенности течения которых заставляют применять подчас нестандартный подход, комбинируя различные технические приемы и методики на основе накопленного опыта и современных научных разработок.

Ключевые слова: синдром Пейтца – Егерса, полипы тонкой кишки, полипы толстой кишки, колоректальный рак, эпителиальные злокачественные новообразования

Denisenko V.

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

Vitebsk Regional Clinical Specialized Center, Vitebsk, Belarus

Surgical Treatment of Peitz – Jaegers Syndrome Using Laparoscopic and Endoscopic Technologies

Conflict of interest: nothing to declare.

Ethics committee approval. The work was carried out in accordance with generally accepted ethical standards, approved by the ethical committee of the health care institution Vitebsk Regional Clinical Specialized Center.

Funding. The article is written within the framework of implementing the tasks of the initiative research topic Development and implementation of methods improving the efficiency of laparoscopic and laparoscopically assisted colon surgery, and minimally invasive methods of treatment of benign diseases of the colon and rectum (state registration number in BELISA 20191550 dated 02.07.2019). The author did not receive financial support from manufacturing companies.

Submitted: 29.04.2022

Accepted: 05.09.2022

Contacts: vl_denisenko@mail.ru

Abstract

Introduction. Peitz – Jaegers syndrome is an autosomal dominant hereditary disease with an incidence of 1 case per 50 000–200 000 population. The syndrome is manifested by the development of multiple polyps in gastrointestinal tract, predominantly in small intestine, and an increased propensity for malignant tumors. In some cases, large polyps of small intestine are complicated by the development of intussusception, which leads to disorder of intestinal circulation and intestinal patency.

Purpose. To present a case of successful surgical treatment of a patient with Peitz – Jaegers syndrome complicated by recurrent ileocecal and multiple small intestinal invagination with intestinal obstruction, while demonstrating the advantages of the combined use of minimally invasive laparoscopic and endoscopic technologies.

Materials and methods. The article describes a clinical case of a 38-year-old patient who applied to the proctology department of the Vitebsk Regional Clinical Specialized Center with complaints of periodic abdominal pain and signs of chronic disorder of small intestine patency.

Results. Surgical intervention was performed by laparoscopic access. Due to the introduction of a combination of modern minimally invasive techniques with minimal surgical trauma, the invaginate that disturbed intestinal patency was resected, and multiple small intestine invaginations were straightened without additional opening of the lumen and resection of the small intestine, in addition other polyps of small intestine were removed throughout. The operation was completed by applying ileoascendoanastomosis.

Conclusion. Nowadays, professionals encounter rare clinical syndromes, whose course peculiarities force them to apply sometimes non-standard approaches, combining various techniques and methods based on accumulated experience and modern scientific findings.

Keywords: Peitz – Jaegers syndrome, small intestine polyps, colon polyps, colorectal cancer, epithelial malignancies

■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром Пейтца – Егерса (СПЕ) представляет собой наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, проявляющееся полипозом желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), пигментными пятнами на коже и слизистых оболочках и предрасположенностью к развитию раковых опухолей. Синдром Пейтца – Егерса является относительно редким заболеванием с предполагаемой частотой встречаемости примерно 1 случай на 25 000–300 000 родившихся [1]. Он может выявляться в любой этнической группе, причем мужчины и женщины страдают в равной степени. Пациенты с синдромом Пейтца – Егерса имеют повышенный риск развития злокачественных новообразований; средний возраст развития рака составляет 42 года [1, 2]. Кроме этого, пациенты с СПЕ имеют повышенный риск возникновения широкого спектра эпителиальных злокачественных новообразований, не связанных с пищеварительной системой, таких как рак молочной железы, матки и шейки матки и рак легких, опухоли яичников и яичек. Среди различных злокачественных новообразований, индуцируемых данным синдромом, наиболее распространен колоректальный рак с пожизненным риском 39%. Затем следует рак молочной железы у женщин с пожизненным риском от 32 до 54%. В связи с повышенным риском развития злокачественных новообразований за пациентами рекомендуется тщательное наблюдение [1–3].

Клиническое течение синдрома Пейтца – Егерса проявляется, когда мутации зародышевой линии STK11 сопровождаются приобретенным дефектом второй аллели STK11 в соматических клетках. Ген STK11/LKB1 действует как супрессор опухоли, который играет важную роль в регуляции клеточного цикла [2, 3]. Синдром Пейтца – Егерса является аутосомно-доминантным наследственным заболеванием. Чаще всего это связано с мутациями зародышевой линии в STK11 (LKB1) на хромосоме 19p13.3. STK11 представляет собой ген – супрессор опухоли, который регулирует полярность клеток. Ген кодирует серин/треонинкиназу 11, играющую важную роль в регуляции клеточного цикла. Мутации в STK11 обнаруживаются в 50–80% семей с СПЕ; для остальных пациентов, вероятно, заболевание возникает в результате мутаций *de novo* [3].

Описаны два классических клинических проявления СПЕ – пигментные пятна на коже и слизистых и гамартомные полипы ЖКТ. Средний возраст постановки диагноза – 23 года; первое проявление часто связано с непроходимостью кишечника из-за его инвагинации гамартомными полипами. Пигментированные слизисто-кожные пятна темно-синего, коричневого или черного цвета присутствуют более чем у 95% людей с СПЕ. Чаще всего локализуются на губах, околоротовой области, слизистой

оболочке щек, глазах, ноздрях, кончиках пальцев, ладонях, подошвах и коже перианальной области. Пятна редко присутствуют при рождении, но появляются в детстве, обычно в возрасте до 5 лет, при этом пигментация полости рта появляется первой в течение первого года жизни. Пятна могут исчезать в период полового созревания и в зрелом возрасте, за исключением пятен на слизистой оболочке щек, которые остаются во взрослом возрасте. Злокачественная трансформация не связана с меланоцитарными пятнами. Доброкачественные гамартомные полипы с низким риском малигнизации развиваются в течение первого десятилетия жизни и обнаруживаются в любом месте желудочно-кишечного тракта, чаще всего в тощей кишке и внекишечных участках организма, включая бронхи, почечную лоханку и мочевого пузыря (но не ограничиваясь ими).

Осложнения СПЕ включают инвагинацию или обтурацию просвета ЖКТ множественными полипами. Полипы пищеварительного тракта могут вызывать хронические гастроинтестинальные кровотечения, приводящие к анемии. В прошлом инвагинации тонкой кишки были основной причиной смерти у пациентов с синдромом Пейтца – Егерса [1–5]. Инвагинация развивается, когда проксимальный сегмент кишки и несущая его брыжейка по инерции скользят за полипом в просвет соседнего дистального сегмента, что приводит к обструкции кишки, ишемии, некрозу и перфорации органа. Ретроспективные данные свидетельствуют о риске инвагинации и экстренной лапаротомии у 70% пациентов с СПЕ в возрасте до 18 лет, но чаще это происходило до введения программы контроля за состоянием тонкой кишки [6]. Несвоевременное выявление крупных полипов тонкой кишки приводит к необходимости повторных операций с резекцией кишечника, что может привести к синдрому короткой кишки и нарушению всасывания [6]. В исследовании M. Van Lier с соавт. (2011) в группе из 110 пациентов с СПЕ средний размер полипа, приводящего к инвагинации в тонкой кишке, составил 35 мм (15–60 мм) [5]. Кроме размера полипов, не установлено никаких других предикторов развития инвагинации кишечника у пациентов с СПЕ [6]. Чаще всего пациентам рекомендуется лапаротомия с интраоперационной энтероскопией для удаления полипов тонкой кишки диаметром более 1,5 см [6]. В последнее время был предложен более активный подход к лечению – выполнение эндоскопического исследования с одновременной полипэктомией [6]. A. Latchford с соавт. (2019) и M. Van Lier с соавт. (2011) рекомендуют удалять полипы размером 10 мм и более, поскольку основной целью такого вмешательства является предотвращение инвагинации кишечника [6]. Таким образом, до настоящего времени при синдроме Пейтца – Егерса не выработано какой-либо определенной стратегии лечения (в том числе не разработано лечебных схем химиопрофилактики прогрессирования заболевания). Фармакологические препараты, предлагаемые для его лечения, пока не могут быть рекомендованы для широкого использования [1–6].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить случай успешного хирургического лечения пациента с синдромом Пейтца – Егерса, осложненным рецидивирующей илеоцекальной и множественной тонкокишечной инвагинацией с кишечной непроходимостью, продемонстрировать при этом преимущества сочетанного применения малоинвазивных лапароскопических и эндоскопических технологий.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проктологическое отделение УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр» обратилась пациентка 38 лет с синдромом Пейтца – Егерса с жалобами на периодические боли в животе, а также признаками хронического нарушения тонкокишечной проходимости.

В анамнезе у данной пациентки 9 лет назад уже проводилось хирургическое лечение, в ходе которого выполнялась широкая срединная лапаротомия, резекция инвагината тонкой кишки и множественная энтеротомия с удалением части наиболее крупных полипов. К моменту поступления в проктологическое отделение у пациентки отмечен прогрессивный рост множества полипов тонкой кишки, самые крупные из которых достигали 3 см в диаметре.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентка С. 38 лет поступила в проктологическое отделение УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр» 15.02.2022 с жалобами на периодические боли в животе, вздутие живота, запоры, плохое отхождение газов.

Из анамнеза выяснено следующее. Диагноз СПЕ установлен в 2003 г., когда пациентка в экстренном порядке была оперирована по поводу острой механической кишечной непроходимости (31.12.2002 произведена верхне-срединная лапаротомия с устранением тонко-тонкокишечной инвагинации, со вскрытием просвета участков тонкой и сигмовидной кишки и удалением множественных полипов, затрудняющих пассаж содержимого по кишечнику). В сентябре 2020 г. – нормальные роды доношенным ребенком мужского пола. Находится в отпуске по уходу за ребенком. Настоящее состояние развилось в ноябре 2021 г., когда пациентка обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобами на периодические боли в животе и его вздутие, плохое отхождение стула и газов. Была обследована: 19.11.2021 проведена ирригоскопия, выявившая опухолевидное образование восходящей ободочной кишки, диагностированы подвздошно-ободочная инвагинация и спаечный процесс в брюшной полости. В феврале 2022 г. состояние ухудшилось, боли в животе усилились. Пациентка госпитализирована 15.02.2022 в проктологическое отделение УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр». При объективном осмотре рост 175 см, вес 57 кг, кожных проявлений заболевания не выявлено. Живот при пальпации умеренно вздут, при пальпации мягкий, болезненный в правой половине живота, в правой подвздошной области определяется ограниченно подвижное опухолевидное образование с гладкими контурами 82×146 мм, болезненное при пальпации и тракции. Общий анализ крови (10.02.2022): гемоглобин 109 г/л, эритроциты $4,2 \times 10^{12}/л$, цветной показатель 0,78, лейкоциты $4,9 \times 10^9/л$, нейтрофилы палочкоядерные 3%, нейтрофилы сегментоядерные 60%, лимфоциты 24%, моноциты 6%, СОЭ 4 мм/час. Анализ мочи – без патологии. Проведено УЗИ органов брюшной полости (07.03.2022): определяется свободная жидкость в брюшной полости, в петлях тонкой и правой половины толстой кишки определяются неоднородные эхопозитивные включения различных размеров, стенки тонкой кишки утолщены до 8 мм (рис. 1, 2).

Колоноскопия (17.02.2022): в восходящем отделе ободочной кишки определяется инвагинат тонкой кишки с множественными полипами до 1,5 см в диаметре (рис. 3). Сформулирован клинический диагноз: синдром Пейтца – Егерса, множественные

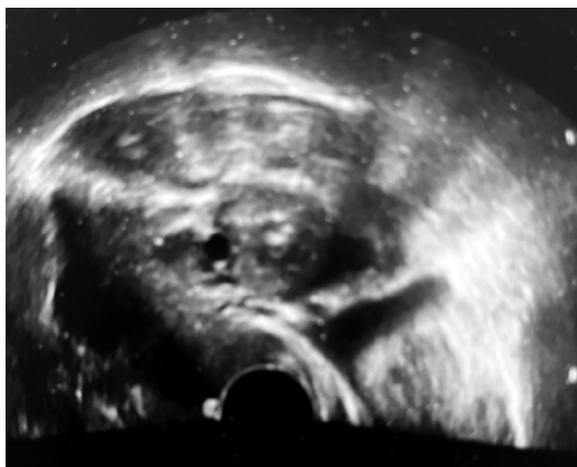


Рис. 1. Данные УЗИ: определяется свободная жидкость в брюшной полости
Fig. 1. Ultrasound findings: free fluid is detected in the abdominal cavity



Рис. 2. В расширенных петлях тонкой кишки определяется неоднородное содержимое; стенки утолщены до 8 мм
Fig. 2. Dilated loops of small intestine reveal heterogeneous content; walls are thickened up to 8 mm

герминативные полипы тонкой и толстой кишки, хроническая илеоцекальная инвагинация, вероятные тонко-тонкокишечные инвагинаты с частичной кишечной непроходимостью. Пациентке предложено оперативное лечение, на которое получено информированное согласие.

Оперативное вмешательство произведено 22.02.2022 бригадой хирургов, эндоскопический этап вмешательства выполнен врачом-эндоскопистом. В условиях эндотрахеального наркоза с фармакологической миоплегией доступом по Н.М. Hasson (1971) по средней линии живота выше пупка введены оптика и лапаропорты

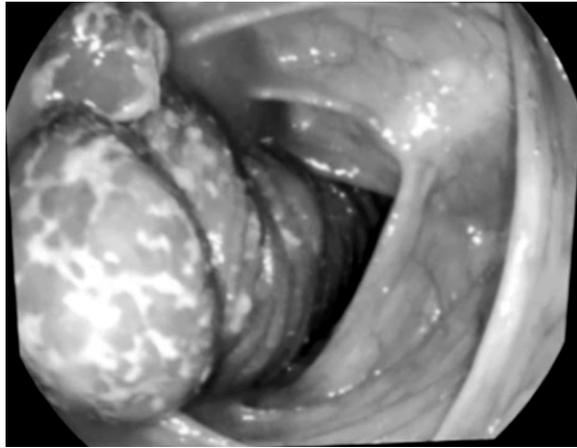


Рис. 3. «Головка» илеоцекального инвагината с полипами тонкой кишки. Данные колоноскопии
Fig. 3. The "head" of the ileocecal invaginate with small intestinal polyps. Colonoscopy findings

для инструментов. С использованием видеолапароскопии и эндоскопических инструментов с минимальной операционной травмой произведены энтеролиз, мобилизация слепой, восходящей и терминального отдела подвздошной кишки с инвагинатом и выведение их через выполненную по средней линии мини-лапаротомию (длиной 8 см). Установлено, что верхушка илеоцекального инвагината достигает печеночного изгиба ободочной кишки. Интраоперационно в двух местах тонкой кишки (на расстоянии 37 и 69 см от илеоцекального угла) экстра- и интракорпорально выполнена дигитальная и инструментальная дезинвагинация внедрившихся друг в друга участков тонкой кишки (рис. 4).

Пациентке выполнена резекция участка подвздошной, слепой и частично восходящей ободочной кишки с инвагинатом. С привлечением врача-эндоскописта



Рис. 4. Экстракорпоральное расправление одного из тонко-тонкокишечных инвагинатов
Fig. 4. Extracorporeal straightening of one of the ileoileal invaginates

через конец резецированной подвздошной кишки с использованием колоноскопа «OLYMPUS exera CV-150» выполнена эндоскопическая полипэктомия всех видимых неоплазий на протяжении всей длины тонкой кишки, в ходе которой было удалено 29 полипов от 8 до 25 мм в диаметре. Удаление производили диатермической петлей с использованием смешанного режима резания и коагуляции электрохирургического прибора (электрогенератора «OLIMPUS PSD-10»). После ушивания культи восходящей ободочной кишки механическим швом и перитонизацией последнего экстракорпорально сформирован терминологический илеоасцендоанастомоз ручным двухрядным швом.

Гистологическое заключение удаленных полипов: все образования были представлены двумя вариантами неоплазий – папиллярная аденома low grade (8261/0) и тубулярно-папиллярная аденома high grade (8263/2) в соответствии с Международной классификацией опухолей толстой и прямой кишки WHO 2019 [7].

Послеоперационный период протекал без осложнений. Мобильность пациентки восстановилась на 2-е сутки послеоперационного периода. Самостоятельный стул зарегистрирован на 4-е сутки. Раны зажили первично, швы сняты на 6-е и 9-е сутки. В удовлетворительном состоянии выписана на амбулаторное лечение 01.03.2022. Осмотрена через 1 месяц, жалоб нет. Продолжает находиться в отпуске по уходу за ребенком.

Таким образом, данное наблюдение свидетельствует о том, что выбор метода лечения полипоза тонкой и толстой кишки должен носить индивидуальный характер в зависимости от места расположения, количества и размеров аденоматозных опухолей. Используемые в настоящее время эндоскопический, хирургический и комбинированный методы лечения имеют свои достоинства и недостатки. Эндоскопическая полипэктомия при синдроме Пейтца – Егерса требует определенного практического опыта и достаточно высоких профессиональных навыков. Риск перфорации кишки во время электрорезекционной полипэктомии при СПЕ выше, чем при удалении других доброкачественных гастроинтестинальных аденом. При полипэктомии целесообразно использование методов, снижающих риск перфорации и кровотечения, включая лифтинг слизистой оболочки, применение эндоклипс, латексных петель и электрохирургического ножа. Отсутствуют данные о размерах полипов, которые следует удалять из желудка или толстой кишки, но эндоскопическая полипэктомия при этом несет такой же риск осложнений, как при удалении полипов из тонкой кишки. Считается, что небольшие полипы желудка и толстой кишки от 3 до 5 мм не требуют удаления. Для более крупных полипов следует выбирать оптимальную стратегию: либо прибегать к эндоскопической полипэктомии, либо использовать лапароскопическую клиновидную резекцию кишечной стенки вместе с полипом. Двухбаллонная энтероскопия может рассматриваться как метод диагностики и лечения пациентов при СПЕ. В настоящее время проводятся экспериментальные (доклинические) исследования по использованию различных химиотерапевтических агентов для блокирования роста полипов при данном заболевании.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее время современные малоинвазивные методы лечения заболеваний пищеварительного тракта все чаще применяются в клинической практике медицинских учреждений. По мере оснащения современным оборудованием рутинными

становятся эндоскопические и лапароскопические технологии. Тем не менее и сегодня специалистам приходится встречаться с редкими клиническими синдромами, особенности течения которых заставляют применять подчас нестандартный подход, комбинируя различные технические приемы и лечебные методики на основе накопленного опыта и современных научных разработок.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Savelyeva T.A., Pikunov D.Yu., Kuzminov A.M., Tsukanov A.S. (2021) Peutz-Jeghers syndrome: what has been known for 125 years of research? (review). *Koloproktologia*, vol. 20 (2), pp. 85–96. Available at: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-85-96>
2. Spoto C.P.E., Gullo I., Carneiro F., Montgomery E., Brosens L. (2018) Hereditary carcinomas of the gastrointestinal tract and their precursors: an algorithm for genetic testing. *Seminars in diagnostic pathology*, vol. 35 (3), pp. 70–183.
3. Zhao H., Yang Y., Duan J., Ouyang H., Liu L., Yi L., Xiao Z., Zheng Y., Peng L., Attard T., Li D., You J. (2019) Clinical and genetic study of children with Peutz-Jaegers syndrome revealed a high frequency of STK11 mutation De Novo. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 68 (2), pp. 199–206.
4. Yoshikawa T., Abe T., Amano H., Hanada K., Minami T., Kobayashi T., Yonehara S., Nakahara M., Ohdan H., Noriyuki T. (2018) Metachronous triple cancer associated with Peutz-Jaegers syndrome was treated with surgical intervention: a clinical case. *Surg Case Rep*, vol. 4 (1), pp. 84.
5. Van Lier M., Mathus-Vliegen E., Wagner A., van Leerdam M.E., Kuipers E.J. (2011) High cumulative risk of intussusceptions in patients with Peutz-Jeghers syndrome: time to update surveillance guidelines? *Am J Gastroenterol*, vol. 106 (5), pp. 940–945.
6. Latchford A., Cohen S., Auth M., Scaillon M., Viala J., Daniels R., Talbotec C., Attard T., Durno C., Hyer W. (2019) Management of Peutz-Jeghers Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 68 (3), pp. 442–452.
7. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D., Paradis V., Rugge M., Schirmacher P., Washington M.K., Carneiro F., Cree I.A. (2020) The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*, vol. 76 (2), pp. 182–188. Available at: <https://doi.org/10.1111/his.13975>



Полюян О.С.✉, Костюк С.А., Воробей А.В., Хаджи Исмаил И.А.
Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

Микробиологические критерии риска развития дивертикулярной болезни ободочной кишки, ее осложнений и рецидивов

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Полюян О.С., Костюк С.А.; сбор материала – Хаджи Исмаил И.А.; обработка материала, написание текста – Полюян О.С.; редактирование – Костюк С.А., Воробей А.В.

Подана: 04.04.2022

Принята: 05.09.2022

Контакты: olga.poluyan@mail.ru

Резюме

Цель. На основании молекулярно-генетических исследований установить микробиологические факторы риска развития дивертикулярной болезни ободочной кишки, ее осложнений и рецидивов.

Материалы и методы. В исследование включено 180 образцов биологического материала (интраоперационные биоптаты слизистой оболочки патологического участка дивертикула, здоровой стенки кишки, края наружного свища, инфильтратов дивертикул и лимфоузлов, биологическая жидкость дивертикулов), в которых методом ПЦР в реальном времени проводили выявление ДНК возбудителей бактериальной и вирусной этиологии в качественном и количественном форматах. Статистическая обработка данных проводилась с помощью SPSS 16 (SPSS Inc.). Для относительных показателей определяли 95% доверительный интервал, сравнение независимых групп количественных переменных проводили с использованием критерия Манна – Уитни. Оценку предсказательной ценности предикторов и выбор их пороговых значений проводили с применением ROC-анализа.

Результаты. В неосложненных дивертикулах микробный фактор бактериальной этиологии выявлялся в 100%, вирусной – $5,71 \pm 2,37\%$ случаев. Осложненные дивертикулы в 100% случаев были инфицированы возбудителями бактериально-вирусной этиологии в микст-состоянии. Вирусное инфицирование подтверждено для 24 ($43,64 \pm 5,76\%$) образцов биоптатов лимфоузлов. В биоптатах стенки и биологической жидкости здоровой кишки без дивертикул патогенные микроорганизмы выявлены не были.

Заключение. Присутствие в стенке кишки ДНК Enterobacteriaceae, Staphylococcus species, Streptococcus species является микробиологическим фактором риска развития дивертикулярной болезни; микст-инфицирование стенки кишки возбудителями бактериальной и вирусной этиологии – развития осложнений; а вирусное поражение лимфоузлов – рецидивов. Относительный риск развития осложнений при микст-инфицировании стенки кишки возбудителями бактериально-вирусной этиологии

составил $OR=15,658$. Относительный риск развития рецидивов при вирусном инфицировании лимфоузлов мезоколона составил $OR=13,200$.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь, осложнения, рецидив, ДНК, условно-патогенная флора, факторы риска

Poluyan O.✉, Kostiuk S., Vorobey A., Haji Ismail I.
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Microbiological Risk Criteria for Diverticular Disease of the Colon, Its Complications and Recurrences

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study – Poluyan O., Kostiuk S.; collection of material – Haji Ismail I.; material processing, text writing – Poluyan O.; editing – Kostiuk S., Vorobey A.

Submitted: 04.04.2022

Accepted: 05.09.2022

Contacts: olga.poluyan@mail.ru

Abstract

Purpose. To establish microbiological risk factors for the development of diverticular disease of the colon, its complications and recurrences on the basis of molecular genetic studies.

Materials and methods. The study included 180 samples of biological material (intraoperative biopsies of the mucous membrane of the pathological area of the diverticulum, healthy intestinal wall, the edge of the external fistula, infiltrates of diverticula and lymph nodes, biological fluid of diverticula), in which bacterial and viral etiology pathogens DNA was detected by real-time PCR with qualitative and quantitative formats. Statistical data processing was carried out using SPSS 16 (SPSS Inc.). For relative indicators, a 95% confidence interval was determined, a comparison of independent groups of quantitative variables was performed using the Mann – Whitney test. The predictive value of predictors and the choice of their threshold values were evaluated using ROC analysis.

Results. In uncomplicated diverticula, the microbial factor of bacterial etiology was detected in 100%, viral – in $5.71\pm 2.37\%$ of cases. Complicated diverticula in 100% of cases were infected with pathogens of bacterial-viral etiology in a mixed state. Viral infection was confirmed in 24 ($43.64\pm 5.76\%$) lymph node biopsy specimens. In biopsy specimens of the wall and biological fluid of a healthy intestine without diverticula, pathogenic microorganisms were not detected.

Conclusion. The presence of Enterobacteriaceae, Staphylococcus species, Streptococcus species DNA in the intestinal wall is a microbiological risk factor for the development of diverticular disease; mixed infection of the intestinal wall with pathogens of bacterial and viral etiology is a risk factor for complications; and viral lesion of lymph nodes is a risk factor for recurrences. The relative risk of developing complications in case of mixed infection of the intestinal wall with pathogens of bacterial and viral etiology was $RR=15.658$.

The relative risk of recurrence in case of viral infection of the mesocolon lymph nodes was $RR=13.200$.

Keywords: diverticular disease, complications, recurrence, DNA, opportunistic flora, risk factors

■ ВВЕДЕНИЕ

В основе развития как неосложненной формы дивертикулярной болезни с клиническими проявлениями, так и осложненных ее форм лежат воспалительные изменения в стенке дивертикулов [1]. Задержка эвакуации содержимого из тела дивертикула через его узкую шейку приводит к образованию фекалита. При полной обструкции шейки дивертикула в его теле развиваются процессы воспаления, а в просвете накапливается экссудат [2]. Если в результате размягчения фекалита воспалительным экссудатом не происходит его эвакуации через шейку в просвет кишки, то развивается реактивное воспаление окружающих дивертикул тканей, а затем – пропитывание окружающих тканей воспалительным экссудатом. В зависимости от реактивных свойств организма и вирулентности инфекционного агента, воспаление может варьировать от незначительного отека окружающей кишку жировой клетчатки до перфорации дивертикула с развитием перитонита [3, 4].

Если в острой фазе воспаления произошло разрушение всей стенки дивертикула или ее части, то по стихании процессов острого воспаления полного восстановления структурной целостности стенки дивертикула не происходит. Дефекты стенки при этом заполняются грануляционной тканью, которая находится в постоянном контакте с агрессивным содержимым толстой кишки с высокой концентрацией микроорганизмов [5, 6]. Так как мышечный и подслизистый слои в дивертикуле отсутствуют, при разрушении базальной мембраны и собственной пластинки слизистой содержимое кишки контактирует не со стенкой кишки, а с окологидротической клетчаткой, создавая условия для перехода процесса в хроническую форму и развития рецидивов воспалительного процесса [1, 2].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании молекулярно-генетических исследований установить микробиологические факторы риска развития дивертикулярной болезни ободочной кишки, ее осложнений и рецидивов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для установления микробиологических факторов риска развития дивертикулярной болезни, ее осложнений и рецидивов в исследование было включено 180 образцов различного биологического материала: 35 образцов интраоперационных биоптатов слизистой оболочки патологических участков неосложненных дивертикулов, 19 образцов интраоперационных биоптатов слизистой оболочки патологических участков осложненных дивертикулов, 1 образец интраоперационного биоптата края наружного свища, 25 образцов интраоперационных биоптатов инфильтратов брыжейки, 55 образцов интраоперационных биоптатов лимфоузлов, 37 образцов

интраоперационных биоптатов слизистой оболочки участков здоровой кишки без дивертикулов, а также 5 образцов интраоперационных биоптатов стенки кишки и 3 образца биологической жидкости стенки кишки пациентов, оперированных по поводу рака ободочной кишки без признаков непроходимости, и долихоколон (контрольный биологический материал).

Выделение ДНК из биологического материала проводили с использованием фенол-хлороформной экстракции (набор реагентов TRIzol (Invitrogen, США)). Предварительно проводили этап гомогенизации образцов биологического материала с использованием гомогенизатора TissueLyser II (Qiagen) в течение 3 минут (частота 10/с).

