

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ХИРУРГИЯ

Восточная
Европа

2023, том 12, № 2

Surgery. Eastern Europe

International Scientific Journal

2023 Volume 12 Number 2



Необычное кольцо из латуни в форме глаза от испанского дизайнера Ули Хашем

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



9 772226 538001



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ХИРУРГИЯ

Восточная
Европа

surgery.recipe.by

2023, том 12, № 2

Основан в 2011 г.

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

Учредители:

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

Редакция:

Директор Л.А. Евтушенко

Заместитель главного редактора А.В. Жабинский

Руководитель службы рекламы и маркетинга М.А. Коваль

Технический редактор Д.В. Нужин

Адрес:

220049, ул. Кнорина, 17, Минск, Республика Беларусь

Тел.: +375 (17) 322 16 77, +375 (17) 322 16 78

e-mail: surgery@recipe.by

Подписка

В каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь): индивидуальный индекс – 01387, ведомственный индекс – 013872

В электронных каталогах на сайтах агентств:

ООО «Прессинформ», ООО «Кризйтив Сервис Бэнд», ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс»

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

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию

Журнал выходит один раз в три месяца.

Цена свободная

Подписано в печать 12.06.2023.

Формат 70x100 ¹/₁₆. Печать офсетная

Тираж 1500 экз.

Заказ №

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее 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.

© «Хирургия. Восточная Европа»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2023

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2023

Главные редакторы:

Гаин Юрий Михайлович, д. м. н., проф., заслуженный деятель науки Республики Беларусь, проректор по научной работе Белорусской медицинской академии последипломного образования (Беларусь)

Алиев Мубариз Ягуб оглы, д. м. н., проф., профессор кафедры общей хирургии Азербайджанского медицинского университета (Азербайджан)

Редакционная коллегия:

Аверин В.И., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Агаев Р., д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)
Агаев Э.К., д.м.н., проф., Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)
Алексеев С.А., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Алиев А.Дж., д.м.н., проф., Бакинский филиал Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Баку, Азербайджан)
Алиев А.Р., д.м.н., Национальный центр онкологии (Баку, Азербайджан)
Алиев Дж.А., д.м.н., проф., академик АН Азербайджана (Баку, Азербайджан)
Амирасланов А.Т., д.м.н., проф., академик АН Азербайджана, Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)
Ахмедов И.С., д.м.н., проф., Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)
Байрамов Н.Ю., д.м.н., проф., член-корр. АН Азербайджана, Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)
Богдан В.Г., д.м.н., проф., Национальная академия наук Беларуси (Минск, Беларусь)
Волотовский А.И., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Воробей А.В., д.м.н., проф., член-корр. НАН Беларуси (Минск, Беларусь)
Гаджиев Н.Дж., д.м.н., доц., Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)
Дзядзько А.М., д.м.н., проф., Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск, Беларусь)
Жидков С.А., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Зейналов Н.А., к.м.н., доц., Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)
Касумов И.А., д.м.н. (Баку, Азербайджан)
Калачик О.В., д.м.н., проф., Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск, Беларусь)
Касимов Н.А., д.м.н., проф., Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей имени А. Алиева (Баку, Азербайджан)
Кондратенко Г.Г., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Корик В.Е., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Лызинов А.Н., д.м.н., проф., академик РАЕН, Гомельский государственный медицинский университет (Гомель, Беларусь)
Макаревич Е.Р., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Мамедов Р.А., д.м.н., проф., Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)
Мусаев Х.Н., д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)
Пикиреня И.И., к.м.н., доц., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Беларусь)
Подгайский В.Н., д.м.н., проф., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Беларусь)
Прохоров А.В., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Руммо О.О., д.м.н., проф., академик НАН Беларуси, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск, Беларусь)
Соколовский О.А., д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (Минск, Беларусь)

Стебунов С.С., д.м.н., проф., Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск, Беларусь)
Строцкий А.В., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Татур А.А., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Третьяк С.И., д.м.н., проф., академик НАН Беларуси, Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Хрыщанович В.Я., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Шахрай С.В., д.м.н., проф., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Беларусь)
Щерба А.Е., д.м.н., проф., Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск, Беларусь)

Редакционный совет:

Варзин С.А., д.м.н., проф., Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия)
Винник Ю.С., д.м.н., проф., Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия)
Гарелик П.В., д.м.н., проф., Гродненский государственный медицинский университет (Гродно, Беларусь)
Гейниц А.В., д.м.н., проф., Научно-практический центр лазерной медицины имени О.К. Скобелкина Федерального медико-биологического агентства (Москва, Россия)
Герасименко М.А., д.м.н., проф., член-корр. НАН Беларуси, Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (Минск, Беларусь)
Дундаров З.А., д.м.н., проф., Гомельский государственный медицинский университет (Гомель, Беларусь)
Зубрицкий В.Ф., д.м.н., проф., Российский биотехнологический университет (Москва, Россия)
Калмыков Е. Л., к.м.н., доктор медицины, Университетская клиника города Бранденбург-на-Хафеле (Бранденбург, Германия)
Карпицкий А.С., д.м.н., проф., Брестская областная клиническая больница (Брест, Беларусь)
Катько В.А., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Ковалев А.И., д.м.н., проф., Клинический госпиталь MD GROUP (Москва, Россия)
Коровин А.Я., д.м.н., проф., Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия)
Мармыш Г.Г., д.м.н., проф., Гродненский государственный медицинский университет (Гродно, Беларусь)
Маскин С.С., д.м.н., проф., Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия)
Нарецкий Д.В., д.м.н., проф., Смоленский государственный медицинский университет (Смоленск, Россия)
Никифоров А.Н., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Ниткин Д.М., д.м.н., проф., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Беларусь)
Петухов В.И., д.м.н., проф., Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет (Витебск, Беларусь)
Рогаль М.Л., д.м.н., проф., Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского (Москва, Россия)
Ханевич М.Д., д.м.н., проф., Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства (Санкт-Петербург, Россия)
Цуканов Ю.Т., д.м.н., проф., Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия)
Щастный А.Т., д.м.н., проф., Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет (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

Khirurgiya. Vostochnaya Evropa

surgery.recipe.by

2023 Volume 12 Number 2

Founded in 2011

The journal is registered by 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"

Editorial office:

Director L. Evtushenko

Deputy editor-in-chief A. Zhabinski

Head of advertising and marketing department M. Koval

Technical editor D. Nuzhin

Address:

220049, Knorin str., 17, Minsk, Republic of Belarus

Phones: (017) 322-16-77, 322-16-78

e-mail: surgery@recipe.by

Subscription

In the Republican unitary enterprise "Belposhta" (Belarus): individual index – 01387, departmental index – 013872

In the electronic catalogs on web-sites of agencies:

LLC "Pressinform", LLC "Kriativ Servis Bend", LLC "Ekaterinburg-OPT", LLC "Globalpress"

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

The frequency of the journal is 1 time in 3 months.

The price is not fixed

Sent for the press 12.06.2023.

Format 70x100 1/16. Litho

Circulation is 1500 copies.

Order No.

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, 2023

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2023

Editors-in-Chief:

Yuri M. Gain, Dr. of Med. Sci., Prof., Honored Scientist of the Republic of Belarus,
Vice-Rector for Science of the Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Belarus)

Aliyev Mubarriz Yaqub oglu, Dr. of Med. Sci., Prof., Professor of the General Surgery Department of the Azerbaijan Medical University (Azerbaijan)

Editorial Board:

Agaev E., Dr. of Med. Sci., Prof., Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)
Agaev R., Dr. of Med. Sci., Prof. (Baku, Azerbaijan)
Ahmedov I., Dr. of Med. Sci., Prof., Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)
Alekseev S., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Aliev A., Dr. of Med. Sci., National Center of Oncology (Baku, Azerbaijan)
Aliev A., Dr. of Med. Sci., Prof., Baku Branch of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Baku, Azerbaijan)
Aliiev D., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of NAS of Azerbaijan (Baku, Azerbaijan)
Amiraslanov A., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of NAS of Azerbaijan, Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)
Averin V., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Bayramov N., Dr. of Med. Sci., Prof., Assoc. of NAS of Azerbaijan, Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)
Bogdan V., Dr. of Med. Sci., Prof., National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Belarus)
Dzyadzko A., Dr. of Med. Sci., Prof., Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (Minsk, Belarus)
Gadgiev N., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof., Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)
Kalachik O., Dr. of Med. Sci., Prof., Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (Minsk, Belarus)
Kasimov N., Dr. of Med. Sci., Prof., Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev (Baku, Azerbaijan)
Kasumov I., Dr. of Med. Sci. (Baku, Azerbaijan)
Khryshchanovich V., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Kondratenko G., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Korik V., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Lyzikov A., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of RANS, Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)
Makarevich E., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Mamedov R., Dr. of Med. Sci., Prof., Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)
Musaev H., Dr. of Med. Sci., Prof. (Baku, Azerbaijan)
Pikienya I., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Belarus)
Podgayasky V., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Belarus)
Prokhorov A., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Rummo O., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of NAS of Belarus, Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (Minsk, Belarus)
Shahrai S., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Belarus)
Shcherba A., Dr. of Med. Sci., Prof., Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (Minsk, Belarus)
Sokolovskii O., Dr. of Med. Sci., Prof., Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics (Minsk, Belarus)
Stebunov S., Dr. of Med. Sci., Prof., Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (Minsk, Belarus)