Оценку качества и количества выделенной ДНК оценивали спектрофотометрически. Для оценки степени чистоты образцов ДНК использовали отношение между оптической плотностью при 260 и 280 нм. Концентрацию нуклеиновых кислот в растворе рассчитывали после измерения его оптической плотности при 260 нм по формуле (1):

$$C \text{ (мкг/мл)} = A_{260} / 0,020, \quad (1)$$

где C (мкг/мл) – концентрация нуклеиновых кислот;

A_{260} – величина оптической плотности при 260 нм.

Молекулярно-генетические исследования с использованием тест-систем «Ампли-Сенс» (РФ) по выявлению ДНК условно-патогенной флоры аэробной этиологии семейства Enterobacteriaceae, рода Staphylococcus species, рода Streptococcus species; ДНК метициллин-чувствительного и метициллин-резистентного Staphylococcus aureus, метициллин-резистентных коагулазонегативных Staphylococcus species проводились как в качественном, так и количественном форматах; ДНК Herpes simplex virus I, II типов, Cytomegalovirus, Epstein – Barr virus; ДНК Human papilloma virus высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 67-го типов) и низкого (6-го, 11-го типов) канцерогенного риска – в качественном формате. Детекцию результатов проводили в режиме реального времени с использованием программного обеспечения прибора Rotor-Gene-6000 (Corbett research, Австралия). Для качественных исследований результаты интерпретировали на основании наличия (или отсутствия) пересечения кривой флуоресценции с пороговой линией, установленной на уровне экспоненциального подъема кривой, что определяло наличие (или отсутствие) для искомой ДНК-мишени значения порогового цикла C_t в соответствующей графе таблицы результатов программного обеспечения прибора. При проведении количественных исследований определяли концентрации ДНК искоемых возбудителей относительно входящих в состав тест-систем стандартов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «SPSS версия 16» (SPSS Inc.). Все количественные данные имели непараметрическое распределение (проверку на нормальность проводили с использованием критерия Колмогорова – Смирнова) и представлены в виде значений медианы и квартилей (Me ($Q_{25/75}$)). Для характеристики частоты изучаемых признаков использовали абсолютные и относительные (%) показатели. Для относительных показателей определяли 95% доверительный интервал (ДИ). Для решения задачи сравнения двух независимых групп количественных переменных применялся критерий Манна – Уитни с целью сравнения величин измерений признака. Для определения степени

сопряженности исследуемых факторов с риском развития дивертикулярной болезни ободочной кишки, ее осложнений и рецидивов использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принят уровень $p < 0,05$. Оценку предсказательной ценности предикторов и выбор их пороговых значений проводили с применением ROC-анализа с вычислением площади под кривой – AUC (area under the curve). Для сравнения вероятности развития осложнений и рецидивов дивертикулярной болезни ободочной кишки в зависимости от наличия микробиологического фактора риска использовали расчет относительного риска (ОР). Для сравнения исследуемых подгрупп по частоте выявления факторов риска использовали расчет отношения шансов (ОШ). Данные сводились в таблицу 2x2. Расчет показателей проводили с использованием онлайн-калькулятора medstatistic.ru.

Для оценки диагностической значимости результатов рассчитывали диагностическую чувствительность (ДЧ), диагностическую специфичность (ДС), предсказательную ценность положительного (ПЦ+) и отрицательного (ПЦ-) результатов по формулам 2–5.

$$\text{ДЧ} = [\text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО})] \times 100\%, \quad (2)$$

где ИП – истинно положительные результаты теста;
ЛО – ложноотрицательные результаты теста.

$$\text{ДС} = [\text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП})] \times 100\%, \quad (3)$$

где ИО – истинно отрицательные результаты теста;
ЛП – ложноположительные результаты теста.

$$\text{ПЦ+} = [\text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛП})] \times 100\%, \quad (4)$$

где ИП – истинно положительные результаты теста;
ЛП – ложноположительные результаты теста.

$$\text{ПЦ-} = [\text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛО})] \times 100\%, \quad (5)$$

где ИО – истинно отрицательные результаты теста;
ЛО – ложноотрицательные результаты теста [7].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенных молекулярно-генетических исследований нами были установлены микробиологические характеристики различного биологического материала пациентов с дивертикулярной болезнью ободочной кишки. В соответствии с концепцией и дизайном исследования статистический анализ и интерпретация полученных результатов проводились отдельно для каждого вида биологического материала.

В биологическом материале из неосложненных дивертикул (n=35) частота выявления микробного фактора (рис. 1) бактериальной этиологии составила 100%, возбудители вирусной этиологии были выявлены в $5,71 \pm 2,37\%$ (n=2) случаев.

При изучении видового состава выявленной флоры из неосложненных дивертикул (n=35) было установлено, что частота выявления условно-патогенной флоры аэробной этиологии семейства Enterobacteriaceae составила $54,28 \pm 6,63\%$,

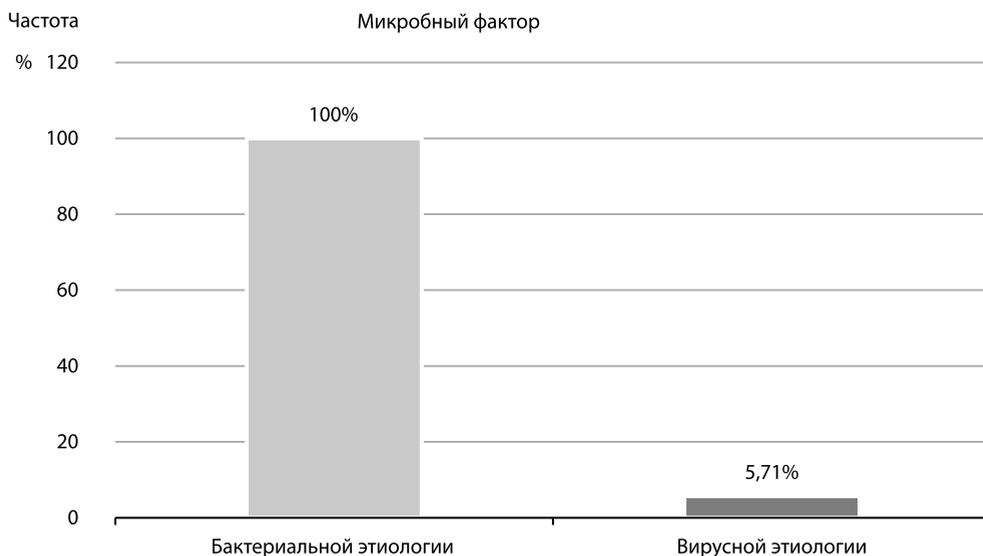


Рис. 1. Частота микробного инфицирования биологического материала неосложненных дивертикулов
Fig. 1. Frequency of microbial infection in uncomplicated diverticula biological material

описывается отдельно каждая группа биологического материала, конкретно в данном случае – из неосложненных дивертикулов ($n=35$) ($n=19$), рода *Streptococcus species* – $48,57 \pm 6,35\%$, в настоящем исследовании при описании частоты встречаемости признака везде указывается 95% доверительный интервал (ДИ) ($n=17$), рода *Staphylococcus species* – $40,00 \pm 5,86\%$ ($n=14$). При этом в 18 образцах указанные возбудители присутствовали в виде моноинфекции: ДНК *Enterobacteriaceae* была выявлена в 6 образцах ($17,14 \pm 4,01\%$), ДНК *Streptococcus species* – в 6 образцах ($17,14 \pm 4,01\%$), ДНК *Staphylococcus species* – в 6 образцах ($17,14 \pm 4,01\%$). Видовая принадлежность выявленных возбудителей рода *Staphylococcus species*: метициллин-чувствительные *Staphylococcus aureus* ($33,33 \pm 5,71\%$, $n=2$) и метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus* ($66,67 \pm 8,00\%$, $n=4$). В 1 образце ($2,86 \pm 1,68\%$) была выявлена ассоциация ДНК *Enterobacteriaceae* + *Herpes simplex virus I, II*, еще в 1 ($2,86 \pm 1,68\%$) – ДНК *Streptococcus species* + *Epstein – Barr virus*. ДНК *Human papilloma virus* высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 67-го типов) и низкого (6-го, 11-го типов) канцерогенного риска не была выявлена ни в одном из образцов исследуемого биологического материала.

В 15 образцах биологического материала из неосложненных дивертикулов выявленные возбудители присутствовали в составе микст-инфекций: ДНК *Enterobacteriaceae* + *Staphylococcus species* была выявлена в 5 образцах ($16,13 \pm 3,91\%$), ДНК *Enterobacteriaceae* + *Streptococcus species* – в 4 образцах ($12,90 \pm 3,51\%$), ДНК *Staphylococcus species* + *Streptococcus species* – в 3 образцах ($9,68 \pm 3,06\%$), ДНК *Enterobacteriaceae* + *Staphylococcus species* + *Streptococcus species* – в 3 образцах

(9,68±3,06%); видовая принадлежность представителей рода *Staphylococcus*: метициллин-резистентные коагулазонегативные *Staphylococcus species* (35,48±5,62%, n=11).

Проведенные молекулярно-генетические исследования позволили установить наличие ассоциаций возбудителей бактериальной и вирусной этиологии в биоптатах осложненных дивертикулов (n=19) во всех (100%) анализируемых образцах, анализируется отдельно каждый вид биологического материала. При этом ДНК Human papilloma virus высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 67-го типов) и низкого (6-го, 11-го типов) канцерогенного риска не была выявлена ни в одном из образцов исследуемого биологического материала (табл. 1).

При изучении видового состава выявленной флоры установлено, что ДНК условно-патогенных микроорганизмов аэробной этиологии семейства Enterobacteriaceae была выявлена в 13 образцах (68,42±7,71%); рода *Streptococcus species* – в 12 образцах (63,16±7,45%), рода *Staphylococcus species* – в 11 образцах (57,89±7,18%) исследуемого биологического материала. Видовая принадлежность выявленных возбудителей рода *Staphylococcus species* была представлена следующим распределением: метициллин-чувствительные *Staphylococcus aureus* – n=1 (9,09±3,00%), метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus* – n=2 (18,18±4,22%), метициллин-резистентные коагулазонегативные *Staphylococcus species* – n=8 (72,73±8,18%).

В 1 образце биоптата края наружного свища была выявлена ассоциация возбудителей ДНК Enterobacteriaceae + *Streptococcus species*.

При проведении молекулярно-генетических исследований в биоптатах инфильтратов брыжейки (n=25) микробный фактор (рис. 2) вирусной этиологии выявлен не был ни в одном из образцов. Бактериальный микробный фактор был выявлен в 20 образцах (80,00±8,00%) исследуемого биологического материала. При этом возбудители выявлялись как в состоянии моноинфекции, так и в виде ассоциаций.

Таблица 1
Выявленные микробные ассоциации в биологическом материале из осложненных дивертикулов (n=19)
Table 1
Identified microbial associations in biological material from complicated diverticula (n=19)

Ассоциации возбудителей	Частота встречаемости, n (%±ДИ)
Enterobacteriaceae + <i>Streptococcus species</i> + Cytomegalovirus	1 (5,00±2,22%)
Enterobacteriaceae + <i>Streptococcus species</i> + Epstein – Barr virus	2 (10,00±6,71%)
Enterobacteriaceae + <i>Streptococcus species</i>	2 (10,00±6,71%)
Enterobacteriaceae + <i>Staphylococcus species</i> + Herpes simplex virus I, II	4 (20,00±4,38%)
Enterobacteriaceae + <i>Staphylococcus species</i> + Cytomegalovirus	1 (5,00±2,22%)
Enterobacteriaceae + <i>Staphylococcus species</i> + Epstein – Barr virus	1 (5,00±2,22%)
Enterobacteriaceae + Herpes simplex virus I, II + Cytomegalovirus	1 (5,00±2,22%)
Enterobacteriaceae + Herpes simplex virus I, II	1 (5,00±2,22%)
<i>Streptococcus species</i> + <i>Staphylococcus species</i> + Herpes simplex virus I, II	1 (5,00±2,22%)
<i>Streptococcus species</i> + <i>Staphylococcus species</i> + Cytomegalovirus	2 (10,00±6,71%)
<i>Streptococcus species</i> + <i>Staphylococcus species</i> + Epstein – Barr virus	1 (5,00±2,22%)
<i>Streptococcus species</i> + Herpes simplex virus I, II	1 (5,00±2,22%)
<i>Streptococcus species</i> + Epstein – Barr virus	1 (5,00±2,22%)

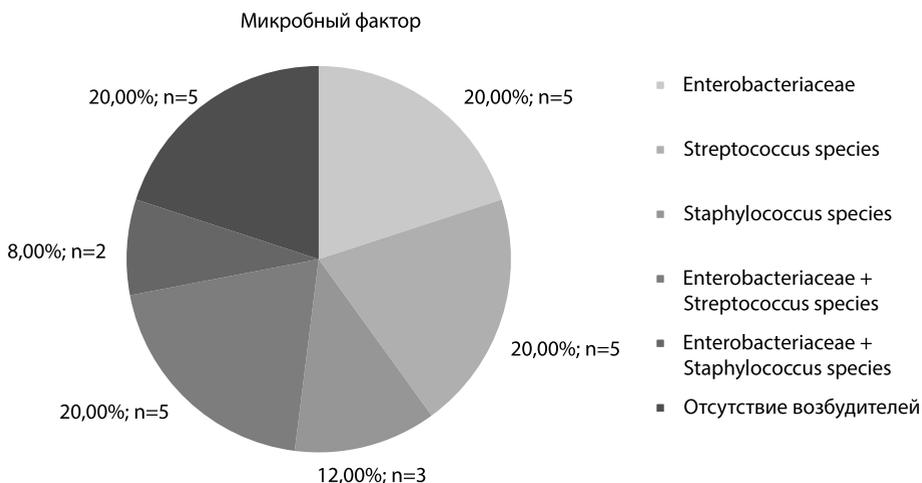


Рис. 2. Спектр микробной обсемененности биоптатов инфильтратов брыжейки
Fig. 2. The spectrum of microbial contamination in mesenteric infiltrates biopsy specimens

При проведении дифференциальной диагностики выявленных возбудителей рода *Staphylococcus species* установлено, что все выявленные микроорганизмы (n=5) принадлежали к метициллин-резистентным коагулазонегативным *Staphylococcus species*.

При исследовании биоптатов лимфоузлов (n=55) было установлено отсутствие микроорганизмов бактериальной этиологии во всех образцах биологического материала. При этом вирусное инфицирование было подтверждено для 24 (43,64±5,76%) образцов, для 20 (36,36±5,39%) образцов было характерно моноинфицирование: ДНК Herpes simplex virus I, II была выявлена в 9 (16,36±3,86%) образцах, ДНК Cytomegalovirus – в 4 (7,27±2,64%) образцах, ДНК Epstein – Barr virus – в 8 (14,55±3,66%) образцах. В 3 образцах (5,45±2,30%) была выявлена ассоциация ДНК Herpes simplex virus I, II + Cytomegalovirus. ДНК Human papilloma virus высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 67-го типов) и низкого (6-го, 11-го типов) риска не обнаружена ни в одном из образцов исследуемого биологического материала.

При проведении аналогичных исследований в биоптатах слизистой оболочки участков здоровой кишки без дивертикулов (n=37), а также в контрольном биологическом материале (n=8) патогенные микроорганизмы бактериальной и вирусной этиологии выявлены не были.

В ходе проведенных молекулярно-генетических исследований по определению микробного спектра инфицирования тканей ободочной кишки было установлено, что бактериальные возбудители в виде моноинфекции были обнаружены в биологическом материале из неосложненных дивертикулов, тогда как в биоптатах из осложненных дивертикулов выявлялось сочетанное бактериально-вирусное инфицирование.

На основании указанного факта нами было выдвинуто предположение о возможном влиянии микст-инфицирования бактериально-вирусной этиологии стенки кишки на риск развития осложнений дивертикулярной болезни.

Анализ значимости различий по частоте встречаемости признака оценивали с помощью критерия χ^2 в таблице сопряженности 2x2 (табл. 2).

Относительный риск развития осложнений дивертикулярной болезни ободочной кишки составил $OR=15,658$ (нижняя – верхняя границы 95% ДИ 4,041–60,675) при $p<0,05$.

Критерий χ^2 с поправкой Йейтса составил 34,301 при $p<0,001$, что свидетельствует о статистически достоверной значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска. Критерий ϕ составил 0,838, что свидетельствует об очень сильной связи между фактором риска и исходом.

Отношение шансов для формирования осложнений дивертикулярной болезни при микст-инфицировании бактериально-вирусными патогенами в виде ассоциаций составило 140,250 (нижняя – верхняя границы 95% ДИ 18,137–1084,535) при $p<0,05$.

Показатель диагностической чувствительности теста составил 89,47%, диагностической специфичности – 94,28%, предсказательной ценности положительного и отрицательного результатов – 89,47% и 94,28% соответственно.

В ходе проведенных молекулярно-генетических исследований также было установлено, что в ряде случаев наблюдается сочетанное инфицирование тканей кишки бактериальными возбудителями и лимфоузлов мезоколона вирусными патогенами; при этом ДНК исследуемых вирусов в тканях кишки не выявляется. На основании указанного факта нами было выдвинуто предположение о возможном влиянии вирусов на риск формирования рецидивов дивертикулярной болезни.

Анализ значимости различий по частоте встречаемости признака оценивали с помощью критерия χ^2 в таблице сопряженности 2x2 (табл. 3).

Относительный риск развития рецидивов дивертикулярной болезни ободочной кишки составил $OR=13,200$ (нижняя – верхняя границы 95% ДИ 3,433–50,752) при $p<0,05$.

Таблица 2
Таблица данных для расчета статистических показателей по признаку «Вид инфицирования ткани кишки»
Table 2

Data table for calculating statistical indicators in terms of Type of intestinal tissue infection

Развитие осложнений	Бактериально-вирусное инфицирование	Бактериальное инфицирование	Всего
Есть	17	2	19
Нет	2	33	35
Всего	19	35	54

Таблица 3
Таблица данных для расчета статистических показателей по признаку «Вирусное инфицирование лимфоузлов мезоколона»
Table 3

Data table for calculating statistical indicators in terms of Viral infection of the mesocolon lymph nodes

Развитие рецидивов	Наличие вирусной ДНК в биоптатах лимфоузлов	Отсутствие вирусной ДНК в биоптатах лимфоузлов	Всего
Есть	22	3	25
Нет	2	28	30
Всего	24	31	55

Критерий χ^2 с поправкой Йейтса составил 33,444 при $p < 0,001$, что свидетельствует о статистически достоверной значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска. Критерий ϕ составил 0,817, что свидетельствует об очень сильной связи между фактором риска и исходом.

Отношение шансов для формирования рецидивов дивертикулярной болезни при вирусном инфицировании лимфоузлов мезоколона составило 102,667 (нижняя – верхняя границы 95% ДИ 15,755–669,029) при $p < 0,05$.

Показатель диагностической чувствительности теста составил 91,67%, диагностической специфичности – 90,32%, предсказательной ценности положительного и отрицательного результатов – 88,00% и 93,33% соответственно.

На следующем этапе нами были проведены молекулярно-генетические исследования по определению количественных уровней (концентраций) ДНК семейства Enterobacteriaceae (рис. 3), рода Streptococcus species, рода Staphylococcus species во всех образцах биологического материала, в которых при проведении качественных исследований ДНК указанных возбудителей не была выявлена. Результаты проведенных исследований представлены в табл. 4.

Использование непараметрического критерия Манна – Уитни позволило сделать вывод о наличии статистически достоверных различий для исследуемых групп: $Z = -5,063$ при $p < 0,001$ (для групп «неосложненный дивертикул – осложненный дивертикул»); $Z = -2,332$ при $p = 0,020$ (для групп «неосложненный дивертикул – инфильтрат брыжейки»); $Z = -4,656$ при $p < 0,001$ (для групп «осложненный дивертикул – инфильтрат брыжейки»).

Затем были произведены статистические расчеты по установлению влияния пороговых уровней концентраций ДНК семейства Enterobacteriaceae на риск формирования осложненных дивертикулов ободочной кишки.

Для установления порогового значения количественного предиктора «концентрация ДНК Enterobacteriaceae» был проведен ROC-анализ с определением AUC.

Установлено, что концентрация ДНК Enterobacteriaceae $7,4 \times 10^3$ копий/мл (т. е. точка отсечения) разделяет с чувствительностью 94,7% и специфичностью 74,3% (AUC=0,920 (95% ДИ 0,810–1,031), $p < 0,001$) пациентов с дивертикулярной болезнью на две подгруппы: без осложненных дивертикулов и с осложненными дивертикулами.

Таблица 4
Количественные данные определения концентраций ДНК Enterobacteriaceae, Staphylococcus species, Streptococcus species в биоптатах тканей ободочной кишки
Table 4
Quantitative data for determination of Enterobacteriaceae, Staphylococcus species, Streptococcus species DNA concentrations in colon biopsy specimens

Биологический материал	Концентрация ДНК Enterobacteriaceae Me (Q25/75) копий/мл	Концентрация ДНК Streptococcus species Me (Q25/75) копий/мл	Концентрация ДНК Staphylococcus species Me (Q25/75) копий/мл
Неосложненный дивертикул	9232 (7341/10 761)	9296 (7671/11 159)	8438 (6804/10 908)
Осложненный дивертикул	30 678 (18 996/37 073)	9413 (8460/11 074)	10 601 (9289/11 171)
Инфильтрат брыжейки	11 577 (82 66,5/17 274,5)	10 404 (6995/13 069)	10 999 (7036/12 827)

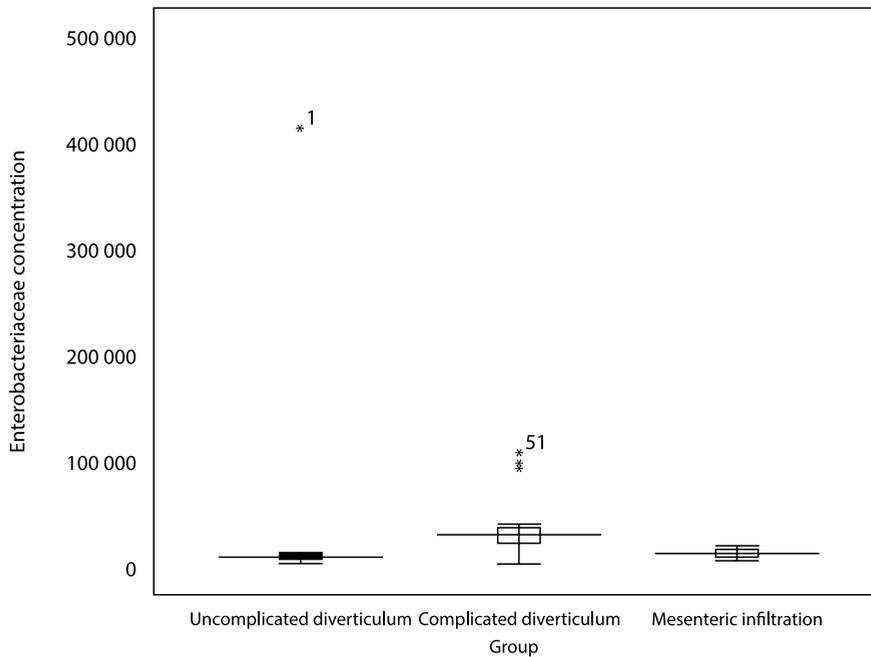


Рис. 3. Значения концентраций ДНК Enterobacteriaceae в различном биологическом материале

Примечания: uncomplicated diverticulum – неосложненный дивертикул; complicated diverticulum – осложненный дивертикул; mesenteric infiltration – инфильтрат брыжейки.

Fig. 3. Enterobacteriaceae DNA concentration values in different biological material

Анализ значимости различий по частоте встречаемости признака оценивали с помощью критерия χ^2 в таблице сопряженности 2x2 (табл. 5).

Относительный риск формирования осложненных дивертикулов составил $OR=9,771$ (нижняя – верхняя границы 95% ДИ 1,412–67,638) при $p<0,05$.

Критерий χ^2 с поправкой Йейтса составил 9,573 при $p=0,002$, что свидетельствует о статистически достоверной значимости различий исходов в зависимости от

Таблица 5
Таблица данных для расчета статистических показателей по признаку «Концентрация ДНК Enterobacteriaceae»

Table 5
Data table for calculating statistical indicators in terms of Enterobacteriaceae DNA concentration

Формирование осложненного дивертикула	Концентрация ДНК Enterobacteriaceae $>7,4 \times 10^3$ копий/мл	Концентрация ДНК Enterobacteriaceae $\leq 7,4 \times 10^3$ копий/мл	Всего
Есть	18	17	35
Нет	1	18	19
Всего	19	35	54

воздействия фактора риска. Критерий ϕ составил 0,462, что свидетельствует об относительно сильной связи между фактором риска и исходом.

Отношение шансов для формирования осложненных дивертикулов в зависимости от концентрации ДНК Enterobacteriaceae составило 19,059 (нижняя – верхняя границы 95% ДИ 2,288–158,782) при $p < 0,05$.

Затем проведены исследования по определению концентраций ДНК Streptococcus species во всех образцах биологического материала, в которых при проведении качественных исследований ДНК данного возбудителя не была выявлена (рис. 4).

Использование непараметрического критерия Манна – Уитни позволило сделать вывод об отсутствии статистически достоверных различий для исследуемых групп: для групп «неосложненный дивертикул – осложненный дивертикул» $Z = -0,408$, $p = 0,684$; для групп «неосложненный дивертикул – инфильтрат брыжейки» $Z = -0,937$, $p = 0,349$; для групп «осложненный дивертикул – инфильтрат брыжейки» $Z = -0,865$, $p = 0,387$.

Аналогичные данные, свидетельствующие об отсутствии статистически значимых достоверных различий, были получены при определении концентраций ДНК Staphylococcus species в различном биологическом материале (рис. 5).

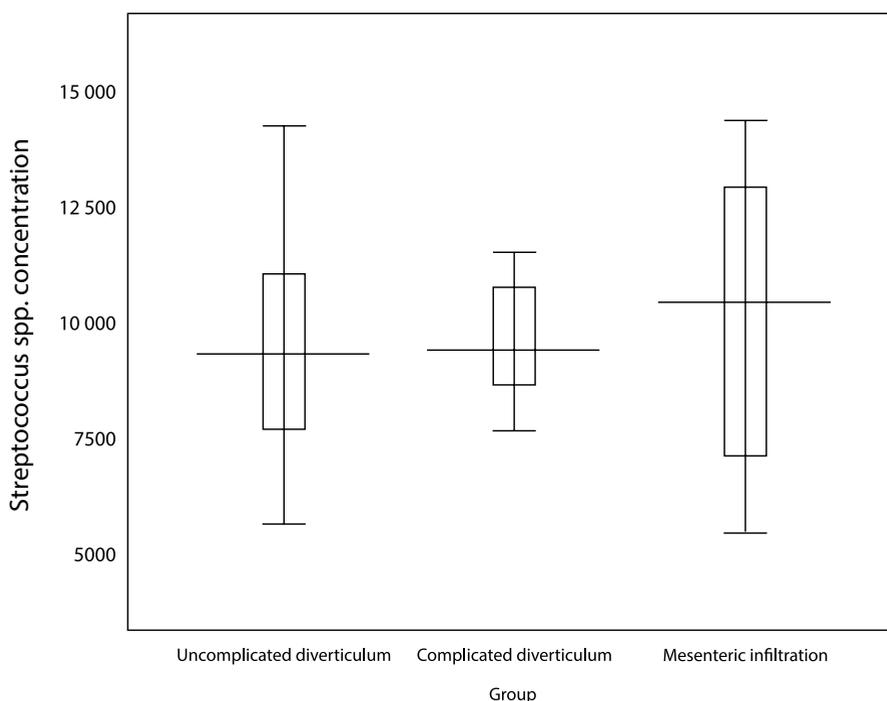


Рис. 4. Значения концентраций ДНК Streptococcus species в различном биологическом материале

Примечания: uncomplicated diverticulum – неосложненный дивертикул; complicated diverticulum – осложненный дивертикул; mesenteric infiltration – инфильтрат брыжейки.

Fig. 4. Streptococcus species DNA concentration values in various biological material

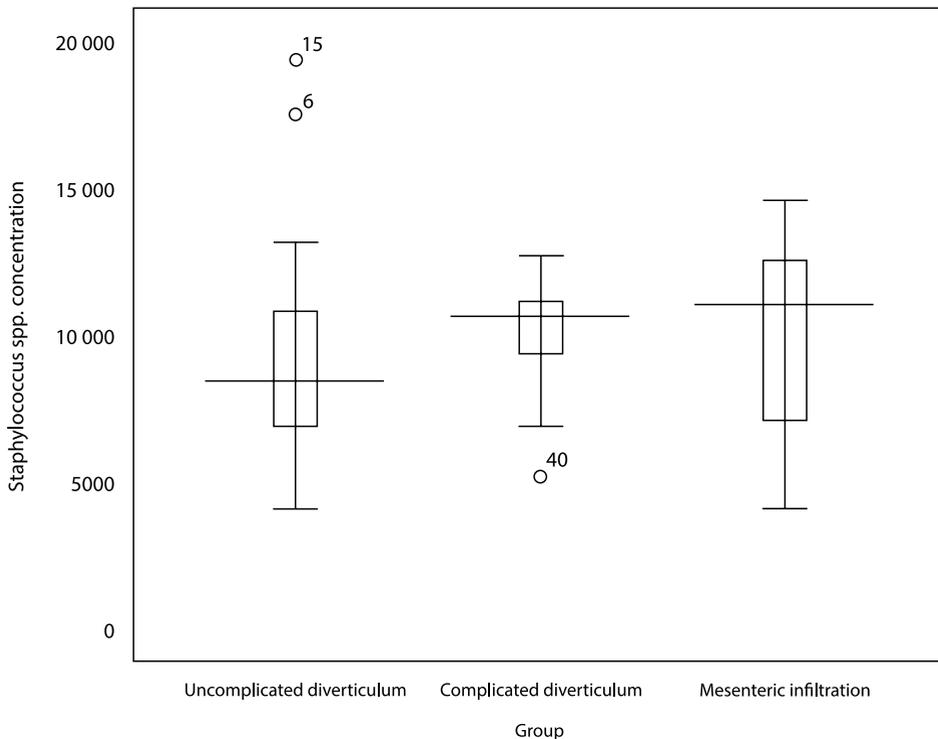


Рис. 5. Значения концентраций ДНК *Staphylococcus species* в различном биологическом материале

Примечания: uncomplicated diverticulum – неосложненный дивертикул; complicated diverticulum – осложненный дивертикул; mesenteric infiltration – инфильтрат брыжейки.

Fig. 5. Values of DNA concentrations of *Staphylococcus species* in various biological material

Критерий Манна – Уитни составил: для групп «неосложненный дивертикул – осложненный дивертикул» $Z=-1,784$, $p=0,074$; для групп «неосложненный дивертикул – инфильтрат брыжейки» $Z=-1,672$, $p=0,095$; для групп «осложненный дивертикул – инфильтрат брыжейки» $Z=-0,628$, $p=0,530$.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных молекулярно-генетических исследований установлено, что микробное инфицирование возбудителями бактериальной этиологии характерно в равной степени для осложненных и неосложненных дивертикулов, а также для инфильтратов брыжейки. Тем не менее, для указанных локализаций выявлены некоторые различия: в биоптатах из неосложненных дивертикулов и инфильтратов брыжейки бактериальные агенты выявляются как в моно-, так и в микст-состоянии; тогда как в биоптатах из осложненных дивертикулов возбудители выявляются только в виде ассоциаций. Микробный фактор вирусной этиологии был выявлен в биоптатах лимфоузлов (как в виде моноинфекции, так и в составе ассоциаций), а также

в биоптатах неосложненных дивертикулов в ассоциации с бактериальным микробным фактором.

Таким образом, на основании проведенных молекулярно-генетических исследований по оценке транслокации микрофлоры в слизистую оболочку и лимфоузлы мезоколона установлено, что присутствие в стенке кишки ДНК условно-патогенной флоры аэробной этиологии семейства *Enterobacteriaceae*, рода *Staphylococcus species*, рода *Streptococcus species* является микробиологическим фактором риска развития дивертикулярной болезни; микст-инфицирование стенки кишки возбудителями бактериальной и вирусной (ДНК *Herpes simplex virus I, II* типов, *Cytomegalovirus*, *Epstein – Barr virus*) этиологии является микробиологическим фактором риска развития осложнений дивертикулярной болезни; а вирусной поражение лимфоузлов является микробиологическим фактором риска развития рецидивов дивертикулярной болезни ободочной кишки.

Относительный риск развития осложнений дивертикулярной болезни ободочной кишки при микст-инфицировании стенки кишки возбудителями бактериально-вирусной этиологии составил $OR=15,658$ (нижняя – верхняя границы 95% ДИ 4,041–60,675) при $p<0,05$. Критерий χ^2 с поправкой Йейтса составил 34,301 при $p<0,001$, что свидетельствует о статистически достоверной значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска. Критерий ϕ составил 0,838, что свидетельствует об очень сильной связи между фактором риска и исходом. Отношение шансов для формирования осложнений дивертикулярной болезни при микст-инфицировании бактериально-вирусными патогенами в виде ассоциаций составило 140,250 (нижняя – верхняя границы 95% ДИ 18,137–1084,535) при $p<0,05$. Показатель диагностической чувствительности теста составил 89,47%, диагностической специфичности – 94,28%, предсказательной ценности положительного и отрицательного результатов – 89,47% и 94,28% соответственно.

Относительный риск развития рецидивов дивертикулярной болезни ободочной кишки при вирусном инфицировании лимфоузлов мезоколона составил $OR=13,200$ (нижняя – верхняя границы 95% ДИ 3,433–50,752) при $p<0,05$. Критерий χ^2 с поправкой Йейтса составил 33,444 при $p<0,001$, что свидетельствует о статистически достоверной значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска. Критерий ϕ составил 0,817, что свидетельствует об очень сильной связи между фактором риска и исходом. Отношение шансов для формирования рецидивов дивертикулярной болезни при вирусном инфицировании лимфоузлов мезоколона составило 102,667 (нижняя – верхняя границы 95% ДИ 15,755–669,029) при $p<0,05$. Показатель диагностической чувствительности теста составил 91,67%, диагностической специфичности – 90,32%, предсказательной ценности положительного и отрицательного результатов – 88,00% и 93,33% соответственно.

С использованием ROC-анализа установлено, что концентрация ДНК *Enterobacteriaceae* $7,4 \times 10^3$ копий/мл (т. е. точка отсечения) разделяет с чувствительностью 94,7% и специфичностью 74,3% ($AUC=0,920$ (95% ДИ 0,810–1,031), $p<0,001$) пациентов с дивертикулярной болезнью на две подгруппы: без осложненных дивертикулов и с осложненными дивертикулами. Относительный риск формирования осложненных дивертикулов при наличии в стенке кишки ДНК *Enterobacteriaceae* в концентрации более $7,4 \times 10^3$ копий/мл составил $OR=9,771$ (нижняя – верхняя границы 95% ДИ 1,412–67,638) при $p<0,05$. Критерий χ^2 с поправкой Йейтса составил 9,573 при

$p=0,002$, что свидетельствует о статистически достоверной значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска. Критерий ϕ составил 0,462, что свидетельствует об относительно сильной связи между фактором риска и исходом. Отношение шансов для формирования осложненных дивертикулов в зависимости от концентрации ДНК Enterobacteriaceae составило 19,059 (нижняя – верхняя границы 95% ДИ 2,288–158,782) при $p<0,05$.

Представленные данные молекулярно-генетических исследований по установлению микробиологических факторов риска развития дивертикулярной болезни ободочной кишки, ее осложнений и рецидивов являются предварительными и требуют проведения дальнейших исследований.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Schieffer K.M., Kline B.P., Yochum G.S. Pathophysiology of diverticular disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2018;12(7):683–692. doi: 10.1080/17474124.2018.1481746
2. Tursi A., Scarpignato C., Lanas A. Colonic diverticular disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):20. doi: 10.1038/s41572-020-0153-5
3. Hullar M.A., Sandstrom R., Lampe J.W. The Fecal Microbiome Differentiates Patients with a History of Diverticulitis vs Those with Uncomplicated Diverticulosis. *Gastroenterology*. 2017;152(5):624. doi: 10.1016/S0016-5085(17)32217-5
4. Barbara G., Barbaro M.R., Scafoli E. Gut microbiota, metabolome and immune signatures in patients with uncomplicated diverticular disease. *Gut*. 2016;66(7):1252–1261. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312377
5. Kvasnovsky C.L., Leong L.E.X., Choo J.M. Clinical and symptom scores are significantly correlated with fecal microbiota features in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2018;30(1):107–112. doi: 10.1097/MEG.0000000000000995
6. Jones R.B., Peery A., Tsilimigras M. An Aberrant Microbiota is not Strongly Associated with Incidental Colonic Diverticulosis. *Scientific Reports*. 2018;8(1). doi: 10.1038/s41598-018-23023-z
7. Камышников В. (ed.) *Methods of clinical laboratory research*. 8. Minsk: MEDpress-inform, 2016. (in Russian)



Скакун П.В.^{1,2}✉, Жилинский Е.В.^{2,3}, Губичева А.В.³, Алексеев С.А.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Минск, Беларусь

³ Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

Коагулопатии у пациентов с тяжелой ожоговой травмой: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Скакун П.В. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка материала, написание текста; Жилинский Е.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Губичева А.В. – сбор материала, обработка материала; Алексеев С.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование.

Подана: 19.05.2022

Принята: 05.09.2022

Контакты: skakun.p.v@ya.ru

Резюме

Термическая травма связана со значительным уровнем заболеваемости и летальности и является одной из недооцененных причин травматизма. Данный вид травматизма имеет значительные социально-экономические последствия, которые затрагивают все социальные группы населения. Тяжелая термическая травма приводит к развитию ожоговой болезни, которая сопровождается нарушением функции различных органов и систем, иммунной и воспалительной реакцией, метаболическими изменениями и распределительным шоком, которые могут привести к полиорганной недостаточности и смерти. Одним из осложнений ожоговой болезни является системная коагулопатия. Развитие коагулопатии у пациентов с ожоговой травмой значительно усложняет и без того высокий уровень интенсивной терапии, необходимый для данной группы пациентов. Четкие руководящие принципы для лечения коагулопатии у пациентов с тяжелыми ожогами на данный момент отсутствуют, поэтому дальнейшее изучение данного феномена является перспективным. В этом обзоре рассмотрены современные патогенетические теории развития коагулопатий, связанных с термической травмой, рассмотрено текущее понимание изменения компонентов системы свертывания, системы фибринолиза и воспалительного ответа в остром и отсроченном периоде ожоговой травмы.

Ключевые слова: ожоги, термическая травма, коагулопатия, ДВС

Skakun P.^{1,2}✉, Zhylnski Y.^{2,3}, Gubicheva A.³, Alekseev S.¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² City Clinical Emergency Hospital, Minsk, Belarus

³ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Coagulopathy in Patients with Severe Burn Injury: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Skakun P. – concept and design of research, collection of material, processing of material, writing of text; Zhylnski Y. – concept and design of research, editing; Gubicheva A. – collection of material, processing of material; Alekseev S. – concept and design of research, editing.

Submitted: 19.05.2022

Accepted: 05.09.2022

Contacts: skakun.p.v@ya.ru

Abstract

Thermal trauma is associated with a significant level of morbidity and mortality and is one of the underestimated causes of injury. Severe thermal trauma leads to the development of burn disease, which is accompanied by impaired function of various organs and systems, immune and inflammatory reactions, metabolic changes and distributive shock, which can lead to multiple organ failure and death. One of the complications of burn disease is systemic coagulopathy. The development of coagulopathy in patients with burn injury significantly increases the already high level of intensive care required for this group of patients. Clear guidelines for the treatment of coagulopathy in patients with severe burns are currently lacking, therefore further study of this phenomenon is promising. In this review, the current pathogenetic theories of coagulopathies associated with thermal trauma are surveyed, and the current understanding of changes in coagulation system components, the fibrinolysis system, and the inflammatory response in the acute and delayed period of burn injury is examined.

Keywords: burns, thermal injury, coagulopathy, DIC

■ ВВЕДЕНИЕ

Термическая травма связана со значительным уровнем заболеваемости и летальности и является одной из недооцененных причин травматизма [1, 2]. Данный вид травматизма имеет значительные социально-экономические последствия, которые затрагивают все социальные группы населения. Так, в мире ожоги занимают 3-е место в структуре всех внешних причин смерти вместе с отравлениями и суицидами [1–3]. Ежегодно около 11 млн человек нуждаются в госпитализации по причине термической травмы [2]. В США ежегодно регистрируется около 500 000 случаев ожоговой травмы, 40 тыс. госпитализаций и около 5 тыс. летальных исходов [2, 3]. В странах со средним и низким уровнем доходов прогнозируемая летальность от ожоговой травмы составляет 180 000 случаев в год [2]. В России ежегодно регистрируется

от 294,2 до 384 случаев термической травмы на 100 000 населения [4], в 2016 году группа пациентов с площадью поражения 30% поверхности тела и более составила около 3,2 тыс. пациентов, а летальность от термической травмы – около 1,5 тыс. случаев [4]. В Республике Беларусь ежегодно регистрируется около 30 тыс. случаев ожогового травматизма, 9 тыс. госпитализаций и около 350 летальных исходов [3]. По уровню инвалидизации, финансовым затратам на лечение пациентов и реабилитацию реконвалесцентов среди всех видов травм 1-е место занимают ожоги [5]. Прямая экономическая нагрузка составляет от 10,5 млн евро (Норвегия, 2007 г.) до 1 млрд долларов в год (США, 2000 г.), не включая косвенные расходы на инвалидизацию и реабилитацию [2, 7]. Средняя стоимость госпитализации пациента с термической травмой составляет 17 600 долл. США [8]. В России средняя стоимость лечения пациента с тяжелой ожоговой травмой составляет от 201 960 до 250 433 руб. [9].

Тяжелая термическая травма приводит к развитию ожоговой болезни, которая сопровождается нарушением функций различных органов и систем, иммунной и воспалительной реакцией, метаболическими изменениями и распределительным шоком, которые могут привести к полиорганной недостаточности и смерти [1, 10, 11]. Одним из осложнений ожоговой болезни является системная коагулопатия. Изменения коагуляции, описанные у пациентов с тяжелыми ожогами, схожи с изменениями, наблюдаемыми у пациентов с сепсисом или тяжелой травмой, однако имеют ряд особенностей [12]. Поскольку возникновение коагулопатии у пациентов с тяжелыми ожогами описывается как фактор риска повышенной заболеваемости и смертности в раннем периоде после ожогов, а также в более позднем клиническом течении [12, 13], коагулопатию можно рассматривать как потенциальную терапевтическую мишень. Четкие руководящие принципы для лечения коагулопатии у пациентов с тяжелыми ожогами на данный момент отсутствуют, поэтому дальнейшее изучение данного феномена является перспективным [12].

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Предоставить литературный обзор состояния вопроса о развитии коагулопатии при хирургическом лечении пациентов с ожоговой болезнью, выявить основные причины и типы коагулопатий у пациентов с ожоговой болезнью.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены и проанализированы 35 научных статей в базах данных PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, РИНЦ за период с 1993 по 2021 год, в которых приведены данные об эпидемиологии, клинике, профилактике и лечении коагулопатий у пациентов с ожоговой травмой. Временной интервал исследуемых научных статей обусловлен в целом небольшим количеством публикаций по данной теме. В обзор были включены рандомизированные контролируемые исследования, систематические обзоры, много-/одноцентровые исследования и метаанализы. Поисковые слова включали: «ожоги», «нарушения свертывания крови», «коагулопатия», «гемостаз» и «ожог-индуцированная коагулопатия». При подготовке обзора использовались рекомендации PRISMA [6].

■ ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Для понимания динамических изменений в свертывающей и противосвертывающей системах, а также развития дисфункции этих систем необходимо вспомнить основные положения современной концепции функционирования системы гемостаза. Выделяют два основных механизма инициации коагуляции: внешний путь (продукция тканевого фактора (ТФ)) и внутренний путь (воздействие на систему свертывания факторов, способных поддерживать аутоактивацию XII фактора) [14–16].

Активация каскада коагуляции по внешнему пути происходит через два основных механизма: выброс в кровоток ТФ при контакте плазмы крови с внесосудистыми клетками, такими как гладкомышечные клетки и фибробласты (которые конститутивно экспрессируют ТФ на своей поверхности), и внутрисосудистая экспрессия ТФ на поверхности лейкоцитов (моноцитов) и/или эндотелиальных клеток в ответ на агонисты (т. е. воспалительные цитокины). В первом случае воздействие ТФ происходит одновременно с воздействием белков внеклеточного матрикса, которые вызывают адгезию/активацию тромбоцитов, тем самым локализуя тромбоциты и ТФ в месте повреждения [14].

Запуск каскада по внутреннему пути основан на выбросе в кровь чужеродного материала (например, при сепсисе и других состояниях) и присутствии внутриклеточного материала (например ДНК-гистонов) вследствие физического разрушения клеток или индукции апоптоза [16, 17].

Активация системы гемостаза через внесосудистый ТФ необходима для локальной инициации свертывающей системы при повреждении сосуда с целью формирования и поддержания физического барьера (сгусток фибрина/тромбоцитов), который восстанавливает барьер между системой кровообращения и внесосудистым пространством. Напротив, присутствие инициаторов свертывания в циркулирующей крови, будь то молекулы, запускающие активацию ФХII, или внутрисосудистые клетки, экспрессирующие ТФ, зачастую обусловлено последствиями травмы или другой патологией [14–17].

Ключевым фактором ответа на повреждение сосудов является фермент тромбин. Этот фермент проявляет прокоагулянтные, антикоагулянтные, антифибринолитические и клеточные эффекты [14]. Ключевые роли тромбина в начальной фазе ответа на повреждение сосудов включают: образование фибрина из фибриногена; активацию тромбоцитов; активацию ФХIII (объединяет субъединицы фибрина, улучшая механическую стабильность фибринового матрикса); активацию активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (ТАFI) – карбоксипептидазы, которая модифицирует фибрин, повышая его устойчивость к лизису [14–17].

Негативная регуляция реакции коагуляции в первую очередь осуществляется за счет активности ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), АТ, протеина S (PS) и протеина C (PC). В комплексе эти факторы обеспечивают систему реакции с ограниченным порогом, в которой необходимо обеспечить стимул достаточной силы для продолжения реакции. TFPI представляет собой поливалентный ингибитор комплекса ФVIIa-ТФ. TFPI ингибирует комплекс ФVIIa-ТФ ФХа-зависимым образом и является первичным регулятором фазы инициации образования тромбина. АТ является членом семейства ингибиторов серпиновых протеиназ и образует необратимые комплексы с большинством протеиназ, участвующих в коагуляционном ответе, включая

тромбин, FXa, FXIa, TF-FVIIa и FXIa. AT является основным ингибитором тромбина, и его дефицит связан с учащением тромбоэмболических осложнений [14–17]. PS действует как ингибирующий кофактор и повышает эффективность TFP1 и PC. PC в первую очередь отвечает за ингибирование превращения протромбина в тромбин, и, соответственно, дефицит PC и FX связан с повышенным риском тромбоза [16]. Ключевые компоненты пути PC включают два белка, экспрессируемых на люминальной поверхности эндотелиальных клеток: тромбомодулин (TM), который связывает тромбин с образованием PC-азного комплекса, эффективного катализатора превращения PC в активированный PC, и рецептор PC эндотелиальных клеток, который доставляет PC к комплексу тромбин-TM [16]. Исследования указывают, что активация PC приводит к выключению комплексов FV/FVa и FVIII/FVIIIa. Активация PC является центральным динамическим антикоагулянтным механизмом, ограничивающим образование тромба в месте повреждения [14–16].

Образование фибрина приводит к запуску дополнительной – фибринолитической – системы, которая играет важную роль в подавлении физического расширения сгустка и в окончательном восстановлении структуры и целостности сосудов [16]. Ключевыми компонентами фибринолитической системы являются: плазминоген, t-PA (активатор тканевого плазминогена), который катализирует превращение плазминогена в плазмин, PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена 1), первичный плазменный ингибитор t-PA; альфа-2-антиплазмин (АП), основной плазменный ингибитор плазмина; TAFI, который в своей активированной форме подавляет активацию плазминогена на поверхности фибрина. Фибриновый компонент сгустка крови действует как кофактор активации плазминогена t-PA, что приводит к эффективной продукции плазмина только в месте отложения фибрина [14–16].

Однако свертывающая и противосвертывающая системы не существуют изолированно и подвержены влиянию общих реакций организма, таких как воспалительный ответ. Воспалительный процесс и коагуляция имеют сложную систему связей посредством индуцированной экспрессии TF. Так, интерлейкин-6 (ИЛ-6) и интерлейкин-8 (ИЛ-8) увеличивают экспрессию TF моноцитов *in vitro*, а такие воспалительные цитокины, как интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), индуцируют прикрепление микрочастиц, несущих TF из моноцитов на поверхности эндотелия. Исследование эндотоксемии у людей показало, что экспрессия мРНК TF увеличивалась в 100 раз после введения липополисахарида [13, 18]. С повышением уровня мРНК TF тесно коррелирует повышение тромбин-антитромбинового комплекса (ТАТ) и протромбинового фрагмента, что указывает на результирующее увеличение активности тромбина [13, 18].

Воспалительный процесс также стимулирует коагуляцию за счет ингибирования фибринолиза. PAI-1 стимулируется ИЛ-6 и ФНО- α , способствуя ингибированию фибринолиза [13]. Кроме того, подавление TM и PC за счет действия ИЛ-1 и ФНО- α может способствовать распространению коагуляции за пределы непосредственно поврежденной ткани [18].

При общей площади ожогов более 15–20% поверхности тела и/или глубоких ожогах более 10% поверхности тела развивается сложный комплекс взаимосвязанных патофизиологических реакций и системных клинических проявлений в ответ на ожоговое поражение кожи и подлежащих тканей, получивший название «ожоговая болезнь». В течении этого патологического процесса выделяют ряд последовательных

стадий: ожоговый шок (в зависимости от тяжести поражения длится 2–4 суток), ожоговая токсемия (10–12 дней с момента травмы), септикоциемия и инфекционные осложнения, реконвалесценция или ожоговое истощение [11].

В первые 48 часов у пациентов с тяжелой ожоговой травмой развивается ожоговый шок, который относится к травматическому гиповолемическому шоку и включает элементы распределительного и кардиогенного шока [19]. Ожоговый шок характеризуется диффузным синдромом повышения сосудистой проницаемости, при котором происходит потеря белков, электролитов и плазмы, что приводит к дополнительному уменьшению внутрисосудистого объема, ухудшению перфузии органов-мишеней и развитию клеточной дизоксии (абберантный клеточный метаболизм кислорода) [19, 20]. Ожоговая травма также активирует каскад коагуляции и иммунную систему, усиливая нарушение макро- и микроциркуляции. Воспалительная реакция приводит к повреждению эндотелия, увеличивает синдром повышения сосудистой проницаемости и вызывает тяжелую коагулопатию [19, 27].

В этот период развивается нарушение гемостаза, получившее название острой ожоговой коагулопатии (ООК), или ожог-индуцированной коагулопатии (ОИК) [17, 26]. Дисфункция системы коагуляции в период ожогового шока характеризуется активацией путей прокоагуляции, усиленной фибринолитической активностью и нарушением активности природных антикоагулянтов, причем эти изменения пропорционально зависят от площади ожога и глубины поражения [13, 21, 23–25].

Патогенез ОИК у пациентов с тяжелыми ожогами многофакторный, так как несколько патофизиологических механизмов по отдельности или в сочетании могут индуцировать или усугублять коагулопатию [13, 17].

Первый из них – активация внешнего пути посредством воздействия или высвобождения ТФ. Это подтверждается наблюдаемой пропорциональностью между тяжестью коагулопатии и тяжестью ожогов [13, 17, 22, 27].

Развитие гипервоспалительного синдрома у пациентов с тяжелой ожоговой травмой также может служить важным патофизиологическим фактором активации свертывающей системы. Тяжелая ожоговая травма вызывает как локальную воспалительную реакцию на коагуляционный некроз, так и системный воспалительный ответ, вторичный по отношению к циркулирующим цитокинам [14, 22, 33]. Начальная фаза «отлива» гиперметаболического синдрома, развивающаяся в течение первых 1–3 дней после термической травмы, характеризуется снижением тканевой перфузии и временным снижением скорости метаболизма, сходным с кратковременной реакцией «бей или беги» [30]. В первые 24 часа уровни ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α и других воспалительных цитокинов повышаются, и их уровни коррелируют с летальностью в первые 48 часов [7, 28, 30]. Ряд исследований показывает, что гипервоспалительный синдром, особенно повышение уровней ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α среди других цитокинов, сдвигает гемостатический баланс в сторону коагуляции [14]. Однако взаимосвязь между гипервоспалительным синдромом при тяжелой термической травме и его влиянием на ООК недостаточно изучена.

Еще один важный патофизиологический компонент – гипоперфузия [17, 28, 31]. Важная особенность ожогового шока – прогрессирующая во времени плазмопотеря, опережающая потерю клеточных элементов. Это позволяет поддерживать центральную гемодинамику на уровне компенсации и субкомпенсации благодаря централизации гемодинамики и мобилизации интерстициальной жидкости в сосудистое

русло, однако уже в этот период при кажущемся временном благополучии развиваются тяжелые метаболические нарушения в периферических тканях [31]. Гипоперфузия тканей приводит к анаэробному метаболизму, ацидемии и лактацидемии [17].

Важное значение в развитии коагулопатии имеет гипотермия. У пациентов с тяжелой термической травмой выражены три периода гипотермии: на догоспитальном этапе, при выполнении хирургического вмешательства и в послеоперационном периоде [34, 35]. Поскольку обожженные пациенты теряют свой основной терморегуляторный барьер, у них снижается способность поддерживать температурный гомеостаз [30]. Гипотермию от потери тепла через раны усугубляет массивная инфузия растворов комнатной температуры [17, 31].

Часто у пациентов сочетается тяжелая ожоговая травма и термоингаляционная травма, которая также вносит свой вклад в развитие коагулопатии [33].

Уход за пациентами с тяжелой ожоговой травмой заметно отличается от ухода за другими травмированными пациентами ввиду множества факторов (значительная инфузионная терапия, ингаляционная травма и дисфункция кожных покровов). Учитывая массивную инфузионную терапию, а также разную частоту встречаемости ООК, исследователи пришли к выводу, что значительным патогенетическим фактором развития коагулопатии у пациентов с тяжелой ожоговой травмой является гемоделиция [17, 27, 30].

В сумме коагулопатия, гипотермия (снижение температуры тела до 35,5 °C и менее) и ацидемия (рН менее 7,25) получили название «смертельная триада». Наличие «смертельной триады» у тяжело обожженных пациентов приводит к значительному увеличению летальности [17, 30, 36].

Таким образом, в первые 48 часов с момента травмы на систему гемостаза воздействует целый комплекс патогенетических факторов, приводящий к нарушению функционирования данной системы и развитию коагулопатии. Рассмотрим подробно известные изменения на основных компонентах системы гемостаза.

Прокоагулянтные факторы при ООК

В подавляющем большинстве случаев уровни тромбоцитов остаются неизменными при острой термической травме [14]. Однако данные исследований об уровне тромбоцитов в раннем периоде тяжелой термической травмы противоречивы. Так, есть исследования, которые указывают, что количество тромбоцитов повышено уже при поступлении у пациентов с термической травмой [14, 27], что может отражать вариабельность времени до измерения после травмы. Существует предположение, что внутрисосудистый гемолиз и фрагментация эритроцитов могут привести к псевдотромбоцитозу, который может возникнуть в раннем периоде [36]. Растущее использование вязкоупругих измерений показывает, что при нормальном количестве тромбоцитов функция тромбоцитов снижается [14]. Уровень фибриногена увеличивается в первые 48 часов после ожоговой травмы [14, 30]. Уровень тромбин-анти-тромбинового комплекса (ТАК) увеличивается сразу после ожога и достигает пика в течение 48 часов [14, 21, 30]. При этом уровни ТАК коррелируют с тяжестью травмы и исходом [14]. Повышение уровня ТАК в первые 48 часов после ожога свидетельствует о продолжающемся системном образовании тромбина. Уровень FV сохраняется в норме в течение первых 48 часов после травмы [14]. Это говорит о том, что наблюдаемое увеличение образования тромбина недостаточно существенно

для снижения уровня ФV. Кроме того, это может указывать на основную разницу в механизмах, лежащих в основе риска кровотечения при термической и механической травме. Так, при травматической коагулопатии наблюдается снижение уровня ФV из-за APC-опосредованного протеолиза [37]. Активность ФVIIa повышена в первые 48 часов после термического повреждения и коррелирует с тяжестью травмы и с прогнозом [40]. ФVIII быстро увеличивается в течение первых 48 часов и остается выше нормальных значений до 40 дней после травмы [38, 43]. Важно, что ФVIII накапливается в эндотелиальных клеточных тельцах Вибеля – Палада вместе с фактором фон Виллебранда (ФWF) и экзоцитоз ФWF в просвет сосуда является важным компонентом первичного гемостаза в ответ на повреждение эндотелия сосудов [14].