Strotsky A., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Tatur A., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Tretiak S., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of NAS of Belarus, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Varabei A., Dr. of Med. Sci., Prof., Assoc. of NAS of Belarus (Minsk, Belarus)
Volotovskii A., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Zeynalov N., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)
Zhidkov S., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Editorial Council:

Dundarov Z., Dr. of Med. Sci., Prof., Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)
Garelik P., Dr. of Med. Sci., Prof., Grodno State Medical University (Grodno, Belarus)
Gerasimenko M., Dr. of Med. Sci., Prof., Assoc. of NAS of Belarus, Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics (Minsk, Belarus)
Geynits A., Dr. of Med. Sci., Prof., Skobelkin Scientific and Practical Center for Laser Medicine FMBA (Moscow, Russia)
Hanevich M., Dr. of Med. Sci., Prof., Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical-Biological Agency (St. Petersburg, Russia)
Kalmykov E., Cand. of Med. Sci., Dr. of Medicine, University Hospital of Brandenburg upon Havel (Brandenburg, Germany)
Karpitsky A., Dr. of Med. Sci., Prof., Brest Regional Clinical Hospital (Brest, Belarus)
Katko V., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Korovin A., Dr. of Med. Sci., Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)
Kovalev A., Dr. of Med. Sci., Prof., Clinical Hospital MD GROUP (Moscow, Russia)
Marmysh G., Dr. of Med. Sci., Prof., Grodno State Medical University (Grodno, Belarus)
Maskin S., Dr. of Med. Sci., Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
Narezkin D., Dr. of Med. Sci., Prof., Smolensk State Medical University (Smolensk, Russia)
Nikiforov A., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Nitkin D., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Belarus)
Petukhov V., Dr. of Med. Sci., Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)
Rogal M., Dr. of Med. Sci., Prof., N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine (Moscow, Russia)
Schastny A., Dr. of Med. Sci., Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)
Tsukanov Yu., Dr. of Med. Sci., Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)
Varzin S., Dr. of Med. Sci., Prof., St. Petersburg State University (St. Petersburg, Russia)
Vinnik Yu., Dr. of Med. Sci., Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia)
Zubritsky V., Dr. of Med. Sci., Prof., Russian Biotechnological University (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!

Неуклонно 2023 год приближается к своему экватору. Традиционно в этот период формируется и выходит в свет второй номер нашего журнала. Как и все предыдущие выпуски, он содержит актуальную научно-практическую информацию о заболеваниях и новых комбинированных методах оказания медицинской помощи пациентам с разнообразной хирургической патологией. Читатели найдут в этом номере сведения об основных результатах и перспективах трансплантации легких в Республике Беларусь у пациентов с муковисцидозом; ознакомятся с обзором рекомендаций Европейского общества анестезиологии и интенсивной терапии по периоперационному использованию нейромышечной блокады при хирургическом лечении ряда заболеваний; оценят обоснованность применения технологии эндопротезирования тазобедренного сустава при остеоартрите; изучат влияние послеоперационного использования ортезов на итоговые клинические результаты лечения после хирургического восстановления вращательной манжеты плеча; ознакомятся с опытом лечения острого эмфизематозного пиелонефрита; получат информацию о патофизиологических аспектах свободно-радикальных механизмов, происходящих в печеночной ткани при циррозе печени, и стратегии их направленной коррекции; узнают о возможностях и перспективах применения в хирургии нановолокон хитозана, модифицированных церием и серебром, в качестве перспективного антимикробного агента; ознакомятся с возможностями и перспективами применения метода липофилинга у пациентов с атрофическими рубцовыми изменениями кожи; примут во внимание результаты экспериментального обоснования использования методов биологической защиты толстокишечного анастомоза, сформированного в условиях лапароскопически ассистированной операции; ознакомятся с эпидемиологическими аспектами заболеваемости раком яичников в Азербайджанской Республике за пятнадцатилетний период наблюдения. При этом благодаря, как всегда, интернациональному коллективу авторов в этом номере нашего международного журнала нашли отражение новые методы оказания медицинской помощи, новые хирургические технологии, оригинальные идеи и новые возможности, которые, несомненно, обогатят наших читателей полезной информацией, актуальными знаниями и ценными хирургическими методиками. По мнению редакции, именно такое этапное, поступательное и кропотливое накопление новых знаний и навыков – хорошо известный и проверенный временем



эволюционный путь развития любого врача-хирурга или ученого-исследователя. А мы рады помочь им в этом совершенствовании.