Антикоагулянтная система при ООК

Изменения в уровнях эндогенных антикоагулянтов в литературе описаны лучше, чем состояние прокоагулянтной системы. При тяжелой термической травме наблюдается снижение уровней антитромбина (АТ), протеина С (РС) и протеина S (PS) в течение первых 48 ч. после травмы, а уровни растворимого ТМ и TFPI увеличиваются или остаются на нормальном уровне [38]. АТ является основным ингибитором ключевых ферментов свертывания крови, включая тромбин и FXa. Таким образом, снижение уровня АТ отражает снижение способности подавлять коагуляцию. В течение 48 ч. после ожоговой травмы наблюдается заметное снижение уровня АТ [21, 38]. РС и PS являются ключевыми компонентами антикоагулянтной системы. Концентрации РС и PS снижаются сразу после термического повреждения [14, 17]. Потеря как РС, так и PS после ожоговой травмы приводит к одновременному снижению способности подавлять коагуляцию с потенциально повышенным риском тромбообразования и снижением ингибирования воспаления [38]. ТМ представляет собой трансмембранный гликопротеин, экспрессируемый на просветной поверхности эндотелиальных клеток [14]. Он функционирует как рецептор с высоким сродством к тромбину, и образующийся в результате комплекса является основным физиологическим активатором РС. Оценка ТМ после повреждения обычно зависит от измерения фрагментов, высвобождаемых при протеолизе внеклеточного домена ТМ [38], измеренных как растворимый ТМ. В модели ожога у кроликов было обнаружено, что термическое повреждение вызывает выделение ТМ из эндотелия [14, 17], эффективно лишая его антикоагулянтной роли в активации РС. У пациентов с тяжелой термической травмой уровни ТМ в плазме увеличиваются в течение 48 часов после травмы [14]. В сумме это указывает на то, что при тяжелой термической травме наблюдается активация или повреждение эндотелия, что приводит к отщеплению ТМ от эндотелия и увеличению растворенного ТМ. Термическое повреждение кожных покровов и прогрессирование зоны стаза в раннем периоде после травмы способствует гиперкоагуляционному состоянию за счет протеолиза ТМ. Похожее повышение растворимого ТМ наблюдается при травматической коагулопатии [38].

Система фибринолиза при ООК

После ожоговой травмы активность и концентрация профибринолитических ферментов увеличиваются. Наиболее часто внимание уделяют тканевому активатору плазминогена (t-PA) и плазминогену. Концентрация t-PA увеличивается в острой фазе ожоговой травмы [14, 39]. Уровни плазминогена снижаются сразу после

термической травмы и пропорциональны тяжести травмы [14]. Несмотря на быстрое увеличение профибринолитической активности после ожоговой травмы, также наблюдается увеличение антифибринолитических факторов. Ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1) и альфа-2-антиплазмин (AP) являются наиболее широко изучаемыми ингибиторами фибринолиза. PAI-1 связывается с t-PA и урокиназным активатором плазминогена (u-PA), чтобы предотвратить превращение плазминогена в плазмин [17]. Уровни PAI-1 увеличиваются и достигают пика сразу после ожоговой травмы, затем концентрация снижается до нормального или почти нормального уровня [14, 17]. Немедленное послеожоговое подавление фибринолиза может быть необходимо для сохранения гомеостаза коагуляции после термического повреждения, но вторичная активация фибринолитической системы в ответ на отложение фибрина может привести к парадоксальному состоянию гипофибринолиза, сосуществующего с направленным фибринолизом [38].

Таким образом, в первые 48–72 часа у пациентов с тяжелой термической травмой наблюдается чистое увеличение прокоагулянтного потенциала. Исследования компонентов фибринолитического каскада свидетельствуют как о гипер-, так и о гипофибринолизе. Являются ли эти изменения частью более широкого явления, уникального для ожоговой травмы, или скорее частью общей реакции на травму, неясно [7]. Следует проявлять осторожность при попытке определить состояние гипер- или гипокоагуляции, основываясь исключительно на уровнях отдельных маркеров. Исследования демонстрируют индукцию обоих состояний в раннем периоде ожоговой болезни [14, 40].

Раннее выявление нарушений коагуляции у пациентов с ожоговой болезнью может быть проблемой. Оценка специфических маркеров коагуляции обычно занимает много времени и почти всегда является дорогостоящей, в то время как рутинные лабораторные тесты на коагуляцию, такие как МНО и АЧТВ, имеют ограниченную диагностическую ценность. Отсутствие четких определений или диагностических критериев коагулопатии, а также отсутствие простых и легко интерпретируемых диагностических тестов могут смазать частоту выявления коагулопатии у пациентов с тяжелыми ожогами. Стандартизация определения коагулопатии и получение лучшего набора диагностических тестов могут стать первым шагом к лучшему пониманию истинной частоты коагулопатии у этих пациентов. Следовательно, возникает необходимость выявления потенциальных факторов, которые определяют предрасположенность пациентов к гипер- или гипокоагуляции среди демографических характеристик, характеристик травмы, клинических и лабораторных методов исследования, показателей стандартной коагулограммы, биохимических маркеров воспаления, показателей стандартной тромбоэластограммы.

Как только пациент переживает ожоговый шок (48–72 часа), начинается период, когда длительное существование гиперметаболического синдрома, интенсивная терапия и хирургическое лечение [47], развитие инфекционных осложнений оказывают значительное влияние на дальнейшее состояние пациента. В то же время уровни некоторых из компонентов свертывания, повышающиеся во время ожогового шока, остаются аномально повышенными или пониженными. В этот период начинается активное хирургическое лечение (некрэктомии и пластическое закрытие раневых дефектов). Способность образовывать и поддерживать тромб играет ключевую роль в возможности выполнения оперативного лечения.

Гиперметаболический синдром сохраняется и после ожогового шока [3, 30]. После острой фазы начинается фаза гиперметаболического «потока», характеризующаяся повышенной перфузией поверхностных тканей, высоким уровнем адреналина, глюкокортикоидов и повышенным уровнем воспалительных цитокинов. Наблюдается корреляция высоких уровней ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12 и ФНО- α в плазме через 1 неделю после ожоговой травмы и летальных исходов [7, 30]. Выброс катехоламинов стимулирует агрегацию тромбоцитов [8].

На 10–12-е сутки после ожоговой травмы развивается период гнойно-септических осложнений, в том числе и септических. Сепсис является частым осложнением у пациентов с тяжелыми ожогами, и индуцированная сепсисом коагулопатия (СИК) может также вызывать или усугублять существующую коагулопатию у пациентов с тяжелыми ожогами [1, 31, 43]. Активация системы свертывания крови и последующее образование тромбов происходят у большинства пациентов с сепсисом [43]. Примерно у половины всех пациентов с сепсисом наблюдается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) [43]. Во время СИК ключевую роль играют как форменные элементы крови, так и эндотелиальные клетки сосудов, а также факторы свертывания. Каскад свертывания крови инициируется экспрессией ТФ на моноцитах, тромбоцитах, эндотелиальных клетках и, возможно, на нейтрофилах [43]. Комплекс, состоящий из ТФ и фактора VIIa, катализирует превращение неактивного ФХ в его активную форму, что приводит к дальнейшей активации свертывания крови [43].

Ввиду развития гиперметаболического синдрома и присоединения инфекционных осложнений уровни цитокинов у пациентов с ожоговой травмой значительно отличаются от уровней у здоровых пациентов. Цитокины, продуцируемые лейкоцитами в ответ на инфекционные процессы, стимулируют экспрессию ТФ и последующую активацию коагуляции. Так, ИЛ-6 может инициировать экспрессию ТФ в мононуклеарных клетках, а ингибирование этого цитокина может блокировать ТФ-зависимую генерацию тромбина [30–44]. ФНО- α , цитокин, продуцируемый моноцитами крови и тканевыми макрофагами в условиях эндотоксемии и воспаления, может стимулировать экспрессию ТФ несколькими клеточными линиями, включая эндотелий. Также ФНО- α может одновременно ингибировать антикоагулянтные РС и PS [18]. Эти пути управляются стимуляцией моноцитов и высвобождением цитокинов в ответ на связывание ТФ-ФVIIa рецептора, активирующего протеазу (PAR) 2, которое стимулирует высвобождение ИЛ-6 и ИЛ-8 [30–35]. Точно так же рецепторы PAR 1, 3 и 4, обнаруженные на тромбоцитах, эндотелии, лейкоцитах и многих других клетках, связывают тромбин и другие факторы свертывания крови. Это приводит к дальнейшей активации тромбоцитов и эндотелиальных клеток, инфильтрации нейтрофилов и высвобождению цитокинов [32]. Система комплемента в условиях ответа на инфекционные раздражители активируется несколькими механизмами и представляет собой еще одну точку связи между воспалением и коагуляцией. Система комплемента может быть активирована антителами к элементам бактерий, эндотоксинами или прямым контактом с бактериями. После активации факторы комплемента могут воздействовать на систему свертывания крови через несколько механизмов. Терминальный комплекс комплемента (ТКК) может активировать эндотелий, обеспечивая поверхность, способствующую образованию сгустков [30]. Активированный C3 альтернативного пути может активировать тромбоциты

и стимулировать агрегацию. Точно так же активированный C5 стимулирует широкий спектр воспалительных и эндотелиальных клеток, вызывая экспрессию ТФ. Комплемент вызывает образование сгустков различными способами в ответ на вторжение микробов. Однако система свертывания крови при активации может также воздействовать на компоненты системы комплемента. Тромбин является мощным активатором C5, ведущим к последующему образованию ТКК. Плазмин, конечный фермент деградации фибринового сгустка, может активировать как C5, так и C3. Другие сериновые протеазы в каскадах коагуляции также активируют комплемент, включая F1Xa, FXa, FXIa и FXIIa [30].

Важную роль в СИК играет активация нейтрофилов. Во-первых, активированные нейтрофилы в значительных количествах презентуют ТФ. Активация нейтрофилов может происходить как в ответ на прямое взаимодействие с микроорганизмами (нейтрофилы фагоцитируют инородное тело), так и через активацию небольшими молекулами, высвобождаемыми поврежденными клетками или бактериями. Нейтрофилы в ответ на активацию высвобождают эластазу, которая ингибирует плазминоген путем расщепления. Более того, эластаза нейтрофилов ингибирует важный супрессор системы свертывания крови, ингибитор пути ТФ. Наибольший вклад нейтрофилов в иммунотромбоз происходит через их способность высвободить внеклеточные ловушки нейтрофилов (NET). Эти сети, как следует из названия, помогают в отлове и удалении микроорганизмов. NET содержат значительное количество ДНК и различных белков, включая гистоны и антимикробные белки, которые способствуют улавливанию и нейтрализации бактерий. Сети также прямо и косвенно влияют на коагуляцию. Внеклеточная ДНК, часто в форме NET, связана с образованием фибрина. NET ввиду своей отрицательно заряженной поверхности инициируют активацию FXII. Также NET, благодаря своей способности связываться с фибрином, ингибируют деградацию сгустка, блокируя сайты расщепления фибрина tPA и связыванием плазминогена. Данная особенность служит причиной развития микротромботических осложнений в период сепсиса [30]. Таким образом, СИК остается сложной проблемой для хирургов и реаниматологов, поскольку маркеры, позволяющие ее идентифицировать, отсутствуют, а лечение зависит от пациента. Процесс, лежащий в основе SIC, представляет собой сложную взаимосвязанную структуру протеаз как свертывающего, так и воспалительного каскадов, что объясняет сложность лечения [29, 30, 32].

Еще один важный патогенетический компонент развития коагулопатии в позднем периоде ожоговой травмы – оперативное лечение пациентов. Интраоперационная кровопотеря является важной проблемой в ожоговой хирургии. У пациентов с тяжелой ожоговой травмой наблюдается интраоперационное истощение факторов свертывания, фибриногена и тромбоцитов, что приводит к развитию коагулопатии [14, 17, 30, 41]. В то же время необходимость переливания крови связана с утяжелением течения коагулопатии [41–43]. Интенсивная терапия, особенно мощная инфузионная терапия, также оказывает свое воздействие на систему гемостаза.

Из вышеописанного видно, что к продолжающемуся воздействию патогенетических факторов ОИК присоединяется целый комплекс новых факторов, что усугубляет дисбаланс в системе гемостаза и приводит к изменению характеристик коагулопатии. На уровне компонентов системы гемостаза происходят следующие изменения.

Состояние прокоагулянтной системы в позднем послеожоговом периоде

После ожогового шока многие исследования указывают на повышение уровня тромбоцитов [14, 17]. Активность ТАК и ФVII остается повышенной в течение недели с момента ожоговой травмы, что указывает на гиперкоагуляцию [14]. Активность ФVIII как острофазового агента повышена в первые дни после термической травмы, во время оперативного лечения, в то время как активность ФII и ФХ снижена [14, 17]. Уровни фибриногена достигают пика в течение первой недели после ожоговой травмы и сохраняются повышенными, однако в послеоперационном периоде наблюдается снижение уровня фибриногена в связи с кровопотерей [14, 38].

Состояние антикоагулянтной системы в позднем послеожоговом периоде

Активность АТ снижается после термической травмы, и уровень снижения АТ коррелирует с тяжестью травмы, с неблагоприятными исходами [14, 21]. В периоперационном периоде активность АТ снижается еще больше. Уровни PC и PS, как правило, снижаются в первые дни после ожоговой травмы [21, 45]. Уровень растворимого ТМ обычно повышается через 48 часов и продолжает оставаться повышенным в течение 7 дней после ожоговой травмы [14]. Кроме того, было показано, что уровни растворимого ТМ у людей тесно связаны с повышением уровня ФНО- α после ожоговой травмы, что позволяет предположить, что ФНО- α стимулирует выработку ТМ [40].

Система фибринолиза в позднем послеожоговом периоде

Уровни tPA после ожогового шока постепенно нормализуются после резкого повышения в течение 24 часов после ожоговой травмы. Также наблюдается повышение уровня PAI-1 и D-димера [14, 46]. Уровни плазминогена постепенно увеличиваются, после снижения в остром периоде до нормального или почти нормального физиологического уровня к 5-му дню после ожога. Наблюдается корреляция уровней плазминогена с тяжестью термической травмы [14]. Взаимосвязь между уровнями плазминогена и тяжестью термической травмы может иллюстрировать дозозависимую активацию фибринолитической активности: более тяжелые ожоги приводят к большому фибринолизу и снижению уровня плазминогена [17, 47].

Таким образом, поздние осложнения, связанные с ожогами, такие как сепсис и кровотечения, вызванные оперативным лечением, также могут вызывать коагулопатию и могут влиять на коагуляцию. Нормализация фибринолитических факторов, по-видимому, связана с выживаемостью, хотя эти данные еще нуждаются в изучении [30].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом современное понимание коагулопатии у пациентов с тяжелой термической травмой предполагает, что изменения в компонентах свертывающей, фибринолитической и воспалительной систем приводят к функциональным изменениям в динамике сгустка после ожоговой травмы. Эти изменения значительно отличаются от наблюдаемых при травматической коагулопатии. Однако сосредоточение внимания только на изменениях уровней этих маркеров может привести к ошибочным выводам о динамике свертывания и, следовательно, может привести к упущенным возможностям для выявления (и предотвращения или лечения) тромботических

или геморрагических осложнений. Попытки зафиксировать эти изменения с помощью обычных анализов коагуляции (ПВ, АЧТВ, количество тромбоцитов) оказались в целом недостаточными для характеристики коагулопатий при ожоговой болезни. Продолжаются исследования и разработка новых технологий для прогнозирования, диагностики и профилактики данных коагулопатий, принятия клинических решений, таких как коррекция интенсивной терапии, предоперационная подготовка и послеоперационное ведение пациентов.

Клиническое значение и подходы к профилактике и лечению коагулопатий при ожоговой болезни продолжают обсуждаться. Пациенты с тяжелыми ожогами сталкиваются с многочисленными трудностями на пути к выздоровлению. После первоначального лечения и реанимации эти пациенты сталкиваются с длительным пребыванием в стационаре, многочисленными операциями, повышенным риском инфицирования и сепсиса и множеством психосоциальных препятствий. Добавление прогрессирующей или нераспознанной коагулопатии может еще больше усложнить этот путь и привести к негативным последствиям. Прогнозируя и принимая действия до или сразу после начала ОИК, врачи смогут оптимизировать уход за своими пациентами с помощью надежной сортировки и целенаправленных вмешательств.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Greenhalgh D. Management of Burns. *N. Engl. J. Med.* 2019;380(24):2349–2359. doi: 10.1056/NEJMr1807442
- The World Health Organization. *Burns*. Newsletter №365. April 2014. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs365/ru> (in Russian)
- Zhyllinski Y., Gubicheva A., Skakun P. The scale of diagnostics of sepsis in patients with severe thermal injury. *Emergency medicine*. 2017;6(4):485–495. (in Russian)
- Alexseev A., Tyurnikov Yu. Statistical indicators of the work of burn hospitals in the Russian Federation for 2009. *Combustiology*. 2011;44. Available at: <http://combustiology.ru/journal/statisticheskie-pokazateli-raboty-ozhogovy-h-statsionarov-rossijskoj-federatsii-za-2009-god> (in Russian)
- Kondrashova D., Yeliseyeva Ye., Gelfser B. Substantiation of pharmaceutical therapy protocols in patients with burns. *Problems Of Standardization In Healthcare*. 2011;1–2:8–12. (in Russian)
- Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med.* 2021;18(3). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8007028>
- Nielson C.B., Duethman N.C., Howard J.M. Burns: Pathophysiology of Systemic Complications and Current Management. *J. Burn Care Res.* 2017;38(1):469–481. doi: 10.1097/BCR.0000000000000355
- Veeravagu A., Yoon B.C., Jiang B. National Trends in Burn and Inhalation Injury in Burn Patients: Results of Analysis of the Nationwide Inpatient Sample Database. *J. Burn Care Res.* 2015;36(2):258–265. doi: 10.1097/BCR.0000000000000064
- Obukhova E. Technological Justification Of The Cost Of Treatment Of Thermal Injuries. *Astrakhan Medical Journal*. 2010;5(4):137–141. (in Russian)
- Williams F.N., Herndon D.N. Metabolic and Endocrine Considerations After Burn Injury. *Clin. Plast. Surg.* 2017;44(3):541–553. doi: 10.1016/j.cps.2017.02.013
- Savelev V., Kirienko A. *Clinical surgery: a national guide*. Moscow: GEOTAR-Media. 2008;l:864. (in Russian)
- Glas G.J., Levi M., Schultz M.J. Coagulopathy and Its Management in Patients With Severe Burns. *J. Thromb. Haemost.* 2016;14(5):865–74. doi: 10.1111/jth.13283
- Marsden N.J., Van M., Dean S. Measuring Coagulation in Burns: An Evidence-Based Systematic Review. *Scars Burn Heal.* 2016;3. doi: 10.1177/2059513117728201
- Ball R.L., Keyloun J.W., Brummel-Ziedins K. Burn-Induced Coagulopathies: a Comprehensive Review. *Shock*. 2020;54(2):154–167.
- Kubyskin A., Pylaeva N., Fomochkina I. Trauma, hemostasis and disseminated intravascular coagulation syndrome: pathogenic mechanisms of coagulation disorders. *Clinical pathophysiology*. 2016;4:104–117. (in Russian)
- Volkova S., Borovkov N. *Fundamentals of clinical hematology: Textbook*. N. Novgorod: Publishing House, Nizhny Novgorod State Medical Academy. 2013:400. (in Russian)
- Borisov V., Ermolov A. Coagulopathy in patients with severe burns (review). *Transfusiology*. 2019;20(1):38–48. (in Russian)
- Jackson S.P., Darbousset R., Schoenwaelder S.M. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019;133(9):906–918.
- Jeschke M.G., van Baar M.E., Choudhry M.A. Burn injury *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2020;6(1):11. doi: 10.1038/s41572-020-0145-5
- Standl T., Annecke T., Corsorbi I. The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2018;115(45):757–768. Published online 2018 Nov 9. doi: 10.3238/arztebl.2018.0757
- Lavrentieva A., Kontakiotis T., Bitzani M. Early coagulation disorders after every burn injury: impact on mortality. *In. Care Med.* 2008;34(4):700–706. doi: 10.1007/s00134-007-0976-5
- Marsden N.J., Lawrence M., Davies N. The effect of the acute inflammatory response of burns and its treatment on clot characteristics and quality: A prospective case controlled study. *Burns*. 2020;46(5):1051–1059. doi: 10.1016/j.burns.2019.11.008

23. Geng K., Liu Y., Yang Y. Incidence and Prognostic Value of Acute Coagulopathy After Extensive Severe Burns. *J. Burn Care Res.* 2020;41(3):544–549. doi: 10.1093/jbcr/irz178
24. Keyloun J.W., Le T.D., Pusateri A.E. Circulating Syndecan-1 and Tissue Factor Pathway Inhibitor, Biomarkers of Endothelial Dysfunction, Predict Mortality in Burn Patients. *Shock.* 2021;56(2):237–244. doi: 10.1097/SHK.0000000000001709
25. Kaita Y., Nishimura H., Tanaka Y. Effect of acute coagulopathy before fluid administration in mortality for burned patients. *Burns.* 2021;47(4):805–811. doi: 10.1016/j.burns.2020.10.011
26. Ma Q.M., Liu X.B., Wu G.S. Retrospective cohort study on the coagulation characteristics of adult patients with extensively severe burn in shock stage and its alarming value. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2021;37(2):150–156. (in Chin.)
27. Lippi G., Ippolito L., Cervellin G. Disseminated intravascular coagulation in burn injury. *Semin. Thromb. Hemost.* 2010;36(4):429–436.
28. Gibson B.H.Y., Wollenman C.C., Moore-Lotridge S.N. Plasmin drives burn-induced systemic inflammatory response syndrome. *JCI Insight.* 2021;6(23):e154439. doi: 10.1172/jci.insight.154439
29. Tejiram S., Brummel-Ziedins K.E., Orfeo T. In-depth analysis of clotting dynamics in burn patients. *J. Surg. Res.* 2016;202(2):341–51. doi: 10.1016/j.jss.2016.01.006
30. Xiao K., Zhao W., Liao X. Early correction of coagulopathy reduces the 28-day mortality in adult patients with large-area burns. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2021;46(8):851–857. doi: 10.11817/j.jissn.1672-7347.2021.190817
31. Hofstra J.J., Vlaar A.P., Knape P. Pulmonary activation of coagulation and inhibition of fibrinolysis after burn injuries and inhalation trauma. *J. Trauma.* 2011;70(6):1389–1397. doi: 10.1097/TA.0b013e31820f85a7
32. Sommerhalder C., Blears E., Morton A.J. Current Problems in Burn Hypermetabolism. *Curr. Probl. Surg.* 2020;57(1):100709. doi: 10.1016/j.cpsurg.2019.100709
33. Glas G.J., Levi M., Schultz M.J. Coagulopathy and Its Management in Patients With Severe Burns. *J. Thromb. Haemost.* 2016;14(5):865–874. doi: 10.1111/jth.13283
34. Muthukumar V., Karki D., Jatin B. Concept of Lethal Triad in Critical Care of Severe Burn Injury. *Indian J. Crit. Care Med.* 2019;23(5):206–209. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23161
35. Mitra B., Wasiaak J., Cameron P.A. Early coagulopathy of major burns. *Injury.* 2013;44(1):40–43. doi: 10.1016/j.injury.2012.05.010
36. Sherren P.B., Hussey J., Martin R. Lethal triad in severe burns. *Burns.* 2014;40(8):1492–6. doi: 10.1016/j.burns.2014.04.011
37. Lawrence C., Atac B. Hematologic changes in massive burn injury. *Crit. Care Med.* 1992;20(9):1284–1288. doi: 10.1097/00003246-199209000-00015
38. Brohi K., Cohen M.J., Ganter M.T. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J. Trauma.* 2008;64(5):1211–1217. doi: 10.1097/TA.0b013e318169cd3c
39. Tejiram S., Brummel-Ziedins K.E., Orfeo T. In-depth analysis of clotting dynamics in burn patients. *J. Surg. Res.* 2016;202(2):341–351. doi: 10.1016/j.jss.2016.01.006
40. Pusateri A.E., Le T.D., Keyloun J.W. Early abnormal fibrinolysis and mortality in patients with thermal injury: a prospective cohort study. *BJS Open.* 2021;5(2). doi: 10.1093/bjsopen/zrab017
41. Huzar T.F., Martinez E., Love J. Admission Rapid Thrombelastography (rTEG) Values Predict Resuscitation Volumes and Patient Outcomes After Thermal Injury. *J. Burn Care Res.* 2018;39(3):345–352. doi: 10.1097/BCR.0000000000000593
42. Pidcoke H.F., Isabella C.L., Herzig M.C. Acute blood loss during burn and soft tissue excisions: An observational study of blood product resuscitation practices and focused review. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2015;78(6 Suppl. 1):39–47. doi: 10.1097/TA.0000000000000627
43. Welling H., Ostrovsky C.S., Stensballe J. Management of bleeding in major burn surgery. *Burns.* 2019;45(4):755–762. doi: 10.1016/j.burns.2018.08.024. Epub 2018 Oct 3.
44. Palmieri T.L. Burn injury and blood transfusion. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2019;32(2):247–251. doi: 10.1097/ACO.0000000000000701
45. Wiegele M., Schaden E., Koch S. Thrombin generation in patients with severe thermal injury. *Burns.* 2019;45(1):54–62. doi: 10.1016/j.burns.2018.09.020
46. King D.R., Namias N., Andrews D.M. Coagulation abnormalities following thermal injury. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010;21(7):666–669. doi: 10.1097/MBC.0b013e3183283ceb08
47. Nakae H., Endo S., Inada K. Plasma levels of endothelin-1 and thrombomodulin in burn patients. *Burns.* 1996;22(8):594–597. doi: 10.1016/s0305-4179(96)00063-0



Якубовский С.В.¹✉, Фридман М.В.^{1,2}, Кондратенко Г.Г.¹, Лемеш В.А.³, Кипень В.Н.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Минский городской клинический онкологический центр, Минск, Беларусь

³ Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Новые генетические маркеры рака щитовидной железы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Якубовский С.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Фридман М.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Кондратенко Г.Г. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Лемеш В.А. – редактирование текста; Кипень В.Н. – редактирование текста. Все авторы одобрили финальную версию рукописи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой ее части.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственной программы научных исследований (ГПНИ) «Биотехнологии-2», подпрограмма 3.2 «Геномика, эпигеномика, биоинформатика», задание «Изучение молекулярно-генетического профиля узловых образований щитовидной железы», № ГР 20220367 от 28.03.2022 (сроки выполнения 2022–2023 гг.).

Подана: 09.06.2022

Принята: 05.09.2022

Контакты: yakub-2003@yandex.by

Резюме

Узловые образования щитовидной железы обнаруживаются с высокой частотой, причем у 7–15% пациентов эти узлы оказываются злокачественными. Стремительный рост заболеваемости высокодифференцированными вариантами рака щитовидной железы, появление значительного количества пациентов с агрессивным клиническим течением этой опухоли, сложности дооперационной ее диагностики требуют выработки персонализированного лечебно-диагностического подхода. В настоящее время тонкоигольная аспирационная биопсия считается «золотым стандартом» диагностики, однако у каждого третьего пациента результат этого исследования не позволяет с достаточной степенью уверенности определить характер процесса и/или спрогнозировать дальнейшее течение заболевания. Успехи молекулярной биологии позволили приблизиться к пониманию молекулярных механизмов особенностей клинического течения рака щитовидной железы и описать ряд соматических мутаций, имеющих как диагностическое, так и прогностическое значение. Аналитический обзор имеющихся в литературе сведений о новых генетических маркерах рака щитовидной железы и возможности их использования для предоперационной диагностики дифференцированных форм этой опухоли, а также с целью прогнозирования течения заболевания и повышения эффективности лечения призван ознакомить широкую врачебную аудиторию с современным состоянием данного вопроса.

Ключевые слова: щитовидная железа, узлы щитовидной железы, рак щитовидной железы, молекулярно-генетические исследования, генетические мутации, метилирование ДНК, модификации гистонов, некодирующие РНК

Yakubouski S.¹✉, Fridman M.^{1,2}, Kandratsenka H.¹, Lemesh V.³, Kipen V.³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Minsk City Clinical Oncologic Centre, Minsk, Belarus

³ Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

New Genetic Markers of Thyroid Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Yakubouski S. – concept and design of the study, collection and processing of materials, analysis of the data obtained, writing of the text; Fridman M. – concept and design of the study, text editing; Kandratsenka H. – concept and design of the study, text editing; Lemesh V. – text editing; Kipen V. – text editing. All authors approved the final version of the manuscript before publication, agreed to be responsible for all aspects of the work, implying the proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Funding. The study was carried out within the framework of the state program of scientific research (SPSR) Biotechnologies-2, subprogram 3.2 Genomics, epigenomics, bioinformatics; task Study of the molecular genetic profile of thyroid nodules No. GR 20220367 dated 28/03/2022 (deadline 2022–2023 years).

Submitted: 09.06.2022

Accepted: 05.09.2022

Contacts: yakub-2003@yandex.by

Abstract

Thyroid nodules are a widespread thyroid disorder, and in 7–15% of patients they are malignant. The rapid increase in the incidence of differentiated thyroid cancer, the emergence of a significant number of patients with an aggressive clinical course of these tumors, the complexity of its preoperative diagnosis require the development of a personalized diagnostic and treatment approach. Currently, fine-needle aspiration biopsy is considered the gold standard of diagnosis, however, in every third patient, the result of this study does not allow determining the nature of the lesion and/or predicting the further course of the disease with a sufficient degree of certainty. Advances in molecular biology have allowed to get closer to understanding the molecular mechanisms of the clinical course of thyroid cancer and to describe a number of somatic mutations that have both diagnostic and prognostic significance. An analytical review of the available information on new genetic markers of thyroid cancer and the possibility of their use for preoperative diagnosis of differentiated forms of this tumor, as well as for predicting the course of the disease and improving treatment efficiency, is intended to familiarize a wide medical audience with the current state of the issue.

Keywords: thyroid, thyroid nodule, thyroid cancer, molecular genetic testing, gene mutations, DNA methylation, histone modification, non-coding RNA

■ ВВЕДЕНИЕ

Узловые образования щитовидной железы (ЩЖ) при проведении ультразвукового исследования могут быть обнаружены у 60–70% людей [1], причем доля рака щитовидной железы (РЩЖ) среди всех узловых образований составляет 7–15% [2]. Согласно базе данных Глобальной онкологической обсерватории GLOBOCAN 2020, по заболеваемости РЩЖ занимает 9-е место в мире и 11-е – в Республике Беларусь [3].

На протяжении последних десятилетий по данным литературы отмечается неуклонный рост заболеваемости РЩЖ. В частности, в Соединенных Штатах этот показатель за последние 30 лет вырос с 4,9 до 14,3 случая на 100 000 населения. По мнению экспертов, такая ситуация сложилась вследствие ряда факторов, включая совершенствование инструментальной диагностики высококодифференцированных опухолей малых (≤ 10 мм) размеров [4].

Большая часть выявленных злокачественных опухолей ЩЖ представлены папиллярной карциномой [5]. У большинства пациентов наблюдается благоприятный прогноз, однако нередко имеет место и более агрессивное течение с ранним появлением отдаленных метастазов, частыми рецидивами и низкой чувствительностью к радиойодтерапии.

Рост числа выявленных новообразований щитовидной железы приводит к необходимости многолетнего наблюдения за пациентами, а также сопровождается увеличением количества выполняемых оперативных вмешательств. Эти мероприятия неизбежно приводят к росту расходов на оказание медицинской помощи, реабилитацию пациентов, а возможные послеоперационные осложнения и инвалидизация пациентов многократно увеличивают эти затраты [6]. Следует отметить, что в последние годы лечение РЩЖ смещается в сторону персонализированного подхода с целью как предотвращения необоснованного увеличения объемов диагностических и лечебных мероприятий при опухолях с благоприятным прогнозом, так и раннего выявления карцином с агрессивным течением [7].

В настоящее время тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) считается «золотым стандартом», оптимальным методом дооперационной диагностики РЩЖ. Однако цитологическое исследование позволяет установить характер узлового образования лишь в 70–80% случаев. У остальных пациентов заключение не может быть сделано с уверенностью, и вероятность наличия злокачественного процесса по данным послеоперационного исследования составляет не менее 30% [8]. Подобного рода неопределенность в значительной степени затрудняет выбор тактики дальнейшего лечения.

Одним из путей решения этой проблемы стало внедрение методик по выявлению молекулярных маркеров РЩЖ. На современном этапе к биомаркерам рака щитовидной железы относятся классические генетические мутации (точечные мутации, перестройки, изменения числа копий генов) и эпигенетические модификации, регулирующие экспрессию генов (метилование ДНК, модификации гистонов и некодирующие РНК), белки и т. п. [9]. В настоящее время молекулярное тестирование уже внедрено в протоколы диагностики и лечения пациентов с узловыми образованиями ЩЖ [10]. К сожалению, существующие молекулярно-генетические панели не всегда способны обеспечить необходимую диагностическую точность [11, 12].

Последнее обуславливает необходимость поиска новых молекулярных маркеров РЩЖ и изучения возможности их использования для предоперационной диагностики дифференцированных форм РЩЖ, прогнозирования течения заболевания и эффективности проводимого лечения, что необходимо для персонификации лечебной тактики и выработки оптимальных, наиболее эффективных и вместе с тем наименее агрессивных алгоритмов ведения пациентов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С использованием комбинации поисковых запросов «щитовидная железа», «узлы щитовидной железы», «рак щитовидной железы», «молекулярно-генетические исследования», «генетические мутации», «эпигенетическая регуляция» были отобраны многоцентровые исследования, систематические обзоры, метаанализы, оригинальные статьи и рандомизированные контролируемые исследования, а также современные протоколы диагностики и лечения, опубликованные между 2000 и 2022 г. Поиск проводили с помощью систем PubMed, Scopus, Google Scholar, Elibrary на английском и русском языках.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническое течение дифференцированного РЩЖ обусловлено накоплением генетических и эпигенетических изменений фолликулярных клеток и определяется прогрессирующей неконтролируемой активностью двух основных сигнальных путей, регулирующих рост и пролиферацию, – митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, MAPK) при папиллярном раке щитовидной железы (ПРЩЖ) и фосфатидилинозитол-3-киназы (phosphoinositide 3-kinases, PI3K) при фолликулярном раке щитовидной железы (ФРЩЖ) [13, 14].

Сигнальный MAPK-каскад инициируется ростовым фактором, прикрепляющимся к рецептору тирозиновой киназы, что приводит к активации транскрипции (заставляет клетку непрерывно расти и делиться) и подавлению факторов, тормозящих деление клетки. На всех этапах путь активации MAPK регулируется различными ферментами и тканевыми факторами, функция которых может нарушаться в результате генетических перестроек и эпигенетических модификаций. Мутации ключевых регуляторов MAPK-каскада были выявлены в 70% папиллярных карцином. Так, одним из основных инициирующих моментов (драйверов) в развитии ПРЩЖ считается описанная еще в 2003 г. [15] точечная мутация B-Raf протоонкогена (BRAF), кодирующего ключевую серин-треониновую киназу [16]. Эта мутация ведет к синтезу BRAF^{V600E} мутантного белка, который приблизительно в 500 раз активнее BRAF-киназы при условно нормальном (wild-type) фенотипе [17].

Сигнальный путь PI3K участвует в регуляции апоптоза, пролиферации, стимуляции клеточного цикла, ангиогенеза, энергетического метаболизма и других процессов [14]. Одной из наиболее изученных мутаций, относящихся преимущественно к сигнальному пути PI3K, является мутация RAS-генов (rat sarcoma virus), кодирующих RAS-белки. Последние участвуют во внутриклеточной передаче сигнала и включают ряд изоформ – NRAS, HRAS и KRAS. RAS-мутация обнаруживается при доброкачественных и злокачественных опухолях, для активации же канцерогенеза необходимы дополнительные стимулы [18]. Так, мутация гена-супрессора – PTEN (phosphatase and tensin homolog) – необходима для развития фолликулярного рака ЩЖ [19], а мутация в гене PI3K3CA наблюдается при низкодифференцированном и анапластическом раке ЩЖ [20].

Помимо запуска вышеупомянутых сигнальных путей, в канцерогенезе большое значение имеют мутации, не входящие непосредственно в данные сигнальные пути, но вызывающие активацию последних. В качестве примера можно привести транслокацию RET/PTC (со всеми ее разновидностями), которая впервые была описана

в 1987 г. [21]. Она включает различные перестройки классического протоонкогена RET (rearranged during transfection) и нескольких других генов. Наиболее распространены RET/PTC1 и RET/PTC3 [22]. Перестройка RET/PTC приводит к последовательной активации обоих сигнальных путей – MAPK и PI3K.

В настоящее время установлено, что для развития РЩЖ генетические нарушения должны возникать в определенных комбинациях, соответствующих активации различных сигнальных путей. Эти наборы мутаций послужили основой для разработки геномной классификации папиллярной карциномы: выделяют BRAF- и RAS-подтипы, что дает возможность характеризовать опухоли, основываясь на степени их дифференцировки, и определять их клинические характеристики [23, 24].

Новые генетические маркеры

До 80% известных к настоящему времени мутаций, характерных для ПРЩЖ, возникают в 4 генах (BRAF, NRAS, KRAS и RET). Оставшиеся 20% выявляются еще в 31 гене. Описание новых мутаций, возникающих пусть и с относительно низкой частотой, позволяет создать более целостную картину общей мутационной нагрузки, что может быть использовано для разработки диагностических алгоритмов и персонализированного лечебного подхода.

Так, один из недавно открытых генов EIF1AX (eukaryotic translation initiation factor 1A X-linked) кодирует рибосомальный белок, участвующий в трансляции. Мутации EIF1AX выявлены в 2% случаев ПРЩЖ и в 3% случаев ФРЩЖ [23]. Мутации этого гена не сочетаются с другими мутациями каскада MAPK, то есть данная мутация сама по себе запускает цепочку событий, приводящих к возникновению ПРЩЖ. Кроме того, эта мутация может выявляться в сочетании с RAS-мутациями при низкодифференцированном и анапластическом РЩЖ, что говорит о значимости данного гена в эволюции рака. Была продемонстрирована повышенная чувствительность культуры клеток, содержащих данную мутацию, к ингибиторам протеинкиназ, что открывает перспективы для таргетной терапии высокоагрессивных форм РЩЖ [25].

Из поздних событий в каскаде генетических изменений при ПРЩЖ довольно часто (до 10%) можно обнаружить мутации в генах CHEK2 (checkpoint kinase 2) и PPM1D (protein phosphatase, Mg²⁺/Mn²⁺ dependent 1D). Эти гены участвуют в процессах репарации ДНК, и их мутации выявляются в сочетании с другими мутациями, относящимися к MAPK-каскаду. CHEK2 кодирует серин/треониновую протеинкиназу, регулирующую клеточный цикл и функционирующую в качестве опухолевого супрессора для обеспечения стабильности генома. PPM1D кодирует фосфатазу, подавляющую транскрипцию и апоптоз. Усиление экспрессии этого гена коррелировало с большим размером опухоли и наличием метастатического поражения регионарных лимфоузлов [23, 26].

У 3% пациентов выявлены мутации гена, ответственного за синтез тиреоглобулина. Эти мутации были ассоциированы с более частым метастазированием и худшим исходом ПРЩЖ. Но они не были драйверными мутациями сами по себе, поскольку для возникновения опухоли также были необходимы мутации в других генах MAPK-сигнального пути [27].

Новые исследования генома идентифицировали много мутаций в регионах, вовлеченных в контроль транскрипции. Среди них можно указать на TERT (telomerase reverse transcriptase) мутацию в промоторном регионе, что приводит к трансформации дифференцированного РЩЖ в более агрессивные формы [28].

Данный вид мутаций выявлен в 9% папиллярных, 17% фолликулярных, 42% плохо дифференцированных и 69% анапластических карцином. Кроме того, наличие мутации TERT ассоциировано с агрессивными клинико-морфологическими чертами и высоким риском рецидива, особенно при сочетании с мутацией BRAF, что позволяет предположить наличие синергического взаимодействия [29]. Считается, что BRAF активирует факторы транскрипции, стимулирующие транскрипцию мутированного TERT. Аналогичные эффекты были выявлены при сочетании мутаций TERT и RAS или TERT и PI3KCA.

Также описаны промоторные мутации и в других генах, хотя и встречающиеся с меньшей частотой. В качестве примера можно привести PLEKHS1 (pleckstrin homology domain containing S1) – ген, кодирующий малоизученный в настоящее время протеин, который представлен в различных сигнальных молекулах, включая членов семейства протеинкиназ B. Мутации этого промотора были описаны как новый генетический маркер агрессивности опухоли, который встречается у пациентов с радиойодрезистентными карциномами, отдаленными метастазами и неблагоприятным прогнозом [30].

Ассоциация описанных выше мутаций с клиническим течением РЩЖ дает возможность использования молекулярных тестов для диагностики и выбора тактики лечения [31].

Эпигенетическая регуляция

Мутации не всегда приводят к развитию рака, и не во всех карциномах удается выявить наличие известных мутаций [32]. Считается, что возникновение и прогрессирование злокачественного новообразования в значительной степени определяется не столько прямым повреждением структуры ДНК, сколько изменением активности гена, его экспрессии. В связи с этим в последние годы все большее внимание исследователей привлекает эпигенетическая регуляция. Эпигенетика изучает изменения активности генов во время роста и деления клеток без изменения последовательности нуклеотидов. Эпигенетика позволяет объяснить, каким образом одинаковые генотипы ведут к образованию различных фенотипов, в том числе образованию опухолей [33].

Эпигенетические модификации включают в себя метилирование ДНК, модификацию гистонов и изменения в экспрессии некодирующих молекул РНК. К последним относятся микроРНК (миРНК), длинные некодирующие РНК и кольцевые РНК.

Метилирование ДНК

Метилирование ДНК было первой обнаруженной эпигенетической модификацией. Оно заключается в ковалентном присоединении метильной группы к цитозину и образовании 5-метилцитозина. Такая модификация молекулы ДНК без изменения самой нуклеотидной последовательности ДНК приводит к изменению экспрессии генов [34]. Метилирование ДНК играет важную роль в регуляции экспрессии генов и вовлечено во многие клеточные процессы, включая регуляцию клеточного цикла. Метилированная ДНК стабильна в фиксированных образцах на протяжении долгого периода времени, легко выделяется широко проверенными методами, присутствует в различных тканях и при этом сохраняет специфику тканевого образца [35].

Анализ процессов метилирования при раке ЩЖ показал, что различные типы РЩЖ отличаются по характеру нарушений процессов метилирования. Если для ФРЩЖ было больше характерно гиперметилирование, то различные подтипы ПРЩЖ имели различный характер нарушений процессов метилирования (например, классический и высококлеточный варианты ПРЩЖ в большей степени характеризовались гипометилированием) [36]. Было показано, что характер нарушений процессов метилирования связан с типом доминирующих мутаций – BRAF- либо RAS-подтипы. Установлено, что эти группы отличаются не только характером мутационных нарушений, но и на эпигенетическом уровне. Для BRAF-активированных опухолей характерно гипометилирование ДНК, в то время как для RAS-активированных карцином – гиперметилирование [37]. Гипометилирование ассоциировано с метастазами в лимфатических узлах, экстратиреоидным распространением, отдаленными метастазами и рецидивом опухоли [38].

Были продемонстрированы связь между уровнем метилирования ДНК и степенью дифференцировки опухоли (при плохо дифференцированном РЩЖ интенсивность метилирования возрастает в 6–10 раз), а также различный характер метилирования при различных гистологических типах опухолей [38].

Модификация гистонов

Гистоны – это ядерные белки, участвующие в упаковке молекулы ДНК, а также регулирующие транскрипцию, трансляцию и репарацию ДНК. Модификация гистонов включает процессы ацетилирования, метилирования, фосфорилирования, гликозилирования и ряд других. При модификации этих белков происходит ремоделирование хроматина, что делает цепь ДНК более или менее доступной для транскрипции. Последнее приводит к изменению степени активности генов. Эти процессы регулируются различными группами ферментов, часто с антагонистической активностью. Модификация приводит к увеличению или подавлению экспрессии генов. В ряде работ была продемонстрирована роль модификации гистонов в подавлении факторов транскрипции, индукции нарушений регуляции клеточного цикла и дедифференцировке клеток. Было выявлено значимое увеличение уровней ацетилирования ряда гистонов в тканях фолликулярной аденомы, ПРЩЖ, фолликулярного и плохо дифференцированного РЩЖ по сравнению с нормальной тиреоидной тканью [39], показана роль метилирования гистонов в развитии анапластического РЩЖ [40].

Возможность изучения структуры гистонов в фиксированных образцах, а также появление новых технологий открывают потенциал гистонов в качестве биомаркеров РЩЖ.

Некодирующие РНК

Научный прогресс последних десятилетий позволил выявить помимо общеизвестной матричной РНК еще целый класс так называемых некодирующих РНК – молекул, выступающих регуляторами экспрессии генов. Наибольший интерес применительно к РЩЖ представляют три вида некодирующих молекул РНК: микроРНК, длинные некодирующие РНК и кольцевые РНК.

МикроРНК (миРНК). Это молекулы, состоящие из 18–24 нуклеотидов, их функция – регулировать экспрессию множества генов на транскрипционной и посттранскрипционной стадиях. Показано, что мишенями микроРНК являются от 30 до 60%

генов человека, кодирующих разнообразные белки [41]. Было установлено, что молекулы данного типа экспрессируются в опухолях различного генеза [42].

Позднее было продемонстрировано, что aberrантная экспрессия микроРНК играет важную роль в пролиферации, дифференцировке, инвазии, миграции и апоптозе раковых клеток. Усиленная экспрессия микроРНК может быть связана с возникновением злокачественной опухоли, и такие микроРНК являются онкогенными («онко-миРНК»); подавление экспрессии микроРНК зачастую подавляет и развитие опухоли. Описаны также микроРНК с опухоль-супрессорной активностью. Показано, что функция каждой микроРНК может быть тканеспецифичной и контекст-специфичной [43].

Специфические для каждого гистологического типа РЩЖ паттерны экспрессии микроРНК были идентифицированы в большом количестве исследований. Так, при ПРЩЖ выделены 6 групп в зависимости от установленных изменений экспрессии микроРНК и соответствующих им драйверных мутаций (BRAF/RAS), гистологического подтипа и риска рецидива [23].

В частности, для первой группы, характеризовавшейся наличием RAS-мутации при фолликулярном варианте ПРЩЖ, было установлено усиление экспрессии miR-204-5p, miR-345-5p и miR-183-5p и подавление экспрессии miR-375, miR-146b-6p, miR-146b-3p. В пятой и шестой группах, представленных BRAF-ассоциированным классическим и высококлеточными вариантами ПРЩЖ, отмечалось усиление экспрессии miR-375, miR-146b-5p, miR-146b-3p, miR-199-5p, miR-127-5p, miR-127-3p и подавление экспрессии miR-143-3p, miR-127-3p, miR-379-5p, miR-30a-3p, miR-30c-2-3p, miR-1251-5p.

У фолликулярного РЩЖ профиль микроРНК отличается повышением экспрессии miR-518b, miR-516a-5p, miR-516b-5p, miR-518f-3p, miR-518c-3p и подавлением экспрессии miR-1247-5p, miR-199b-5p, miR-3687, miR-4532, miR-151b. При анапластическом раке выявляются как изменения экспрессии микроРНК, характерные для дифференцированных форм РЩЖ, так и уникальные микроРНК – miR-25, miR-26a и miR-125-5p [44].

Проведенные исследования позволили изучить роль отдельных микроРНК в канцерогенезе. Так, экспрессия miR-221 индуцирует клеточную пролиферацию, миграцию и инвазию, а одна из наиболее изученных молекул микроРНК – miR-146b-5p – активирует тканевой фактор β и PI3K/AKT-сигнальный путь [45].

Ряд микроРНК характеризуются сниженной экспрессией в опухолевой ткани, но усиление их экспрессии сопровождается подавлением клеточной пролиферации. Примером служит семейство let-7, регулирующее экспрессию RAS-генов и подавляющее активацию MAPK [46].

В ходе многочисленных исследований была продемонстрирована возможность использования микроРНК для дифференцировки доброкачественных новообразований ЩЖ и ПРЩЖ, фолликулярного РЩЖ, Гюртле-клеточной (онкоцитарной) карциномы, что дает возможность избежать необоснованных оперативных вмешательств [47]. Панели, состоящие из нескольких микроРНК, обладают большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с одиночными микроРНК в диагностике узловых образований ЩЖ. Было показано, что определенные уровни экспрессии микроРНК коррелировали с гистологическим вариантом строения, размером опухоли, мультифокальным ростом, экстратиреоидным распространением и наличием метастазов [48].

Длинные некодирующие РНК (днкРНК). Длинные некодирующие РНК состоят из более 200 нуклеотидов и располагаются в ядре клетки, где выполняют ряд функций, включая регуляцию транскрипции, трансляции и экспрессии генов. ДнкРНК играют важную роль в регуляции клеточного цикла: дифференцировке клеток, пролиферации, миграции и апоптозе [49]. Кроме того, днкРНК могут присоединяться к мРНК или микроРНК, изменяя их функции. Была выявлена корреляция ряда днкРНК с выживаемостью, вероятностью рецидива, мультифокальностью, наличием метастазов и размером РЩЖ [50, 51]. Например, HOTAIR (HOX transcript antisense RNA) – днкРНК, характеризующаяся увеличенной экспрессией у пациентов с ПРЩЖ в ткани опухоли и плазме крови. Ее гиперэкспрессия коррелирует с плохой выживаемостью, а снижение экспрессии HOTAIR в культуре клеток уменьшает интенсивность роста опухоли [52].

Установлены и другие днкРНК, играющие роль как онкогенных (NEAT1, TNRC6C-AS1, MALAT1), так и супрессорных факторов (CASC2, GAS5). В ряде работ демонстрировались изменения экспрессии днкРНК и их роль в морфогенезе фолликулярного РЩЖ, плохо дифференцированного РЩЖ и медуллярного РЩЖ [9].

Большим преимуществом использования днкРНК в качестве биомаркера может стать возможность их определения не только в опухолевой ткани, но и в крови пациентов с РЩЖ, причем в последнем случае также была выявлена корреляция с рядом важных клинико-морфологических характеристик опухолей [53].

Кольцевые РНК (кРНК). Кольцевые РНК – это молекулы, концы которых замкнуты (закольцованы) с помощью ковалентной связи между концевыми нуклеотидами. Считается, что их роль заключается в регулировании экспрессии генов путем ингибирования активности микроРНК [54]. Было установлено, что кРНК участвуют в формировании микроокружения опухоли. Многочисленные исследования показали, что большинство изученных кРНК являются проонкогенными и стимулируют клеточную пролиферацию, ангиогенез и рост опухоли. Ингибирование кРНК тормозило прогрессирование опухоли в эксперименте [55, 56].

Такие черты кРНК, как стабильность, присутствие в различных тканях, включая кровь, делают их возможным кандидатом на роль диагностического и прогностического биомаркера, способного помочь в ранней диагностике РЩЖ и предсказать рецидив и метастатическое поражение. Так, было показано, что степень экспрессии *has_circ_0137287* коррелировала с такими параметрами, как наличие метастазов, стадия T, экстракapsулярное распространение опухоли и размер опухоли [57]. Была разработана технология определения уровня *circRAPGEF5* и *hsa_circ_0058124* в крови пациентов с ПРЩЖ, что открыло возможность использования этих маркеров для контроля эффективности проводимого лечения [58].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мере расширения наших представлений о механизмах развития РЩЖ молекулярные маркеры приобретают все большее значение для диагностики, прогнозирования, выбора лечебной тактики и определения оптимального объема оперативного вмешательства. В настоящее время в качестве молекулярных маркеров РЩЖ наиболее изучены генетические мутации и микроРНК; применимость других описанных биомаркеров в диагностике дифференцированного рака щитовидной железы неоднозначна и требует дальнейших исследований для внедрения их в клиническую практику, что стало бы важным шагом в развитии персонализированной медицины.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Guth S., Theune U., Aberle J. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(8):699–706. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02162.x
- Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med.* 2004;351:1764–1771. doi: 10.1056/NEJMc031436
- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660
- Davies L., Welch H.G. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(4):317–22. doi: 10.1001/jamaoto.2014.1
- Lim H., Devesa S.S., Sosa J.A. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974–2013. *JAMA.* 2017;317(13):1338–1348. doi: 10.1001/jama.2017.2719
- Jegerlehner S., Bulliard J.-L., Aujesky D. Overdiagnosis and overtreatment of thyroid cancer: A population-based temporal trend study. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179387. doi: 10.1371/journal.pone.0179387
- Dralle H., Machens A., Basa J. Follicular cell-derived thyroid cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15077. doi: 10.1038/nrdp.2015.77
- Baloch Z.W., LiVolsi V.A. Current role and value of fine-needle aspiration in nodular goitre. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2014;28(4):531–44. doi: 10.1016/j.beem.2014.01.010
- Agarwal S., Bychkov A., Jung C.K. Emerging Biomarkers in Thyroid Practice and Research. *Cancers (Basel).* 2021;14(1):204. doi: 10.3390/cancers14010204
- Ferris R.L., Baloch Z.W., Bernet V. American Thyroid Association Statement on Surgical Application of Molecular Profiling for Thyroid Nodules: Current Impact on Perioperative Decision Making. *Thyroid.* 2015;25(7):760–8. doi: 10.1089/thy.2014.0502
- Valderrabano P., Hallanger-Johnson J.E., Thapa R. Comparison of postmarketing findings vs the initial clinical validation findings of a thyroid nodule gene expression classifier: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;145(9):783–792. doi: 10.1001/jamaoto.2019.1449
- Marcadis A.R., Valderrabano P., Ho A.S. Interinstitutional variation in predictive value of the ThyroSeq v2 genomic classifier for cytologically indeterminate thyroid nodules. *Surgery.* 2019;165(1):17–24. doi: 10.1016/j.surg.2018.04.062
- Braicu C., Buse M., Busuioac C. A Comprehensive Review on MAPK: A Promising Therapeutic Target in Cancer. *Cancers (Basel).* 2019;11(10):1618. doi: 10.3390/cancers11101618
- Shinohara M., Chung Y.J., Saji M. AKT in thyroid tumorigenesis and progression. *Endocrinology.* 2007;148(3):942–7. doi: 10.1210/en.2006-0937
- Cohen Y., Xing M., Mambo E. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(8):625–7. doi: 10.1093/jnci/95.8.625
- Fagin J.A. Challenging dogma in thyroid cancer molecular genetics – role of RET/PTC and BRAF in tumor initiation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(9):4264–6. doi: 10.1210/jc.2004-1426
- Rusinek D., Swierniak M., Chmielik E. BRAFV600E-Associated Gene Expression Profile: Early Changes in the Transcriptome, Based on a Transgenic Mouse Model of Papillary Thyroid Carcinoma. *PLoS One.* 2015;10(12):e0143688. doi: 10.1371/journal.pone.0143688
- Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(3):184–99. doi: 10.1038/nrc3431
- Miller K.A., Yeager N., Baker K. Oncogenic Kras requires simultaneous PI3K signaling to induce ERK activation and transform thyroid epithelial cells in vivo. *Cancer Res.* 2009;69(8):3689–94. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0024
- Liu Z., Hou P., Ji M. Highly prevalent genetic alterations in receptor tyrosine kinases and phosphatidylinositol 3-kinase/akt and mitogen-activated protein kinase pathways in anaplastic and follicular thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):3106–16. doi: 10.1210/jc.2008-0273
- Fusco A., Grieco M., Santoro M. A new oncogene in human thyroid papillary carcinomas and their lymph-nodal metastases. *Nature.* 1987;328(6126):170–2. doi: 10.1038/328170a0
- Abdullah M.I., Junit S.M., Ng K.L. Papillary Thyroid Cancer: Genetic Alterations and Molecular Biomarker Investigations. *Int J Med Sci.* 2019;16(3):450–460. doi: 10.7150/ijms.29935
- Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell.* 2014;159(3):676–90. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050
- Yoo S.K., Lee S., Kim S.J. Comprehensive Analysis of the Transcriptional and Mutational Landscape of Follicular and Papillary Thyroid Cancers. *PLoS Genet.* 2016;12(8):e1006239. doi: 10.1371/journal.pgen.1006239
- Krishnamoorthy G.P., Davidson N.R., Leach S.D. EIF1AX and RAS Mutations Cooperate to Drive Thyroid Tumorigenesis through ATF4 and c-MYC. *Cancer Discov.* 2019;9(2):264–281. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0606
- Lu Z.W., Wen D., Wei W.J. Silencing of PPM1D inhibits cell proliferation and invasion through the p38 MAPK and p53 signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Oncol Rep.* 2020;43(3):783–794. doi: 10.3892/or.2020.7458
- Siraj A.K., Masoodi T., Bu R. Genomic Profiling of Thyroid Cancer Reveals a Role for Thyroglobulin in Metastasis. *Am J Hum Genet.* 2016;98(6):1170–1180. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.04.014
- McKelvey B.A., Umbrecht C.B., Zeiger M.A. Telomerase Reverse Transcriptase (TERT) Regulation in Thyroid Cancer: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:485. doi: 10.3389/fendo.2020.00485
- Xing M., Liu R., Liu X. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *J Clin Oncol.* 2014;32(25):2718–26. doi: 10.1200/JCO.2014.55.5094
- Jung C.K., Jung S.H., Jeon S. Risk Stratification Using a Novel Genetic Classifier Including PLEKH51 Promoter Mutations for Differentiated Thyroid Cancer with Distant Metastasis. *Thyroid.* 2020;30(11):1589–1600. doi: 10.1089/thy.2019.0459
- Durante C., Grani G., Lamartina L. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA.* 2018;319(9):914–924. doi: 10.1001/jama.2018.0898
- Nikiforov Y.E., Ohori N.P., Hodak S.P. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3390–3397. doi: 10.1210/jc.2011-1469
- Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature.* 2007;447(7143):396–8. doi: 10.1038/nature05913
- Portela A., Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol.* 2010;28(10):1057–68. doi: 10.1038/nbt.1685
- Koch A., Joosten S.C., Feng Z. Analysis of DNA methylation in cancer: location revisited. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(7):459–466. doi: 10.1038/s41571-018-0004-4
- Mancikova V., Buj R., Castelblanco E. DNA methylation profiling of well-differentiated thyroid cancer uncovers markers of recurrence free survival. *Int J Cancer.* 2014;135(3):598–610. doi: 10.1002/ijc.28703
- Chen Y.C., Gotea V., Margolin G. Significant associations between driver gene mutations and DNA methylation alterations across many cancer types. *PLoS Comput Biol.* 2017;13(11):e1005840. doi: 10.1371/journal.pcbi.1005840