Как правило, представляемые на страницах журнала материалы являются отражением достижений, полученных в непрерывной каждодневной работе хирургов в операционных, новых технологий и материалов, созданных и апробированных в экспериментальных условиях, разработок высокого технического уровня, создаваемых на стыке последних достижений биологии, физики, химии, электроники и других смежных областей. Именно в распространении информации о таких исследованиях и положительных результатах их широкого практического использования в медицине и хирургии редакция нашего журнала видит свою основную миссию, способствующую процессу интеграции теоретических и практических знаний, ведущую к повышению эффективности лечения пациентов хирургического профиля и формированию передового научно-практического мировоззрения новой формации хирургов. Последнее кардинально меняет наше представление об оперативном вмешательстве как таковом, течении послеоперационного периода и вообще возможностях современной медицины и хирургии.

За примерами поступательного эволюционного развития нашей специальности и творческого развития отрасли, основанной на новых знаниях и передовом опыте, далеко ходить не надо. Впечатляют успехи трансплантологии и реконструктивно-восстановительной хирургии. Мировая общественность отмечает, что сегодня Беларусь входит в состав 20 развитых стран мира с высоким уровнем донорства органов, опережая Канаду, Великобританию, Австралию и пребывая примерно на одинаковых позициях с Францией и Италией. Количество трансплантаций в нашей стране составляет 52 операции на 1 млн населения. Это в 5 раз больше, чем в России, а также больше, чем в Польше и Германии. Недавно в ведущем профильном центре страны под руководством академика Национальной академии наук Беларуси Олега Олеговича Руммо выполнена тысячная успешная трансплантация печени. Количество трансплантаций сердца, произведенных в нашей стране, перевалило за рубеж 500 операций. В Минском научно-практическом центре хирургии, трансплантологии и гематологии под руководством заведующего кафедрой челюстно-лицевой хирургии Белорусской медицинской академии последипломного образования Дмитрия Александровича Гричанюка впервые в стране была проведена уникальная реконструктивная операция пациентке с тяжелой формой

синдрома Гольденхара (редкого генетического заболевания, характеризующегося поражением лицевого скелета, слухового и зрительного анализаторов и аномалиями развития позвонков, которые нередко сочетаются с дефектами развития сердечно-сосудистой системы и легких). И таких примеров, свидетельствующих о вкладе науки в практическую медицину, за последнее время можно привести немало.

Серьезным этапом в развитии отечественной хирургической науки и практики станет XVII Съезд хирургов Республики Беларусь и научно-практическая конференция «Хирургия Беларуси на современном этапе», которые в соответствии с планом работы Министерства здравоохранения Республики Беларусь планируется провести в октябре 2023 г. в Могилеве. Организатор съезда – Белорусская ассоциация хирургов (один из учредителей нашего журнала) – информирует специалистов о том, что основными направлениями работы хирургического форума станут обсуждение актуальных вопросов и проблем, демонстрация достижений в хирургии, определение нерешенных задач и поиск путей их решения. При этом планируется обсуждение вопросов гепатобилиарной хирургии и хирургической панкреатологии; трансплантации органов и тканей, клеточных технологий в хирургии; хирургической гастроэнтерологии, бариатрической хирургии и колопроктологии; торакальной хирургии; сосудистой и пластической хирургии, микрохирургии, синдрома диабетической стопы; хирургии «одного дня» и малоинвазивных лечебно-диагностических технологий в хирургии; геронтологических аспектов в плановой и экстренной хирургии; хирургической инфекции; нового в хирургии.

Все мы с огромным вниманием будем следить за этим знаковым событием в жизни отечественной хирургии и надеемся осветить его на страницах нашего журнала.