38. Park J.L., Jeon S., Seo E.H. Comprehensive DNA Methylation Profiling Identifies Novel Diagnostic Biomarkers for Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2020;30(2):192–203. doi: 10.1089/thy.2019.0011
39. Puppin C., Passon N., Lavarone E. Levels of histone acetylation in thyroid tumors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;411(4):679–83. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.06.182
40. Borbone E., Troncone G., Ferraro A. Enhancer of zeste homolog 2 overexpression has a role in the development of anaplastic thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):1029–38. doi: 10.1210/jc.2010-1784
41. Friedman R.C., Farh K.K., Burge C.B. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res*. 2009;19(1):92–105. doi: 10.1101/gr.082701.108
42. Iorio M.V., Croce C.M. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. *EMBO Mol Med*. 2012;4(3):143–59. doi: 10.1002/emmm.201100209
43. Boufraqueh M., Klubo-Gwiezdzinska J., Kebebew E. MicroRNAs in the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(5):603–619. doi: 10.1016/j.beem.2016.10.001
44. Fuziwarra C.S., Kimura E.T. MicroRNA Deregulation in Anaplastic Thyroid Cancer Biology. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:743450. doi: 10.1155/2014/743450
45. Ramírez-Moya J., Wert-Lamas L., Santisteban P. MicroRNA-146b promotes PI3K/AKT pathway hyperactivation and thyroid cancer progression by targeting PTEN. *Oncogene*. 2018;37(25):3369–3383. doi: 10.1038/s41388-017-0088-9
46. Perdas E., Stawski R., Nowak D. The Role of miRNA in Papillary Thyroid Cancer in the Context of miRNA Let-7 Family. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):909. doi: 10.3390/ijms17060909
47. Serdyukova O.S., Titov S.E., Malakhina E.S., Rymar O.D. MicroRNAs – promising molecular markers for detecting cancer in thyroid nodules. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(3):140–148. doi: 10.14341/ket9774. (in Russian)
48. Nylén C., Mechera R., Maréchal-Ross I. Molecular Markers Guiding Thyroid Cancer Management. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):2164. doi: 10.3390/cancers12082164
49. Suzuki H., Maruyama R., Yamamoto E. Relationship Between Noncoding RNA Dysregulation and Epigenetic Mechanisms in Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2016;927:109–35. doi: 10.1007/978-981-10-1498-7_4
50. Lan X., Sun W., Dong W. Downregulation of long noncoding RNA H19 contributes to the proliferation and migration of papillary thyroid carcinoma. *Gene*. 2018;646:98–105. doi: 10.1016/j.gene.2017.12.051
51. Xiong X., Zhu H., Chen X. Low expression of long noncoding RNA CASC2 indicates a poor prognosis and promotes tumorigenesis in thyroid carcinoma. *Biomed Pharmacother*. 2017;93:391–397. doi: 10.1016/j.biopha.2017.06.063
52. Li H.M., Yang H., Wen D.Y. Overexpression of LncRNA HOTAIR is Associated with Poor Prognosis in Thyroid Carcinoma: A Study Based on TCGA and GEO Data. *Horm Metab Res*. 2017;49(5):388–399. doi: 10.1055/s-0043-103346
53. Zhang Y., Yu S., Jiang L. HOTAIR is a promising novel biomarker in patients with thyroid cancer. *Exp Ther Med*. 2017;13(5):2274–2278. doi: 10.3892/etm.2017.4231
54. Zhu G., Chang X., Kang Y. CircRNA: A novel potential strategy to treat thyroid cancer (Review). *Int J Mol Med*. 2021;48(5):201. doi: 10.3892/ijmm.2021.5034
55. Natua S., Dhamdhare S.G., Mutnuru S.A. Interplay within tumor microenvironment orchestrates neoplastic RNA metabolism and transcriptome diversity. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2022;13(2):e1676. doi: 10.1002/wrna.1676
56. Viralippurath Ashraf J., Sasidharan Nair V., Saleh R. Role of circular RNAs in colorectal tumor microenvironment. *Biomed Pharmacother*. 2021;137:111351. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111351
57. Lan X., Cao J., Xu J. Decreased expression of hsa_circ_0137287 predicts aggressive clinicopathologic characteristics in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Lab Anal*. 2018;32(8):e22573. doi: 10.1002/jcla.22573
58. Shi E., Ye J., Zhang R. A Combination of circRNAs as a Diagnostic Tool for Discrimination of Papillary Thyroid Cancer. *Onco Targets Ther*. 2020;13:4365–4372. doi: 10.2147/OTT.S247796



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.3.022>
УДК 616.747.7-018.38-089.84



Зенченко А.В.¹✉, Чернякова Ю.М.²

¹ Гомельская областная клиническая больница, Гомель, Беларусь

² Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Сравнение прочности трансоссальных швов при моделировании реинсерции сухожилия глубокого сгибателя пальца кисти

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Зенченко А.В. – обработка материалов, оценка результатов исследования, написание статьи; Чернякова Ю.М. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста.

Финансирование. Работа выполнялась в соответствии с планом научной работы Гомельского государственного медицинского университета и в рамках инициативной темы НИР «Восстановление сухожилий сгибателей пальцев в «критической зоне» (номер государственной регистрации в БелИСА 20210554 от 07.04.2021). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей авторы не получали.

Подана: 26.04.2022

Принята: 05.09.2022

Контакты: aleksandr-zenchenko@mail.ru

Резюме

Введение. Трансоссальный шов сухожилия глубокого сгибателя пальца кисти должен быть достаточно прочным для выполнения движений с первых дней после операции. При разработке и биомеханических испытаниях швов наряду с оценкой прочности важно визуально наблюдать деформацию, происходящую в зоне соединения.

Цель. В эксперименте на искусственных моделях воспроизвести конфигурацию шва, используемого авторами при погружной реинсерции сухожилия, определить механическую прочность и деформацию соединения при растяжении, сравнить его с реинсерцией по Беннелю.

Материалы и методы. На моделях фаланг и сухожилий воспроизведены трансоссальный шов Беннеля и погружной трансоссальный шов. На разрывной машине FYWN-5K проведены дистракционные испытания соединений: измерена разрывная нагрузка, записаны деформационные кривые и изучено формирование диастаза.

Результаты. Установлено, что погружной трансоссальный шов прочнее шва Беннеля в 1,5 раза и выдерживает нагрузку 0,123 кН (12,5 кг). При растяжении шва Беннеля клинически значимый диастаз ≈ 3 мм возникает при нагрузке 0,01 кН (1 кг), после чего шов удлиняется и рвется на протяжении при нагрузке 0,077 кН (7,85 кг). В отличие от него растяжение погружного трансоссального шва не вызывает формирования диастаза, а разрыв нитей происходит в месте пиковой нагрузки на шов на тыльной поверхности фаланги.

Заключение. Конфигурация погружного трансоссального шва позволяет избежать формирования диастаза при растяжении зоны соединения. В сравнении со швом Беннеля погружной трансоссальный шов по своей прочности и устойчивости к формированию диастаза в большей степени удовлетворяет требованиям, предъявляемым к сухожильному шву. Клиническое использование погружного трансоссального

шва позволит проводить раннюю и активную реабилитацию пациентов без риска удлинения и разрыва шва.

Ключевые слова: реинсерция, шов Беннеля, погружной трансоссальный шов сухожилия, прочность сухожилия на разрыв, диастаз в зоне шва

Zenchenko A.¹✉, Cherniakova Yu.²

¹ Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel, Belarus

² Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Comparison of Transosseous Sutures Strength in Modeling of Reinsertion of Deep Flexor Tendon in Finger

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Zenchenko A. – processing of materials, evaluation of research results, writing the article; Cherniakova Yu. – concept and design of the study, text editing.

Funding. The work was performed in accordance with the scientific plan of the Gomel State Medical University and in the framework of the initiative research work Reconstruction of the finger flexor tendons in the "critical zone" (the state registration number 20210554 dated 07/04/2021). The authors did not receive financial support from manufacturing companies.

Submitted: 26.04.2022

Accepted: 05.09.2022

Contacts: aleksandr-zenchenko@mail.ru

Abstract

Introduction. Transosseous suture of the flexor digitorum profundus tendon in hand should be strong enough to make movements from the first days after surgery. At the creating and biomechanical testing of sutures, in addition to measuring strength, it is important to visually observe the deformation occurring in the connected zone.

Purpose. To reproduce the configuration of the suture used by the authors for hidden tendon reinsertion, to determine the mechanical strength and tensile deformation of the connection, and to compare it with Bunnell reinsertion in an experiment on artificial models.

Materials and methods. On the models of phalanges and tendons, Bunnell's transosseous suture and hidden transosseous suture were reproduced. Distraction testing of connections was carried out on the FYWN-5K tensile testing machine: breaking load was measured, deformation curves were recorded and diastasis formation was studied.

Results. It was found that the hidden transosseous suture is 1.5 times stronger than the Bunnell suture and withstands the load of 0.123 kN (12.5 kg). When the Bunnell suture is stretched, a clinically significant diastase of ≈ 3 mm occurs under the load of 0.01 kN (1 kg), after which the suture elongates and tears throughout at the load of 0.077 kN (7.85 kg). In contrast, stretching of the hidden transosseous suture does not cause the formation of diastasis, and the rupture of the threads occurs at the site of the peak load on the suture on the dorsal surface of the phalanx.

Conclusion. The configuration of the hidden transosseous suture avoids the formation of diastase when the suture site is stretched. In comparison with the Bunnell suture,



the hidden transosseous suture, in terms of its strength and resistance to the formation of diastase, better meets the requirements for a tendon suture. The clinical use of the hidden transosseous suture will allow early and active rehabilitation of patients without risk of elongation and rupture of the suture.

Keywords: reinsertion, Bunnell suture, hidden transosseous tendon suture, tendon tensile straight, gap of suture site

■ ВВЕДЕНИЕ

Восстановление анатомии и функции поврежденных сухожилий сгибателей пальцев кисти на протяжении многих десятилетий остается актуальной проблемой кистевой хирургии [1]. Многочисленные разработки в оперативном лечении и послеоперационном ведении пациентов не решили проблему рубцового блокирования сухожилий в костно-фиброзных каналах пальцев кисти [2].

Прочность соединения является одним из требований, предъявляемых к шву сухожилий [3]. Прочный шов позволяет с первых дней после операции выполнять движения в суставах пальца и проводить профилактику теногенных контрактур.

Большинство современных публикаций о сухожильном шве посвящены разработке способов и изучению прочности преимущественно внутрисуставных швов сухожилий [4–8], а также анализу результатов восстановительных операций [9–11]. Однако надежная дистальная фиксация сухожилий пальцев кисти не менее важна для обеспечения раннего начала движений и восстановления функции схвата кисти.

Сегодня в хирургии кисти широко используется способ дистальной трансоссальной фиксации сухожилия сгибателя пальца, предложенный в 1944 году С. Беннелем (S. Bunnell) [12]. Опыт применения шва Беннеля и его модификаций в первой зоне с расположением узла снаружи на пуговице обнаружил его недостатки в виде воспалительных осложнений, пролежней под опорной пуговицей, трудности удаления съемной внутрисухожильной нити [13], а также несостоятельности шва и отрывов сухожилия, деформации ногтевой пластинки и задержки роста ногтя [14].

Изучение работ по теме анатомического восстановления сухожилий глубоких сгибателей пальцев кисти, размещенных в базах данных PubMed, Google Scholar, Elibrary и сети ResearchGate, дает представление о хирургических вмешательствах с применением погружных швов, позволяющих избежать недостатков шва Беннеля и повысить надежность нитевой трансоссальной фиксации.

Примерами такой фиксации являются возвратный чрескостный шов сухожилия глубокого сгибателя пальца кисти, разработанный сотрудниками ГУ «Институт травматологии и ортопедии Академии медицинских наук Украины» [14, 15], и шов, предложенный группой авторов из Великобритании [16]. При возвратном чрескостном шве каналы формируют в основании ногтевой фаланги, проводят через них нити сначала на тыльную поверхность, а затем выводят через кость фаланги обратно на ладонную поверхность, прошивают сухожилие по бокам, после чего нити завязывают. В результате такой внутренней фиксации исключается инфицирование шва извне, не страдает зона роста ногтевой пластинки, снижается действие отрывной силы на зону соединения. Шов британских авторов отличается расположением каналов и проведением нитей в основании ногтевой фаланги в дорзолатеральном

направлении с их обратным проведением над поверхностью сухожилия и узлом над местом реинсерции.

Авторы статьи выполняют технически более простой погружной трансоссальный шов, когда обе нити шва проводят через один канал на тыл фаланги, затем по боковым поверхностям кости фаланги направляют на ладонную поверхность, прошивают сухожилие по бокам, располагая узел на уровне входа в канал [17].

Между тем прочность одних и тех же трансоссальных швов, полученная разными авторами, различается. Причиной различий являются разные условия проведения экспериментов, такие как разные режимы тестирования, шовный материал, конфигурация внутривольного шва, качество используемых моделей и др. [18–20]. Результаты таких экспериментов могут помочь хирургу при выборе способа дистальной фиксации сухожилия, однако требуют критической оценки перед использованием в клинике.

С учетом усилия, создаваемого здоровым сухожилием при сгибании ногтевой фаланги с сопротивлением ≈ 12 кг, наибольшим в сравнении с другими отделами сгибательного аппарата [21, 22], разрабатываемые трансоссальные швы должны в наибольшей степени отвечать требованию прочности дистальной фиксации на разрыв и быть прочнее, чем внутривольные швы. В процессе биомеханических испытаний новых швов наряду с оценкой прочности важно визуально наблюдать деформацию, происходящую в зоне соединения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте на искусственных моделях воспроизвести конфигурацию шва, используемого авторами при погружной реинсерции сухожилия, определить механическую прочность и деформацию соединения при растяжении, сравнить его с реинсерцией по Беннелю.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для сравнения прочности двух видов трансоссальной фиксации, выполняемой при реинсерции сухожилий глубоких сгибателей пальцев кисти, и визуального наблюдения деформации шва в ходе испытаний были изготовлены 10 моделей ногтевых фаланг из костного цемента в натуральную величину. Костный цемент заливали в предварительно изготовленные гипсовые формы со слепками ногтевой фаланги, сделанными с фаланги пальца учебного пособия. До затвердевания цемента в основаниях моделей фаланг инъекционной иглой калибра G15 формировали канал для последующего проведения нитей. Для имитации сухожилий брали фрагменты шнура из поливинилхлорида диаметром 4 мм и длиной 10 см. «Фаланги» с «сухожилиями» соединяли плетеными полиэстеровыми нитями калибра 2/0, имитируя два способа трансоссального шва. Все «сухожилия» прошивали по Кюнео. Соединение по Беннелю создавали путем проведения нитей через фалангу и фиксации их на эластичной полимерной трубке. Погружной шов выполняли, проводя обе нити через канал на тыл фаланги и далее в разные стороны в обратном направлении по боковым поверхностям фаланги, прошивая боковые части «сухожилия» и делая узел на уровне входа в канал. Таким образом были приготовлены по 5 образцов (моделей) обоих видов соединений (рис. 1).

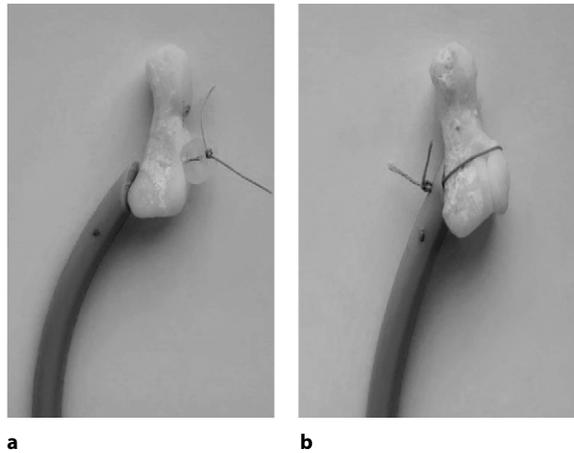


Рис. 1. Внешний вид моделей трансоссального шва: а – шов Беннеля; б – погружной трансоссальный шов
Fig. 1. Appearance of transosseous suture models: a – Bunnell's suture; b – hidden transosseous suture

Дистракционные испытания образцов проводили в лаборатории ГНУ «Институт механики металлополимерных систем им. В.А. Белого Национальной академии наук Беларуси» на сертифицированной универсальной разрывной машине FYWN-5K (производство Китай) с цифровым программным обеспечением при скорости перемещения траверсы 10 мм/мин (рис. 2). Деформационные кривые в виде диаграмм на экране монитора компьютера получали в ходе непрерывной регистрации удлинения испытуемых образцов по мере увеличения силы растяжения. Во время испытаний делали фотоснимки. После разрыва соединений изучали состояние моделей, нитей, узлов и место разрыва. Толщину «сухожилий» до и после эксперимента и диастаз измеряли штангенциркулем с ценой деления 0,1 мм.

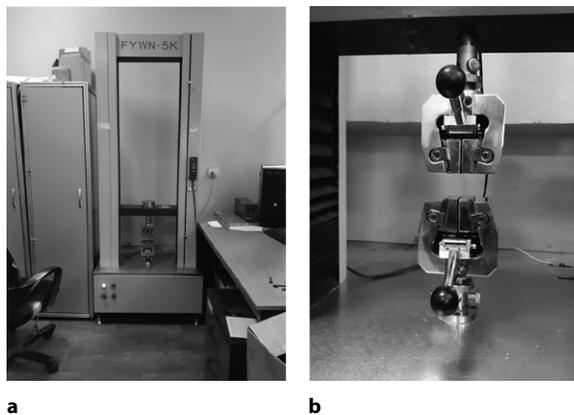


Рис. 2. Разрывная машина FYWN-5K: а – общий вид машины; б – зажимное устройство
Fig. 2. Breaking machine FYWN-5K: a – general view of the machine; b – clamping device

Для упрощения понимания уровня силы, действующей на швы и измеряемой в кН, эту величину также представляли в кг. Определение достоверности различия данных двух независимых совокупностей проводили разностным методом с ручным расчетом t-критерия Стьюдента.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор материалов для моделей сухожилий и фаланг был обоснован их прочностью и исключал разрывы, переломы и разволоknение при создаваемых нагрузках. Это позволило минимизировать влияние «фаланги» и «сухожилия» на деформацию нитевого соединения.

Согласно действующему стандарту [23] разрывная нагрузка для стерильной синтетической нерассасывающейся нити калибра 2/0 с завязанным на ней простым узлом должна составлять не менее 9,0 Н (0,92 кг). В нашем испытании предел прочности на линейный разрыв одной плетеной полиэстеровой нити без узла калибра 2/0 при зажимной длине 200 мм (как того требует стандарт) был равен 30,5 Н (3,11 кг) ($n=10$, $p<0,01$), двух нитей – 47 Н (4,79 кг) ($n=10$, $p<0,01$).

В таблице представлены результаты дистракционных испытаний двух видов трансоссального шва. Экспериментально установлено, что разрыв трансоссального шва по Беннелю происходит при средней нагрузке 0,077 кН (7,85 кг). В данном случае рассчитанное среднее квадратическое отклонение 0,0019 кН демонстрирует практически идеальный случай, когда дисперсия близка к 0 и каждое измеренное значение силы равно среднему арифметическому. Разрыв же погружного трансоссального шва происходит при силе растяжения, достигающей 0,123 кН (12,5 кг). При этом среднее квадратическое отклонение составляет 0,0092 кН, что означает, что величина имеющих погрешностей по модулю достаточно мала и, следовательно, все значения измеряемой нагрузки близки к средней. Сравнение средних величин демонстрирует в 1,5 раза более прочное соединение при погружном трансоссальном шве.

При доказательстве различий средних величин разрывной нагрузки рассчитанный критерий достоверности различия t оказался равен 22,19. В представленном случае при числе степеней свободы 8 и уровне значимости 0,001 табличное значение данного критерия $t_{\text{табл.}}=5,04$. Поскольку рассчитанный нами критерий больше табличного, можно заключить, что с достоверностью 99,9% имеется существенное различие прочности исследованных швов.

Деформационные кривые на рис. 3, представленные в разных масштабах, отражают динамику и общее удлинение образцов, включающее деформацию самого шва и деформацию материала моделей сухожилия.

Показатели прочности на разрыв исследованных моделей трансоссальных швов
Indicators of tensile strength of the studied models of transosseous sutures

Вид шва	Разрывная нагрузка, кН	Средняя нагрузка разрыва шва		Среднее квадратическое отклонение, σ
		кН	кг	
Трансоссальный шов по Беннелю, $n=5$	0,079; 0,078; 0,077; 0,075; 0,074	0,077	7,85	0,0019
Погружной трансоссальный шов, $n=5$	0,117; 0,140; 0,120; 0,115; 0,123	0,123	12,5	0,0092

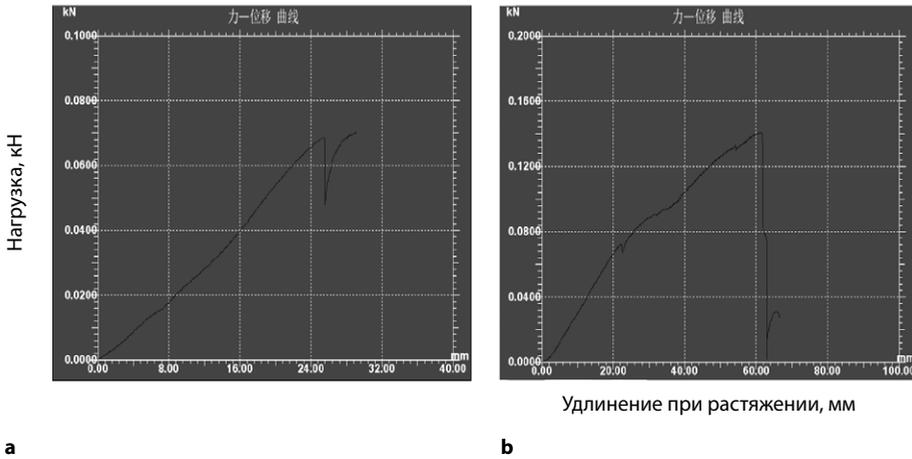


Рис. 3. Диаграммы деформации при растяжении моделей: а – трансоссального шва по Беннелю; б – погружного трансоссального шва
Fig. 3. Diagrams of tensile deformation of models: a – Bunnell's transosseous suture; b – hidden transosseous suture

На диаграмме (рис. 3а) видно, что до момента разрыва сшитые по Беннелю модели удлинялись в среднем на 25 мм. Диастаз между фалангой и сухожилием начинал формироваться уже при нагрузке 0,005 кН (или 0,5 кг), а при 0,01 кН (1 кг) становился ≈ 3 мм. Далее диастаз у всех образцов продолжал линейно нарастать и в итоге достигал ≈ 7 мм (рис. 4, верхний ряд снимков). В процентном выражении удлинение, возникавшее в зоне шва, составляло 28% общего удлинения моделей. Оно было обусловлено вытягиванием нитей из «сухожилия» с одной стороны и деформацией (сдавлением) полимерной трубки с закрепленным на ней узлом – с другой. Натяжение нитей приводило к сжатию полимерной трубки, подобно тому как сдавливаются мягкие ткани, при этом дистанция между узлом и тыльной поверхностью «фаланги» уменьшалась, а шов удлинялся. Остальной преобладающий вклад 72% в удлинение вносило растяжение как прошитого участка, так и непрошитой части «сухожилия». К моменту разрыва соединения диаметр поливинилхлоридного шнура уменьшался в прошитой части до 3 мм и в непрошитой – до 3,5 мм.

По аналогии с увиденным в эксперименте диастазом можно отметить, что в хирургии кисти клинически значимым (критическим) в зоне сухожильного шва считают диастаз длиной 3 мм и более, когда срастание концов сухожилия становится невозможным и вероятность разрыва соединения значительно возрастает [24].

В отличие от шва Беннеля в образцах, соединенных погружным трансоссальным швом, до момента разрыва сохранялся контакт «сухожилия» с «фалангой», диастаз соединений не наступал (рис. 4, нижний ряд снимков). Их удлинение в среднем на 64 мм происходило только за счет растягивания и истончения «сухожилия». При этом прошитый участок шнура становился толщиной 2,8 мм, а непрошита часть уменьшалась до 3 мм. Таким образом, установлено, что деформация образцов при данном виде шва на 100% была обусловлена растяжением и истончением поливинилхлоридного шнура.

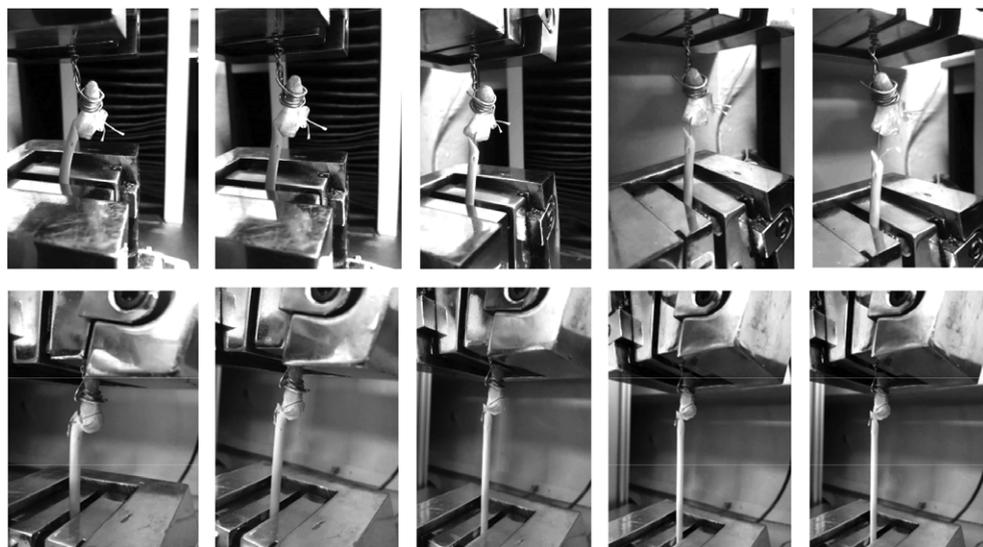


Рис. 4. Фотоснимки деформации зоны соединения в динамике при растяжении моделей: верхний ряд снимков – трансоссальный шов по Беннелю; нижний ряд – погружной трансоссальный шов
Fig. 4. Photographs of the connection zone deformation in dynamics during models tension: upper row of photos is Bunnell's transosseous suture; lower row is the hidden transosseous suture

После извлечения из зажимного устройства обнаружено, что разрыв нитей при соединении по Беннелю происходил в разных местах – на границе с «сухожилием» или у входа в канал «фаланги» или выхода из него. Разрыв узла не отмечали ни разу. Таким образом, прочность данного вида шва на линейный разрыв была обеспечена только прочностью двух нитей использованного в эксперименте шовного материала.