Главный редактор в Беларуси
Юрий Михайлович Гаин



Травматология и ортопедия

Ткаченко А.Н., Деев Р.В., Старчик Д.А.,
Хайдаров В.М., Уразовская И.Л.,
Мансуров Д.Ш., Семенцов К.В.,
Поликарпов А.В., Пресняков Е.В.
К вопросу об обоснованности
эндопротезирования тазобедренного
сустава при остеоартрите 124

Ирисметов М.Э., Жонгиров С.А.,
Солеев Б.В., Мансуров Д.Ш.
Влияние постоперационного ортеза
на клинические результаты после
восстановления вращательной манжеты
и костного дефекта гленоида 137

**Трансплантология
и искусственные органы**

Качук М.В., Шарипов Ш.З., Котов Е.В.,
Ерохов В.В., Гривачевский С.А., Руденок П.В.,
Головинский С.В., Пикирения И.И.,
Войтко Т.А., Щерба А.Е., Руммо О.О.
Трансплантация легких
пациентам с муковисцидозом
в Республике Беларусь 147

Экспериментальная хирургия

Цыплаков К.Г., Денисенко В.Л.,
Гаин Ю.М., Коваленко А.Э., Млявый А.Н.
Экспериментальное обоснование
применения методов биологической
защиты толстокишечного анастомоза,
сформированного в условиях
лапароскопически ассистированной
операции 158

**Пластическая и реконструктивно-
восстановительная хирургия**

Галицкая Ю.И., Дундаров З.А.,
Евсеев Д.А., Адамович Д.М.
Анализ возможностей и перспектив
метода липофилинга у пациентов
с атрофическими рубцовыми
изменениями кожи:
обзор литературы 176

**Панкреатология, гепатология,
билиарная хирургия**

Евсеев Д.А., Дундаров З.А.,
Чуешова Н.В., Надыров Э.А.,
Щемелев В.М.
Патофизиологические аспекты
свободнорадикальных механизмов
в печеночной ткани при циррозе:
стратегии коррекции.
Обзор литературы 186

**Микробиология
и иммунология в хирургии**

Машель В.В., Кондратенко Г.Г.,
Неверов П.С., Протасевич А.И.,
Слабко И.Н.
Нановолокна хитозана,
модифицированные церием
и серебром, как перспективный
антимикробный агент 194

**Анестезиология
и реаниматология**

Теренин М.А., Грачев С.С., Титова А.Д.,
Миронович Д.А., Петух Е.А.,
Гордейко В.А., Ермоленко У.А.
Обзор рекомендаций
Европейского общества анестезиологии
и интенсивной терапии
по периоперационному ведению
нейромышечной блокады 204

Урология

Нечипоренко А.Н., Василевич Д.М.,
Нечипоренко Н.А., Юцевич Г.В.
Острый эмфизематозный
пиелонефрит: опыт лечения 215

Онкология

Ибишова Л.М.
Некоторые эпидемиологические
аспекты заболеваемости раком
яичников в Азербайджанской
Республике за 15-летний период
наблюдения 223

Traumatology and Orthopedics

Tkachenko A., Deev R., Starchik D., Khaidarov V., Urazovskaya I., Mansurov D., Sementsov K., Polikarpov A., Presnyakov E.

Validity of Total Hip Arthroplasty
in Patients with Osteoarthritis 126

Murodjon E. Irismetov, Sobir A. Zhongirov, Baxodur V. Soleev, Djalolidin Sh. Mansurov
Effect of Postoperative Orthosis on Clinical
Outcomes after Rotator Cuff and Glenoid
Bone Defect Repair 138

Transplantology and Artificial Organs

Maksim V. Kachuk, Shohrat Z. Sharipov, Evgeny V. Kotov, Vyacheslav V. Erokhov, Siarhei A. Hryvacheuski, Polina V. Rudenok, Sergey V. Golovinskiy, Ivan I. Pikirenia, Tatiana A. Voitko, Aliaksei E. Shcherba, Oleg O. Rummo

Lung Transplantation in Patients
with Cystic Fibrosis in the Republic
of Belarus 148

Experimental Surgery

Tsyplakov K., Denisenko V., Gain Yu., Kovalenko A., Mlyaviy A.