В образцах с погружным трансоссальным швом нити во всех случаях рвались в месте выхода из канала на тыльную поверхность «фаланги», вероятно, за счет натяжения и трения о край отверстия канала, куда приходился пик нагрузки. Отсутствие диастаза и удержание «сухожилия» на месте стало возможным благодаря конфигурации шва и перенаправлению тянущих сил вокруг «фаланги». Конфигурация шва с тремя точками фиксации на «фаланге» – у места входа в канал, на противоположной поверхности «фаланги» у выхода из канала и в месте расположения узла над зоной соединения (рис. 5) – способствовала тому, что при натяжении «сухожилие» не отдалялось, а прижималось к «фаланге», а натяжение нитей приводило к разгрузке зоны соединения. При этом прошивание боковых частей «сухожилия» способствовало увеличению прочности соединения, поскольку шов становился 4-нитевым.

Дистракционные испытания показали, что прочность погружного трансоссального шва в 1,5 раза выше, чем прочность шва Беннеля, а зона его соединения устойчива к образованию диастаза. Несмотря на лучшие прочностные характеристики погружного трансоссального шва, результаты представленного эксперимента на искусственных моделях могут лишь отчасти быть экстраполированы на кисть человека, а именно сведения о величине прочности на разрыв исследованных видов трансоссальных швов и о формировании либо отсутствии диастаза. При хирургическом

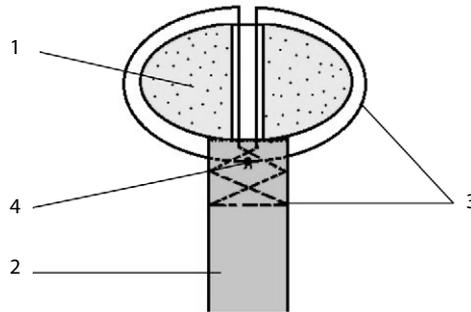


Рис. 5. Схема погружного трансоссального шва: 1 – фаланга; 2 – сухожилие; 3 – нити шва; 4 – узел
Fig. 5. Scheme of the hidden transosseous suture: 1 – phalanx; 2 – tendon; 3 – suture threads; 4 – knot

же восстановлении сухожилий в организме человека и проведении реабилитации следует учитывать, что в отличие от использованных в эксперименте материалов – застывшего костного цемента и гомогенного тугого резинового поливинилхлорида – живые ткани в процессе растяжения подвергаются не только деформации, но и прорезанию и разволокнутию шовными нитями [25]. Также для избегания разрывов зоны шва в ходе реабилитации в течение 4 недель после операции не рекомендуют выполнять упражнения с максимальной силой, установленной в экспериментах, поскольку прочность шва в это время обеспечивается только прочностью нитей, а дополнительную нагрузку на соединение создают отек и рубцовые спайки сухожилия с окружающими тканями [21].

Результаты нашего эксперимента на искусственных моделях не противоречат ранее опубликованным результатам биомеханических исследований трансоссальных швов с использованием моделей из трупного материала (*ex vivo*), однако отличаются от них.

Биомеханические исследования различных способов трансоссальной фиксации сухожилий глубоких сгибателей *ex vivo* продемонстрировали прочность этих соединений и легли в основу клинических рекомендаций и протоколов двигательной реабилитации пациентов. Так, установлено, что реинсерция по Беннелю при прошивании сухожилия монофиламентной проленовой нитью калибра 3/0 швом Кесслера выдерживает нагрузку до 30 Н (3 кг); прошивание конца сухожилия швом Беннеля или Клейнерта увеличивает прочность фиксации к ногтевой фаланге одинаково до 39 Н (3,97 кг) [26]. Увеличить прочность реинсерции по Беннелю до 64 Н (6,6 кг) можно, применив технику 4- или 8-нитевого шва сухожилия нитями супрамида калибра 4/0 [20].

В испытаниях с циклическим режимом нагрузок стандартная реинсерция по Беннелю с прошиванием сухожилия этибондом 3/0 показала предельную прочность на разрыв 57,3 Н (5,84 кг) и уступила реинсерции по методике С.Е. Тео прочностью 75,5 Н (7,7 кг) [27]. В этом же эксперименте формирование диастаза 2 мм при шве Беннеля было отмечено при нагрузке 17,1 Н (1,7 кг), а при шве Тео – при 22,5 Н (2,3 кг). Следует заметить, что в данном исследовании при выполнении реинсерции по Тео сухожилие прошивали швом Кюнео, что отличается от оригинальной методики Тео, когда сухожилие прошивают модифицированным швом Кесслера [16].

Изученные *ex vivo* трансоссальные швы также демонстрируют большую прочность на разрыв, чем 2- и 4-нитевые внутривольные швы, дополненные швом эпитеинона с исходной прочностью 2,5 кг и 4,3 кг соответственно, однако уступают 6-нитевому внутривольному шву прочностью 6 кг [21, 22]. Такая прочность трансоссальных швов допускает реабилитацию и упражнения с умеренным активным сгибанием пальца (создающим нагрузку на сухожилие 17 Н (1,7 кг)) с первых дней после операции.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительное изучение прочности шва Беннеля и погружного трансоссального шва в эксперименте на искусственных моделях показало в 1,5 раза большую прочность второго. Конфигурация погружного трансоссального шва позволила избежать формирования диастаза и разгрузить зону соединения при растяжении в условиях эксперимента.

Погружной трансоссальный шов в большей степени удовлетворяет требованиям, предъявляемым к сухожильному шву, по своей прочности и устойчивости к формированию диастаза. Клиническое использование погружного трансоссального шва даст возможность с первых дней после операции проводить контролируемую активную реабилитацию пациентов и сохранить скользкую функцию сухожилий без риска удлинения и разрыва зоны шва.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zenchenko A.V., Chernyakova Yu.M. Unsolved questions of the hand fingers flexor tendons surgery restore. *Medical news*. 2018;7(286):7–13. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nereshennye-voprosy-hirurgicheskogo-vosstanovleniya-suhozhilij-sgibateley-paltsev-kisti/pdf> (accessed April 21, 2022). (in Russian)
2. Lomaya M.P. Causes of fingers tenogenous flexion contractures formation and their elimination by means of tenolysis (Review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2005;1(34):60–67. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/prichiny-formirovaniya-tenogennyh-sgibatelnyh-kontraktur-paltsev-kisti-i-ih-ustraneniye-s-pomoschyu-tenoliza-obzor-literatury/pdf> (accessed April 21, 2022). (in Russian)
3. Boyer M.I., Strickland J.W., Engles D.R. Flexor Tendon Repair and rehabilitation. *J Bone Joint Surg*. 2002;84-A(9):1683–1706. Available at: https://digitalcommons.wustl.edu/open_access_pubs/957 (accessed April 18, 2022).
4. Guryanov A.M., Kagan I.I., Safronov A.A. Comparative value of mechanical strength and external relief of microsurgical tendon suture. *Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy*. 2021;5(2):19–25. doi: 10.17116/operhirurg2021502119. (in Russian)
5. Grigoryants A.V., Dyachenko A.P., Fominykh T.A. Experimental-morphological comparative evaluation of tendon sutures of Kuneo and Dyachenko. *Ukrainian morphological almanac*. 2011;9(3):82–84. Available at: http://umorpha.inf.ua/UMorpha_2011/UMorpha_2011_3/Grigorya.pdf (accessed April 21, 2022). (in Russian)
6. Kondakova A.P., Zhila N.G., Boyarshinov M.A. The comparative characteristics of durability of different types of tendinous suture. *Far Eastern Medical Journal*. 2009;4:52–54. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitel'naya-harakteristika-prochnosti-razlichnyh-vidov-suhozhilnyh-shvov/pdf> (accessed April 21, 2022). (in Russian)
7. Zolotov A.S., Golubev S.S., Zelenin V.N. The suture of the extensor tendons of the fingers from the standpoint of the principle of minimal disruption of blood supply to tissues. *N.N. Pirogov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2006;3:66–69. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9227111> (accessed April 21, 2022). (in Russian)
8. Kozyukov V.G., Shchekolova N.B., Nenakhova Ya.V. Fixation-adaptive seam in flexor digitorum tendon reconstruction. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2016;4:70–72. doi: 10.17116/hirurgia2016470-72. (in Russian)
9. Minaev T.R., Yuldashev A.A., Nizov O.N. Analysis of recovery operations at injuries of flexor tendons of hand fingers. *Bulletin of emergency medicine*. 2019;12(3):20–25. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-rezultatov-vosstanovitelnyh-operatsiy-pri-povrezhdeniyah-suhozhilij-sgibateley-paltsev-kisti/pdf> (accessed April 21, 2022). (in Russian)
10. Zolotov A.S. Analysis of outcomes of complex surgical treatment of tendon injury of flexor muscle of fingers using loop suture. *Pacific Medical Journal*. 2003;3:28–31. Available at: <https://www.tmj-vgm.ru/jour/article/view/2085/2038> (accessed April 21, 2022). (in Russian)
11. Popov I.V., Kornilov D.N. The evaluation of functional state of a hand after surgical restoration of the flexor tendons at the fibro-osseous canals. *Bulletin VSNC SO RAMN*. 2013;2(90):55–59. Available at: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/1446/1393> (accessed April 21, 2022). (in Russian)
12. Bunnell S. Gig pullout suture for tendons. *J Bone Joint Surg Am*. 1954;36:850–851. doi: 10.2106/00004623-195436040-00017
13. Minaev T.R., Nizov O.N., Yuldashev A.A. Peculiarities of restorative operations at distal injuries of flexor and extensor tendons of fingers. *Bulletin of emergency medicine*. 2013;1:22–25. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-vosstanovitelnyh-operatsiy-pri-distalnyh-povrezhdeniyah-suhozhilij-sgibateley-i-razgibateley-paltsev-kisti/pdf> (accessed April 21, 2022). (in Russian)



14. Strafun S., Bezuhlyi A., Lysak A. Long term results of reverse transossal suture of finger flexor tendon to distal phalange. *Medical Journal*. 2021;2:115–119. doi: 10.51922/1818-426X.2021.2.115. (in Russian)
15. Strafun S., Bezuhlyi A., Gajovich V.V. Patent 50065 UA. Method for creating a reversible transosseous tendon suture. *Bulletin*. 2010;10. Available at: <https://uapatents.com/3-50065-sposib-vikonannya-zvorotnogo-chereskistkovogo-shva-sukhozhilka.html?do=download> (accessed April 21, 2022). (in Ukrainian)
16. Teo T.C., Dionysiou D., Armenio A. Anatomical repair of zone 1 flexor tendon injuries. *Plast Reconstr Surg*. 2009;123(2):617–622. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181956572
17. Zenchenko A.V. Patent application a20210290 BY. Device for transosseous tendon suture. *Official bulletin*. 2022;2(145):5. Available at: <https://ncip.by/upload/iblock/bd0/bd026a8ed89ebf9665fd3b59266d19b2.pdf> (accessed April 20, 2022). (in Russian)
18. Chang M.K., Lim Z.Y., Wong Y.R. A review of cyclic testing protocols for flexor tendon repairs. *Clin Biomech*. 2019;62:42–49. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2018.12.007
19. Schreuder F.B., Scougall P.J., Puchert E. Effect of suture material on gap formation and failure in type 1 FDP avulsion repairs in a cadaver model. *Clin Biomech*. 2006;21(5):481–484. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2005.12.012
20. Meunier M.J., Gelberman R.H., Boyer M.I. Flexor digitorum profundus tendon to bone repair using a multi-strand suture technique. *Tech Hand Up Extrem Surg*. 2001;5(3):157–160. doi: 10.1097/00130911-200109000-00006
21. Strickland J.W. Flexor Tendon Injuries: I. Foundation of Treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 1995;3:44–54. doi: 10.5435/00124635-199501000-00006
22. Zenchenko A.V., Chernyakova Yu.M. Biology of healing, changes of biomechanics and rehabilitation after finger flexor tendons suturing. *Medical news*. 2020;10:13–19. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/biologiya-srastaniya-izmeneniya-biomehaniki-i-reabilitatsiya-posle-shva-suhozhilii-sgibateley-paltsev-kisti/pdf> (accessed April 21, 2022). (in Russian)
23. *State standart 31620-2012. Surgical suture materials. General technical requirements. Test methods*. Moscow: Standartinform; 2013. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200101113> (accessed April 21, 2022). (in Russian)
24. Seiler J.G. Flexor tendon repair. *J Am Soc Surg Hand*. 2001;1(3):177–191. doi: 10.1053/jssh.2001.26283
25. Furmanov A.Yu. Comparison of tendon tissue deformation after put in tendinous sutures different types. *Ukrainian medical journal*. 2000;4(18):134–136. Available at: https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/archive/18/pdf/1032_rus.pdf?upload= (accessed April 21, 2022). (in Russian)
26. Silva M.J., Hollstien S.B., Brodt M.D. Flexor digitorum profundus tendon-to-bone repair: an ex vivo biomechanical analysis of 3 pullout suture techniques. *J Hand Surg Am*. 1998;23(1):120–126. doi: 10.1016/S0363-5023(98)80099-3
27. Ballesteros-Betancourt J., Rosales R.S., García-Tarriño R. A biomechanical comparison of the modified Bunnell pullout and Teo intraosseous suture techniques for attachment of tendon to bone. *J Hand Surg Eur*. 2019;44(8):816–824. doi: 10.1177/1753193419859548



Малец В.Л.¹✉, Волотовский А.И.²

¹ 6-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Результаты оперативного лечения оскольчатых переломов дистального метаэпифиза лучевой кости в разные сроки после травмы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Малец В.Л. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы; Волотовский А.И. – редактирование статьи.

Подана: 31.08.2022

Принята: 05.09.2022

Контакты: malets_vl@tut.by

Резюме

Цель. изучить результаты хирургического лечения оскольчатых переломов ДМЭ лучевой кости в разные сроки после травмы. Изучить и выявить причины вторичного смещения отломков в поздние сроки после травмы (4–5 недель).

Материалы и методы. Нами накоплен опыт оперативного лечения 84 пациентов с оскольчатыми переломами дистального метаэпифиза лучевой кости, которые в течение 2018–2021 гг. обратились за помощью в учреждение здравоохранения «6-я городская клиническая больница» г. Минска. Пациенты были госпитализированы чаще всего в первые сутки после травмы или при выявлении вторичного смещения в более поздние сроки (4 недели). В зависимости от срока выполнения хирургического лечения после травмы пациенты были разделены на 2 группы: первая группа – оперативное вмешательство выполнено в период до 2 недель после травмы (62 человека), вторая группа – через 4–5 недель после травмы (22 человека).

Результаты. Произведена оценка отдаленных результатов оперативного лечения оскольчатых переломов дистального метаэпифиза лучевой кости в различные сроки после травмы. Для субъективной оценки отдаленных результатов лечения применили вопросник DASH, а также провели функциональную оценку восстановления движений в лучезапястном суставе и дистальном лучелоктевом сочленении. Отличные и хорошие результаты восстановления функциональной активности верхней конечности в срок 3 месяца после травмы наблюдались у пациентов первой группы, у второй группы срок восстановления функциональной активности верхней конечности был значительно больше.

Выводы. Неправильно выбранная тактика консервативного лечения, недостаточная оценка рентгенограмм в процессе консервативного лечения и несостоятельность гипсовой повязки – основные причины позднего выявления вторичного смещения отломков. Тщательное предоперационное планирование и выполнение стабильно-функционального остеосинтеза перелома позволяет добиться лучших функциональных результатов, а также более раннего восстановления функции поврежденной верхней конечности.



Ключевые слова: травма, лучевая кость, дистальный метаэпифиз, лучезапястный сустав, остеосинтез

Vladimir L. Malets¹✉, Alexey I. Volotovskiy²

¹ 6th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Results of Surgical Treatment of Distal Radial Metaepiphyseal Comminuted Fractures at Different Time Periods after Trauma

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Vladimir L. Malets – concept and design of the study, literature review; Alexey I. Volotovskiy – article editing.

Submitted: 31.08.2022

Accepted: 05.09.2022

Contacts: malets_vl@tut.by

Abstract

Purpose. To study the results of surgical treatment of comminuted fractures of radial bone DME in different time periods after injury. To study and identify the causes of secondary displacement of fragments in late post-injury periods (4–5 weeks).

Materials and methods. We have accumulated experience in surgical treatment of 84 patients with comminuted fractures of distal radius metaepiphysis who were treated in the healthcare institution "6th City Clinical Hospital" of Minsk during 2018–2021. In most cases, patients were hospitalized within the first 24 hours after injury or at a later date (within 4 weeks) if secondary displacement was revealed. Patients were divided into 2 groups according to the timing of surgical treatment after injury: in the first group the surgical intervention was performed up to 2 weeks after injury (62 patients), and in the second group after 4–5 weeks after injury (22 patients).

Results. The long-term results of surgical treatment of comminuted fractures of the distal radial metaepiphysis in different time periods after injury were evaluated. The DASH scale was used to perform a subjective assessment of the long-term results of treatment. We also performed a functional assessment of movement restoration in wrist joint and distal radiocarpal. Excellent and good results of restoration of functional activity of the upper extremity were observed within 3 months after injury in patients of the first group, while in the second group the period of restoration of functional activity of the upper extremity was significantly longer.

Conclusions. Incorrectly chosen tactics of conservative treatment, insufficient evaluation of radiographs during conservative treatment and the failure of the immobilization are the main reasons for the late detection of secondary displacement of fragments. Careful preoperative planning and execution of stable functional osteosynthesis of the fracture allows achieving better functional results, as well as earlier restoration of the function activity of the arm.

Keywords: injury, radius bone, distal metaepiphysis, radiocarpal joint, osteosynthesis

■ ВВЕДЕНИЕ

Перелом дистального метаэпифиза лучевой кости (ДМЭ) является одной из самых распространенных травм верхней конечности, занимает одно из ведущих мест в общей структуре травматизма [1, 2]. Частота возникновения данной патологии, по данным разных авторов, составляет от 10 до 40% от всех переломов костей скелета и до 90% в структуре травм костей предплечья в целом [3, 4].

Оскольчатые внутрисуставные переломы ДМЭ лучевой кости в большинстве случаев сопровождаются импрессией костного вещества в зоне перелома, что часто приводит к образованию костного дефекта в метафизарной зоне и значительной деформации суставной поверхности, что и обуславливает вторичные смещения отломков в гипсовой повязке в различные сроки после выполненной закрытой одномоментной ручной репозиции перелома [5, 6].

Залогом успешного лечения являются: идеальная репозиция, обеспечение прочной фиксации отломков дистального отдела лучевой кости и ранняя функция верхней конечности. Выбор лечебной тактики определяется многими факторами, такими как степень смещения и ротации отломков, наличие внутрисуставных фрагментов, состояние мягкотканых образований в области лучезапястного сустава, наличие сопутствующих неврологических симптомов и время, прошедшее после травмы.

Ошибки при консервативном лечении, неправильная тактика хирургического лечения переломов ДМЭ лучевой кости приводят к формированию сращения отломков в неправильном положении с исходом в посттравматическую деформацию с последующим выраженным нарушением функции лучезапястного сустава [2, 7].

Несмотря на большое количество работ по данной проблеме, до настоящего времени встречаются многочисленные диагностические ошибки и осложнения при лечении данного типа травмы. Одной из ведущих проблем хирургического лечения оскольчатых переломов ДМЭ лучевой кости является недостаточно правильное предоперационное планирование или его полное отсутствие, что в итоге приводит к плохим результатам лечения [3].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить результаты хирургического лечения оскольчатых переломов ДМЭ лучевой кости в разные сроки после травмы. Изучить и выявить причины вторичного смещения отломков в поздние сроки после травмы (4–5 недель).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами накоплен опыт оперативного лечения 84 пациентов с оскольчатыми переломами ДМЭ лучевой кости, которые в течение 2018–2021 гг. обратились за помощью в Городской клинический центр травматологии и ортопедии УЗ «б-я городская клиническая больница» г. Минска. Пациенты были госпитализированы чаще всего в первые сутки после травмы или при выявлении вторичного смещения в более поздние сроки (4 недели). В зависимости от срока выполнения операции после травмы пациенты были разделены на 2 группы: первая группа – оперативное вмешательство выполнено в период до 2 недель после травмы (62 человека), вторая группа – через 4–5 недель после травмы (22 человека). Такое разделение считаем наиболее приемлемым, так как обычно вторичные смещения диагностируют либо в течение



7–10 дней с момента травмы или же уже в более поздние сроки – после 4 недель, что зачастую совпадает с этапом смены гипсовой повязки. Медиана возраста первой группы составила 53 (47,5; 63,5) года, второй – 52 (42; 62). Распределение по полу в первой группе: 53 (85,5%) женщины и 9 (14,5%) мужчин, во второй: 18 (81,9%) и 4 (18,1%) соответственно. Группы сопоставимы между собой по полу ($\chi^2=0,042$, $p=0,86$) и возрасту ($U=1431$, $p=0,528$).

Основные жалобы пациентов двух групп были схожи: в обоих случаях пострадавшие жаловались на отек, боль в области лучезапястного сустава. Значительная часть пациентов предъявляла жалобы на снижение чувствительности пальцев кисти (36 пациентов первой группы и 11 пациентов второй группы). Для определения типа перелома, как и в большинстве зарубежных стран, в нашей клинике используем классификацию Ассоциации остеосинтеза (АО). Деление переломов основано на клинко-рентгенологической характеристике и их подразделяют на три типа (А, В, С) от наиболее простого к наиболее сложному по характеру перелома, каждый тип в свою очередь разделяют на три группы, последние снова на три подгруппы [8]. Распределение пациентов в первой и второй группах по типу перелома согласно классификации АО отражено в табл. 1.

Значительную часть пациентов первой группы (30) оперировали в течение первых дней после травмы. У 5 из них закрытую одномоментную ручную репозицию не проводили ввиду отсутствия показаний к ней (переломы типа В.1 со смещением отломков и В.3 с линией перелома, близкой к перпендикулярной к суставной поверхности лучевой кости). Считаем неверной тактикой лечить консервативным методом переломы типа В.1 со смещением отломков. При этом типе перелома основным смещаемым фактором после даже удачной репозиции является тонус плечелучевой мышцы, и вторичное смещение наступает в течение первых суток. Отломки при переломах типа В.3 со смещением отломков, линия перелома которых составляла 70–90° к линии суставной поверхности лучевой кости, крайне редко удерживаются в правильном положении после репозиции, в 95% случаев вторичное смещение наступает в течение первых 3–7 дней.

У части пациентов первой группы (32) контрольные рентгенограммы выполняли в сроки 7–10 дней после удачной репозиции и оперировали в срок до 2 недель после травмы. Все пациенты второй группы (22) оперированы в срок 4–5 недель. При этом значительная часть (20) оперирована в срок 4 недели и 2 человека в срок, близкий к 5 неделям.

Таблица 1
Распределение пациентов первой и второй групп по типу перелома согласно классификации АО, количество человек

Table 1
Distribution of patients of the first and the second groups by type of fracture according to AO classification, number of persons

Тип перелома	Первая группа	Вторая группа
Тип А	3	1
Тип В	7	8
Тип С	52	13
С.1	21	6
С.2	26	6
С.3	5	1

При детальном изучении причин вторичных смещений в поздние сроки выявили следующее: у всех пострадавших второй группы контрольные рентгенограммы выполнялись в срок 7–8 дней после травмы и в 3–4 недели (установленный срок смены гипсовой повязки для выведения кисти в среднефизиологическое положение). На контрольных рентгенограммах в срок 7–8 дней в 4 случаях выявлена некорректная укладка, что не позволило оценить положение отломков, принята тактика консервативного лечения на амбулаторном этапе. У 5 пациентов выявили несостоятельность гипсовой повязки, что, вероятно, послужило причиной вторичного смещения. У 9 пациентов второй группы удалось провести сравнение трех рентгенограмм: сразу после репозиции, в срок 7 и 24–25 дней. При детальном изучении выявили у 5 пациентов на контрольной рентгенограмме незначительное смещение к тылу на 2–5°, у 3 пациентов с переломами типа В – на 5° к ладони (допустимое стояние отломков при контрольной рентгенографии). Однако, считаем, что эти небольшие отклонения от результата первичной репозиции являются неблагоприятными признаками, указывающими на возможность развития большего смещения в поздние сроки в процессе лечения иммобилизационным методом.

У всех лиц двух групп переломы ДМЭ лучевой кости сопровождались отрывными переломами шиловидного отростка локтевой кости. У 47 пациентов была диагностирована посттравматическая нейропатия срединного нерва (36 из первой группы и 11 из второй группы).

В диагностике повреждений ДМЭ лучевой кости использовали в качестве основного рентгенологический метод обследования, выполняли рентгенограммы в прямой и боковой проекции поврежденного предплечья с захватом лучезапястного и локтевого суставов. Следует отметить, при выполнении боковой рентгенографии лучезапястного сустава с ротацией более 15° сложно трактовать результат лечения и невозможно правильно оценить положение отломков после репозиции. При выявлении импрессии суставной поверхности в ряде случаев дополняли исследование выполнением сравнительной рентгенограммы обоих лучезапястных суставов (4 пациентам из первой группы и 2 пациентам из второй группы сравнения).

В случаях когда рентгенограммы лучезапястного сустава были недостаточно информативны, выполняли рентгеновскую компьютерную томографию лучезапястного сустава чаще всего для оценки импрессии суставной поверхности ДМЭ лучевой кости (8 пациентам первой группы, 4 – второй).

Недопустимым считали смещение более 15° в тыльную сторону, более 15° в ладонную сторону, импрессию более 2 мм, снижение высоты шиловидного отростка лучевой кости менее 8 мм (при снижении высоты шиловидного отростка менее 8 мм в значительной степени снижается и лучелоктевой угол).

Считаем, нецелесообразно проводить оперативное лечение оскольчатых переломов ДМЭ лучевой кости при выявлении вторичных смещений в срок 5 недель и более после репозиции, так как в это время происходит сращение перелома без полной костной перестройки и при открытой репозиции мы разрушаем полностью костную мозоль, что сказывается на регенерации в последующем. Также в послеоперационном периоде у этих пациентов требуется достаточно длительная дополнительная иммобилизация еще 3–5 недель, что, несомненно, скажется на итоговом функциональном восстановлении верхней конечности в целом. С нашей точки зрения, более эффективным подходом является сращение отломков в сложившемся



положении, восстановление достаточного уровня функциональной активности и в последующем выполнение корригирующей остеотомии с костной пластикой, стабильной фиксации отломков, восстановление правильной анатомии области дистального отдела лучевой кости и запястья с лучшим функциональным результатом.

У всех пациентов оперативное вмешательство выполняли только через ладонный доступ: разрез предпочтительно дугообразный около 10 см. Основным ориентиром доступа был контур сухожилия плечелучевой мышцы, при этом последнее отводили в локтевую сторону, что обеспечивало выход на сухожильно-мышечную часть длинного сгибателя 1 пальца, которую также отводили в локтевую сторону, квадратный пронатор рассекали у лучевого края лучевой кости, обеспечивая доступ к перелому. У части пациентов первой группы (10 человек) было значительное повреждение дистальной части квадратного пронатора, что косвенно и подтверждало неудачную попытку закрытой репозиции при свежей травме. У пациентов второй группы оценить повреждение квадратного пронатора не представлялось возможным из-за давности травмы. У части пациентов первой (23) и второй (14) групп при восстановлении анатомической целостности дистального отдела лучевой кости образовывался дефект в метафизарной зоне, который заполняли костным ауто- или аллотрансплантатом. Отломки лучевой кости фиксировали ладонной пластиной и винтами. Применяли блокируемые ладонные пластины с угловой стабильностью LSP (ChM, Республика Польша, и ООО «Остеосинтез», Российская Федерация).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для субъективной оценки функциональной активности верхней конечности после проведенного оперативного лечения использовали вопросник DASH «Неспособностей верхних конечностей», разработанный в Институте работы и здоровья (Канада) совместно с Американской академией ортопедической хирургии, рекомендованный для ортопедов, занимающихся лечением патологии верхней конечности [9]. Отличный результат соответствовал числу в диапазоне 0–10,0, хороший – 10,0–15,0. Удовлетворительными исходами считали число свыше 15,0 балла. Неудовлетворительным исходам соответствовало значение DASH свыше 50,0 [10]. Статистическую обработку полученных данных производили с использованием современных методов непараметрической статистики. Для сравнения показателей применяли количественный критерий Манна – Уитни, статистически достоверным являлось различие с уровнем $p < 0,05$.

Изучение результатов с использованием вопросника DASH проводили через 3 и 6 месяцев после хирургического лечения у пациентов исследуемых групп.

Таблица 2
Оценка результатов по шкале DASH, Me (LQ;UQ), Mann – Whitney U Test $p < 0,05$

Table 2
Evaluation of results obtained using DASH scale, Me (LQ;UQ), Mann – Whitney U Test $p < 0.05$

Признак	Основная группа	Контрольная группа	Mann – Whitney U Test
Результат через 3 месяца, баллы	8,4 (6,5; 10,1)	14,7 (10,1; 17,2)	$p < 0,05$
Результат через 6 месяцев, баллы	6,2 (4,5; 9,1)	11,6 (8,5; 14,3)	$p < 0,05$

Таблица 3
Функциональные результаты первой и второй групп, Me (LQ; UQ), Mann – Whitney U Test, $p < 0,05$
Table 3
Functional results in the first and second comparison groups, Me (LQ; UQ), Mann – Whitney U Test, $p < 0.05$

Признак	Первая группа	Вторая группа	Mann – Whitney U Test
Сгибание, °	75 (72; 80)	65 (58; 77)	$p < 0,05$
Разгибание, °	73 (70; 78)	54 (52; 64)	$p < 0,05$
Пронация, °	75 (73; 79)	70 (65; 76)	$p = 0,142$
Супинация, °	75 (72; 81)	64 (60; 74)	$p < 0,05$
Лучевая девиация, °	25 (24; 29)	20 (17; 24)	$p < 0,05$
Локтевая девиация, °	32 (30; 34)	24 (22; 27,5)	$p < 0,05$

Исходя из табл. 2, можно сделать следующее заключение: отличные и хорошие результаты восстановления функциональной активности верхней конечности в срок 3 месяца после травмы у пациентов первой группы, у второй группы срок восстановления функциональной активности верхней конечности значительно больше.

Объективную оценку восстановления функции лучезапястного и дистального лучелоктевого суставов проводили в срок 6 месяцев, используя модифицированную шкалу клиники Мауо. Исходя из данных литературы, комплексное изучение двигательной активности в данный временной период позволяет оценить функцию с наибольшей степенью объективности [1, 4].

Было проведено сравнение двух исследуемых групп между собой попарно с применением непараметрического статистического критерия Манна – Уитни. Основные статистические параметры отражены в табл. 3.

При анализе двигательной активности можно утверждать, что статистически достоверное различие между первой и второй группами было по всем показателям амплитуды движений в лучезапястном суставе, кроме пронации предплечья.

У пациентов первой группы отсутствовали удовлетворительные и неудовлетворительные результаты. В процессе лечения пациентов второй группы наблюдали 3 удовлетворительных результата. К снижению результатов второй группы привело развитие стойкой контрактуры лучезапястного сустава (3), особенно снижение пронационно-супинационных движений. Последнее связываем с возникновением нейропатии срединного нерва и более длительной иммобилизацией у этих пациентов из второй группы (общий срок иммобилизации 6–7 недель).

В процессе лечения двух клинических групп мы не наблюдали ни одного осложнения гнойно-воспалительного характера.

■ ВЫВОДЫ

1. Наилучшие результаты оперативного лечения оскольчатых переломов ДМЭ лучевой кости достигаются в кратчайшие сроки после травмы ($p < 0,05$).
2. Основные причины позднего выявления вторичного смещения отломков: неправильно выбранная тактика консервативного лечения, недостаточная оценка рентгенограмм в процессе консервативного лечения и несостоятельность гипсовой повязки.



3. Переломы типа В (классификация АО) со смещением отломков требуют более тщательного подхода к выбору тактики лечения, так как в более чем 90% случаев осложняются вторичным смещением, диагностируемым в поздние (3–4 недели) сроки после травмы.
4. Для определения показаний к оперативному лечению оскольчатых переломов ДМЭ лучевой кости необходимо оценить количество фрагментов, импрессию суставной поверхности, состояние мягких тканей и наличие неврологических нарушений поврежденной конечности, что в итоге влияет на конечный результат лечения.
5. Выбор активной хирургической тактики, тщательное предоперационное планирование и выполнение стабильно-функционального остеосинтеза перелома позволяют добиться лучших функциональных результатов, а также более раннего восстановления функции поврежденной верхней конечности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ashkenazi A.I. Surgery of the wrist joint. M.: Medicine, 1990, 138 p. (in Russian)
2. Golubev I.O. Surgery of the hand: carpal instability. *Selected issues of plastic surgery*, 2001;1(8):52 (in Russian)
3. Neverov V.A. Tactical approaches to the treatment of fractures of the distal metaepiphysis of the radius. *Bulletin of Surgery*, 2006;165(6):112 (in Russian)
4. Vasenius J. Operative Treatment of distal radius fracture. *Scand. J. Surg.*, 2008;97:290–297.
5. Kavalersky G.M. Operative treatment of intra-articular fractures of the distal metaepiphysis of the radius using plates with angular stability. *Medical assistance*, 2005;6:22–27. (in Russian)
6. Karakulko N.A. Analysis of unsatisfactory results of treatment of fractures of the distal metaepiphysis of the radius. *Medical sciences*, 2013;9:1011–1015. (in Russian)
7. Volotovskiy A.I. Adaptive collapse of the wrist: differentiated approach to surgical treatment. *Medical Journal*, 2012;3:21–26. (in Russian)
8. Muller M.E. *Manual of Internal Fixation. Techniques Recommended by the AO-Group*. New York: Springer-Verlag, 1990; 134–135.
9. Schuind F.A. Functional and outcome evaluation of the hand and wrist. *Hand Clinics*, 2003;19(3):361–369.
10. Volotovskiy A.I. *Injuries of bones and ligaments of the wrist: monograph*. Minsk: Tehnologiya, 2013; 303 p. (in Russian)



Кузьмин Ю.В.

Военно-медицинский институт Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Гипохлорит натрия в лечении варикозных трофических язв

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 25.08.2022

Принята: 05.09.2022

Контакты: kuv_doc@mail.ru

Резюме

Введение. Для лечения варикозных трофических язв предлагаются способы, основанные на местном воздействии на язву. Применение для местного лечения варикозных трофических язв гипохлорита натрия в доступной нам литературе освещается мало, а сравнения его эффективности с другими лекарственными препаратами при данной патологии – не нашлось.

Цель. Показать эффективность гипохлорита натрия при местном лечении варикозных трофических язв и сравнить эффективность гипохлорита натрия с мазями на водорастворимой основе.

Материалы и методы. Проведен анализ лечения 83 пациентов с варикозными язвами более 5 см². Изучено бактерицидное действие гипохлорита натрия на микроорганизмы, выделенные из трофических язв. Проведено сравнение эффективности гипохлорита натрия и мазей на водорастворимой основе при местном лечении варикозных трофических язв.

Результаты. Грамотрицательные микроорганизмы выделяются из варикозных язв в 56,8% случаев, грамположительные – в 43,2%. Гипохлорит натрия обладает хорошей антимикробной активностью в отношении как аэробной, так и анаэробной неклостридиальной микрофлоры, при концентрации 0,3 мг/мл в течение 15 мин. они не давали роста. Очищение раневой поверхности варикозных язв при применении гипохлорита натрия происходило быстрее, чем при применении мазей на водорастворимой основе, что составило 28±3 дня при применении гипохлорита натрия и 35±6 дней при применении мазей на водорастворимой основе (P<0,05).

Выводы. Гипохлорит натрия оказывает бактерицидное действие в отношении широкого спектра аэробных и анаэробных микроорганизмов. Использование гипохлорита натрия в 1-й фазе раневого процесса позволяет сократить сроки очищения раневых поверхностей и сроки лечения пациентов с данной патологией в стационаре.

Ключевые слова: гипохлорит натрия, чувствительность микроорганизмов к гипохлориту натрия, мази на водорастворимой основе, варикозные язвы, микробный спектр язв, местное лечение язв



ФАРМЛЭНД

Это работает!



Элдор

ЧИСТАЯ ПОБЕДА

Готовый раствор
для обработки ран, ожогов,
послеоперационных швов



ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ
С ИНСТРУКЦИЕЙ И ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. МОЖЕТ ИСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ
И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ. РУ РБ № 20/11/3076 от 02.11.2020, действует до 02.11.2025. Информация для специалистов
здравоохранения. На правах рекламы. Производитель: Белорусско-голландское СП ООО «ФАРМЛЭНД». www.pharmland.by

Рецепт успеха в профессии врача –
на **recipe.by**



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ



**ПРЕДЛАГАЕМ НОВУЮ МОДЕЛЬ
НАУЧНОЙ КОММУНИКАЦИИ –
ОТКРЫТЫЙ ДОСТУП КО ВСЕМ НАУЧНЫМ СТАТЬЯМ,
ОПУБЛИКОВАННЫМ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА.**

**Бесплатный доступ ко всем 15 журналам
через сайт позволит:**

- читателям – получить доступ к актуальной научной информации,
- авторам – повысить индекс цитируемости своих материалов и получить признание в международном сообществе.

**Учитывая расширившиеся возможности издательства и нашу уверенность
в успешной деятельности, приглашаем вас к сотрудничеству!**



Kuzmin Yu.

Institute of Military Medicine of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Sodium Hypochlorite in Treatment of Varicose Trophic Ulcers

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 25.08.2022

Accepted: 05.09.2022

Contacts: kyv_doc@mail.ru

Abstract

Introduction. For varicose trophic ulcers treatment, methods based on local exposure of the ulcer are proposed. The use of sodium hypochlorite in local treatment of variceal trophic ulcers is poorly covered in the available literature, and no comparison of its effectiveness with other medical products in this pathology has been found.

Purpose. To demonstrate the effectiveness of sodium hypochlorite in local treatment of varicose trophic ulcers and to compare the effectiveness of sodium hypochlorite with water-soluble ointments.

Materials and methods. The treatment of 83 patients with varicose ulcers larger than 5 cm² was analyzed. The bactericidal effect of sodium hypochlorite on microorganisms isolated from trophic ulcers was studied. A comparison was made of the effectiveness of sodium hypochlorite and water-soluble ointments in the local treatment of varicose trophic ulcers.

Results. According to the results of the study, it was found that gram-negative microorganisms are isolated from varicose ulcers in 56.8%, and gram-positive in 43.2%. Sodium hypochlorite has good antimicrobial activity against both aerobic and anaerobic non-clostridial microflora; in concentration of 0.3 mg/ml for 15 minutes they didn't grow. Purification of the wound surface of varicose ulcers with sodium hypochlorite was faster than with water-soluble ointments, namely, 28±6 days with sodium hypochlorite and 35±3 days with water-soluble ointments (P<0.05).

Conclusions. Sodium hypochlorite exhibits a bactericidal effect against a wide range of aerobic and anaerobic microorganisms. The use of sodium hypochlorite in the 1st phase of the wound process allows reducing the time for wound surfaces cleaning as well as the time for treating patients with this pathology in a hospital.

Keywords: sodium hypochlorite, sensitivity of microorganisms to sodium hypochlorite, water-soluble ointments, varicose ulcers, microbial spectrum of ulcers, local treatment of ulcers

■ ВВЕДЕНИЕ

Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей в настоящее время представляет важную проблему как вследствие большой распространенности, так и в силу затрат на диагностику и лечение [1, 2].

В 1–4% случаев у взрослого трудоспособного населения и у 4–5% лиц пожилого возраста наблюдается крайняя степень нарушения венозного оттока – трофические язвы. В Российской Федерации различными формами хронической венозной недостаточности страдают более 35 млн человек, у 45 тысяч из них ежегодно открываются трофические язвы [3–16].

Для лечения варикозных трофических язв предлагаются различные способы лечения, основанные в основном на местном воздействии на язву. Для этого предлагаются различные лекарственные препараты, в частности направленные на 1-ю фазу раневого процесса – фазу воспаления, которая делится на период сосудистых изменений и период очищения раны от некротических тканей. В большом количестве публикаций отмечается эффективность в 1-й фазе раневого процесса мазей на водорастворимой основе [17–19].

Применение для местного лечения варикозных трофических язв такого лекарственного препарата, как гипохлорит натрия, в доступной нам литературе освещается мало, а сравнения его эффективности с другими лекарственными препаратами при данной патологии – не нашлось.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показать эффективность гипохлорита натрия при местном лечении варикозных трофических язв. Сравнить эффективность гипохлорита натрия с мазями на водорастворимой основе.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ лечения 83 пациентов с варикозными язвами более 5 см² (от 15 до 324 см²), средний размер больших язв составил 103,9±55,3 см². Язвы у пациентов были от 4 недель до 7 лет.

Мы применили гипохлорит натрия для местного лечения варикозных трофических язв у 41 пациента (основная группа). У 42 пациентов для местного лечения трофических варикозных язв применяли мази на водорастворимой основе (группа сравнения). Возраст пациентов колебался от 27 до 82 лет, средний возраст составил 54,5±6,3 года.

В первой группе женщин было 27 (65,9%), мужчин – 14 (34,1%), во второй группе женщин было 29 (61,5%), мужчин – 13 (38,5%). Отличий в группах по возрасту и половому признаку не было.

Проведен анализ 162 штаммов микроорганизмов, выделенных при бактериологическом исследовании раневого отделяемого, у пациентов с трофическими варикозными язвами с определением чувствительности к гипохлориту натрия. Изучалась антимикробная активность гипохлорита натрия к аэробным и анаэробным микроорганизмам.

Проведено сравнение эффективности гипохлорита натрия и мазей на водорастворимой основе при местном лечении варикозных трофических язв. Данные препараты применялись для очищения раневых поверхностей трофических язв перед проведением в дальнейшем аутодермопластики расщепленным кожным лоскутом. Изучались следующие параметры: сроки очищения ран; сроки заживления ран; сроки лечения.



Все исследования проведены на базе отделения гнойной хирургии УЗ «4-я городская клиническая больница имени Н.Е. Савченко» г. Минска.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гипохлорит натрия (NaOCl) – хорошо известное дезинфицирующее средство, которое обладает бактерицидным действием в отношении аэробных и анаэробных неклостридиальных микроорганизмов.

Механизм антимикробной активности определяются формированием гипохлористой кислоты и высвобождением активного хлора. Активный хлор приводит к окислению сульфгидрильных групп основных бактериальных ферментов, нарушая метаболические функции бактериальной клетки. Хлор может также соединяться с цитоплазматическими компонентами с образованием N-хлорсодержащих соединений, которые являются токсичными комплексами для микроорганизмов. При обработке гипохлоритом натрия водород аминогрупп (-NH-) в молекулах белков замещается хлором (-ClN-), образуя хлорамин, который играет важную роль в антимикробной активности NaOCl. Кроме того, NaOCl способен моделировать детоксикационно-окислительную функцию печени, так же как и молекулярные механизмы фагоцитоза. Как активный донор кислорода гипохлорит натрия способен заменить в организме человека уникальный гемопротейд – цитохром P-450 – и осуществлять процессы окисления органических веществ, т. е. реакцию гидроксилирования. Факт, что NaOCl образуется в макрофагах при фагоцитозе, позволяет говорить о его физиологичности [20–22].

Гипохлорит натрия имеет низкий потенциал развития резистентности, практически не всасывается через раневые поверхности. В связи с этим мы широко применяем гипохлорит натрия для местного лечения гнойно-воспалительных заболеваний кожи и подкожно-жировой клетчатки. Учитывая выраженное бактерицидное действие гипохлорита натрия, мы в настоящее время широко используем его для подготовки больших варикозных трофических язв к пластическому закрытию методом дерматомной кожной пластики.

Проведенные нами исследования показали, что из раневого отделяемого у пациентов, страдающих варикозными трофическими язвами (хроническая венозная недостаточность С6 по классификации CEAP), в 37% случаев были выделены стафилококки, на втором месте по частоте – синегнойная палочка (19,8%). Другими возбудителями были *Acinetobacter baumannii* (8,0%), *Proteus* spp. (7,4%), *E. coli* (6,2%), *Enterobacter* spp. (5,6%), *Klebsiella pneumoniae* (4,9%), *Enterococcus faecalis* (4,9%), *Citrobacter* spp. (1,5%), *Streptococcus pyogenes* (1,2%), бактероиды, фузобактерии, пептококки, пептострептококки (4,1%).

В целом же по результатам исследования установлена высокая частота выделения грамотрицательных микроорганизмов. Их доля в структуре возбудителей составила 56,8% против 43,2% грамположительных.

Среди грамположительных микроорганизмов наибольший удельный вес составили стафилококки, а среди грамотрицательных – синегнойная палочка.

Одним из основных требований к препаратам для местного лечения гнойных ран является их антибактериальная активность.

Мы воздействовали на ряд культур микроорганизмов, выделенных из раневого отделяемого варикозных трофических язв, гипохлоритом натрия в концентрации

0,3 мг/мл и 0,6 мг/мл, время воздействия составило от 5 до 60 мин. Затем анализировали рост культур. Для контроля изучался рост культур этих же микроорганизмов без обработки гипохлоритом натрия (табл. 1).

Проведенные нами исследования показали, что гипохлорит натрия обладает хорошей антимикробной активностью в отношении как аэробной, так и анаэробной неклостридиальной микрофлоры. Уже при воздействии гипохлоритом натрия на бактерии как аэробного, так и анаэробного неклостридиального спектра в концентрации 0,3 мг/мл в течение 15 мин. они не давали роста.

Гипохлорит натрия применялся для местного лечения варикозных трофических язв в I фазе раневого процесса в концентрации 1,2, 0,6 мг/мл, а при переходе раневого процесса во II фазу – 0,3 мг/мл до закрытия раны. Применение больших концентраций гипохлорита натрия, так же как и мазей на водорастворимой основе, после очищения раны и развития грануляционной ткани мы считали нецелесообразным, так как происходила задержка роста грануляций, которые приобретали мелкозернистый вид и становились тусклыми.

Таблица 1
Влияние раствора гипохлорита натрия на рост различных микроорганизмов
Table 1
Effect of sodium hypochlorite solution on the growth of various microorganisms

Культура	Концентрация NaOCl 0,6 мг/мл					Концентрация NaOCl 0,3 мг/мл				
	Экспозиция в минутах				Контроль без раствора	Экспозиция в минутах				Контроль без раствора
	5	15	30	60		5	15	30	60	
Staphylococcus aureus	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+
Staphylococcus epidermidis	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+
E. coli	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+
Pseudomonas aeruginosa	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+
Bacteroids	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+
Fusobacteria	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+
Peptococci	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+
Peptostreptococci	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+

Примечания: «-» – отсутствие роста культуры; «+» – наличие роста культуры.

Таблица 2
Результаты лечения
Table 2
Results of treatment

	Гипохлорит натрия	Мази на водорастворимой основе	M-W U тест
Срок очищения раневой поверхности варикозных трофических язв	28±3 дня	35±6 дней	p<0,05
Срок приживления кожных трансплантатов	14±1 суток	14±2 суток	p>0,05
Общая длительность лечения	43±6 дней	50±6 дней	p<0,05



Мы применили гипохлорит натрия для местного лечения ран у 41 пациента с варикозными трофическими язвами. У 42 пациентов с варикозными трофическими ранами применяли мази на водорастворимой основе. У всех пациентов из язв выделялись различные микроорганизмы, которые относились и к аэробным, и к анаэробным неклостридиальным микроорганизмам.

Было проведено сравнение эффективности гипохлорита натрия и мазей на водорастворимой основе при местном лечении варикозных трофических язв. Для сравнения эффективности этих лекарственных средств мы выбрали такие показатели, как сроки очищения ран, сроки заживления ран и сроки лечения (табл. 2).

По данным наших исследований, очищение раневой поверхности трофических варикозных язв при применении гипохлорита натрия происходило быстрее, чем при применении мазей на водорастворимой основе. Так, сроки 1-й фазы раневого процесса составили 28 ± 3 дня при применении гипохлорита натрия и 35 ± 6 дней при применении мазей на водорастворимой основе ($P < 0,05$). Это повлияло и на длительность лечения пациентов в стационаре – 43 ± 6 дней при применении гипохлорита натрия и 50 ± 6 дней при применении мазей на водорастворимой основе ($P < 0,05$).

Это указывает на то, что гипохлорит натрия, так же как и мази на водорастворимой основе, эффективен как в отношении аэробных, так и в отношении анаэробных микроорганизмов, выделяемых из раневого экссудата варикозных трофических язв. Кроме того, гипохлорит натрия значительно дешевле в изготовлении, чем мази на водорастворимой основе. Поэтому при лечении пациентов с данной патологией применение данного препарата дает определенный экономический эффект.

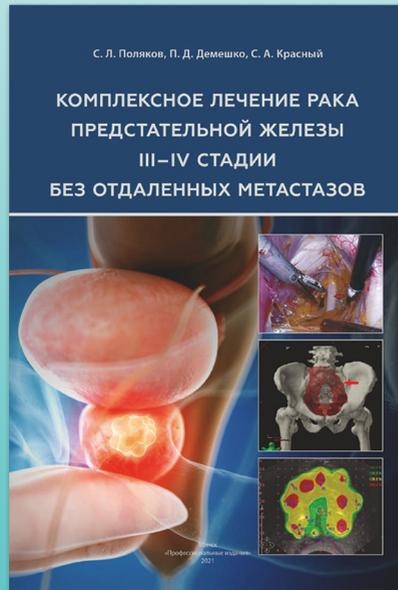
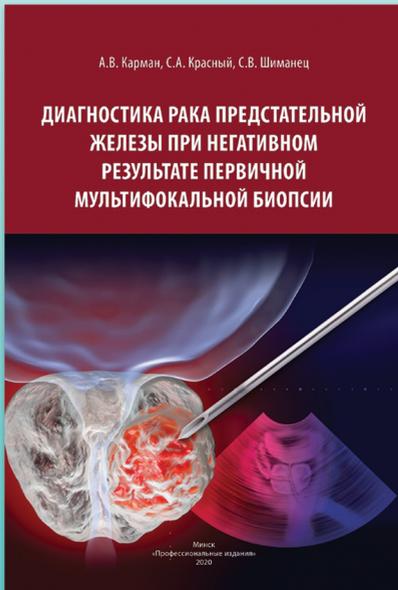
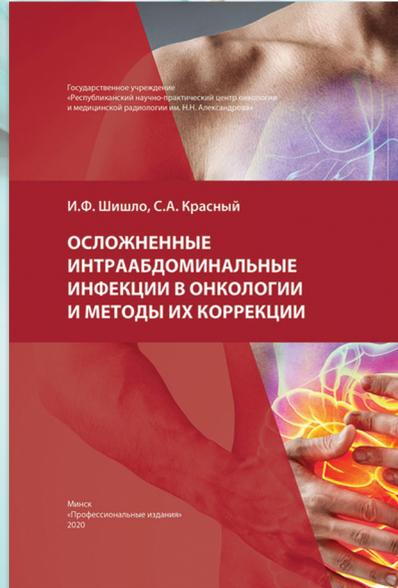
■ ВЫВОДЫ

1. Гипохлорит натрия оказывает бактерицидное действие в отношении широкого спектра аэробных и анаэробных микроорганизмов.
2. Использование гипохлорита натрия в 1-й фазе раневого процесса позволяет проводить лечение варикозных трофических язв с высокой эффективностью.
3. Применение гипохлорита натрия при лечении варикозных трофических язв позволяет сократить сроки лечения пациентов с данной патологией в стационаре и получить определенный экономический эффект.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bogachev V.Yu. Initial forms of chronic venous insufficiency of the lower extremities: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention. *Consilium medicum. Ser. Surgery*, 2004;6(1):48–50. (in Russian)
2. Pokrovsky A.V., Sapelkin S.V. Chronic venous insufficiency of the lower extremities – modern problems of diagnosis, classification, treatment. *Angiology and vascular surgery*, 2003;9(1):53–58. (in Russian)
3. Aliev S.A., Aliev E.S. Treatment of hemorheological and trophic disorders in patients with chronic venous insufficiency of the lower extremities. International Congress "Slavic Venous Forum": materials of the International Congress "Slavic Venous Forum", Vitebsk, May 28–29, 2015. Vitebsk, VSMU. 2015; 168–169. (in Russian)
4. Alukhanyan O.A. The role of endoscopic ligation of perforating veins in the treatment of chronic venous insufficiency in a one-day surgery center. *Angiology and vascular surgery*, 2003;9(2):62–65. (in Russian)
5. Askerov N.G. Comparative analysis of methods of surgical correction of horizontal venous reflux in patients with extensive trophic leg ulcers. *Surgery*, 2009;10:29–32. (in Russian)
6. Bogachev V.Yu. New data on chronic venous insufficiency: from epidemiology to treatment. *Angiology and vascular surgery*, 2002;8(2):119–126. (in Russian)
7. Bogdanets L.I. The effectiveness of dioxidine in the treatment of trophic ulcers of venous etiology. *Surgery*, 2014;9:64–67. (in Russian)
8. Gavrilenko A.V., Musaev M.M. Laser techniques in the complex treatment of patients with trophic ulcers of the lower limbs of venous etiology. *Surgery*, 2011;4:64–67. (in Russian)

9. Gavrilenko A.V., Musaev M.M. Endovasal radiofrequency obliteration of varicose veins in a patient with a trophic ulcer. *Surgery*, 2013;1:70–71.
10. Zavaruev A.V. Experience in the surgical treatment of venous trophic ulcers. *Phlebology*, 2016;2:103–105. (in Russian)
11. Kosenkov A.N. Pathogenesis and diagnosis of chronic venous insufficiency of the lower extremities with trophic disorders. *Surgery*, 2005;5:60–64. (in Russian)
12. Mizaushv B.A. Surgical treatment of patients with chronic venous insufficiency of the lower extremities with trophic disorders. *Surgery*, 2005;10:24–27. (in Russian)
13. Svetukhin A.M. Modern approach to the treatment of trophic ulcers of the leg with perifocal varicose eczema associated with mycotic infection. *Surgery*, 2008;11:9–13. (in Russian)
14. Stoyko Yu.M. Monitoring the quality of life in patients with varicose veins of the lower extremities using the drug venarus. *Surgery*, 2010;6:46–51. (in Russian)
15. Sukovatykh B.S. Chemical desympathization in the treatment of trophic ulcers in varicose veins of the lower extremities. *Surgery*, 2013;9:44–47. (in Russian)
16. Uchkin I.G. Modern approaches to the treatment of venous trophic ulcers. *Russian medical journal*, 2013;15:810–814. (in Russian)
17. Abduvosidov Kh.A. Substantiation of the effectiveness of the method of treatment of drug therapy of trophic ulcers, infected limbs of venous etiology using cyto-histological and microbiological methods of analysis. I International Congress "Wounds and wound infections" dedicated to the 90th anniversary of Professor B.M. Kostyuchenko: materials of the 1st observation of the Congress "Wounds and wound infections", Moscow, October 11–13, 2012. Moscow, 2012; pp. 4–5. (in Russian)
18. Bogdanets L.I. Optimization of local treatment of trophic ulcers of venous origin in the I stage of the wound process. I International Congress "Wounds and wound infections" dedicated to the 90th anniversary of Professor B.M. Kostyuchenko: materials of the I International Congress "Wounds and wound infections", Moscow, October 11–13, 2012. Moscow, 2012; pp. 52–53. (in Russian)
19. Bogdanets L.I. The effectiveness of dioxidine in the treatment of trophic ulcers of venous etiology. *Surgery*, 2014;9:64–67.
20. Polyakova V.V. Local treatment of purulent wounds of the face and neck. Methodological guide. Smolensk, 2004, pp. 9–10. (in Russian)
21. Pyatkin O.V. Optimization of the treatment of purulent complications of wounds in military personnel of the northern region. *Human Ecology*, 2006;6:25–27. (in Russian)
22. Petrosyan E.A., Sergienko V.I., Laipanov I.M. Sodium hypochlorite in the treatment of purulent inflammatory diseases of the retroperitoneal organs. Materials of the III Belarusian Scientific and Practical Conference "Efferent and Physico-Chemical Methods of Therapy". Mogilev, 1998, 146 p. (in Russian)



По вопросам приобретения книг обращайтесь
к специалисту издательства:

+375-29-633-01-37

+375-17-322-16-85