Experimental Substantiation
of Biological Protection Methods
Applying for Colonic Anastomosis
Formed under Conditions
of Laparoscopically Assisted Surgery 159

Plastic and Reconstructive Surgery

Yuliya I. Galitskaya, Zelimkhan A. Dundarov, Dmitry A. Evseenko, Dmitry M. Adamovich
Analysis of Opportunities and Prospects
of Lipofilling Method in Patients
with Atrophic Skin Scarring:
A Literature Review 177

**Pancreatology, Hepatology,
Biliary Surgery**

Dmitry A. Evseenko, Zelimkhan A. Dundarov, Natallya V. Chueshova, Eldar A. Nadyrov, Vladislav M. Schemelev
Pathophysiological Aspects
of Free Radical Mechanisms in Hepatic
Tissue in Cirrhosis: Correction Strategies.
A Literature Review 187

**Microbiology
and Immunology in Surgery**

Valery V. Mashel, Gennady G. Kondratenko, Pavel S. Neverov, Alexey I. Protasevich, Irina N. Slabko
Chitosan Nanofibers Modified
with Cerium and Silver as a Promising
Antimicrobial Agent 195

Anesthesiology and Resuscitation

Terenin M., Grachev S., Titova A., Mironovich D., Petuch A., Gordeyko V., Yermolenko U.
A Review of the European Society
of Anesthesiology and Intensive Care
Guidelines for Perioperative Management
of Neuromuscular Blockade 205

Urology

Alexander N. Nechiporenko, Daniil M. Vasilevich, Nikolaj A. Nechiporenko, Gennadzij V. Yucevich
Acute Emphysematous Pyelonephritis:
Treatment Experience 216

Oncology

Ibishova L.
Some Epidemiological Aspects
of Ovarian Cancer Morbidity
in the Republic of Azerbaijan
over a 15-year Observation Period 224



Ткаченко А.Н.¹✉, Деев Р.В.¹, Старчик Д.А.¹, Хайдаров В.М.¹, Уразовская И.Л.¹, Мансуров Д.Ш.², Семенцов К.В.^{1,3}, Поликарпов А.В.³, Пресняков Е.В.¹

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

² Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

³ Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербург, Россия

К вопросу об обоснованности эндопротезирования тазобедренного сустава при остеоартрите

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Ткаченко А.Н. – идеологическая концепция работы, написание текста; Деев Р.В. – морфологические исследования, написание работы; Старчик Д.А. – морфологические исследования, написание работы; Хайдаров В.М. – сбор и обработка материалов; Уразовская И.Л. – написание и редакция текста; Мансуров Д.Ш. – написание и редакция текста; Семенцов К.В. – сбор и обработка материалов; Поликарпов А.В. – сбор и обработка материалов; Пресняков Е.В. – изготовление гистологических препаратов, сканирование микропрепаратов.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Этическое заявление: исследования были одобрены этическим комитетом Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова и проводились в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации.

Информированное согласие: все пациенты подписали информированное согласие.

Подана: 11.04.2023

Принята: 12.06.2023

Контакты: altkachenko@mail.ru

Резюме

Введение. Ежегодный рост числа операций эндопротезирования тазобедренных суставов (ЭТБС) отмечается как в России, так и во всем мире. Модернизация эндопротезов и совершенствование технологий артропластики наряду с накоплением практического опыта не привели к существенному снижению частоты осложнений, негативных исходов и неудовлетворительного качества жизни. В последнее время растет количество публикаций, посвященных необоснованному проведению ЭТБС. Статья посвящена анализу возможностей морфологических исследований с целью определения обоснованности проведения артропластики.

Цель. Ретроспективное определение обоснованности проведения эндопротезирования тазобедренного сустава на основании патоморфологического изучения удаленных головок бедренной кости.

Материалы и методы. В клинике травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» с 01.01.2022 по 25.12.2022 было проведено 112 ЭТБС у пациентов с остеоартритом. Методом случайной выборки для морфологического исследования взяты материалы у 30 пациентов в возрасте от 28 до 88 лет (женщин было 17, мужчин – 13). Изготовление гистологических препаратов осуществлялось по стандартной методике для костной ткани, исследуемые фрагменты костной ткани декальцинировали в электролитном декальцинирующем растворе (биовитрум, Россия). Гистологическую проводку, заливку и микротомию при толщине срезов



5 мкм осуществляли по стандартной методике. Препараты окрашивали обзорными красителями (гематоксилином и эозином) и сафранином О. Для исследования на мезоскопическом уровне из 5 препаратов головок бедренной кости были изготовлены пластинированные эпоксидной смолой гистотопограммы. Дополнительно на секционном материале, полученном от 5 умерших в возрасте от 57 до 76 лет (3 мужчин и 2 женщины) с подтвержденным прижизненным диагнозом остеоартрита тазобедренного сустава, осуществлено изготовление тотальных распилов таза во фронтальной и горизонтальной плоскостях с последующей пластинацией эпоксидной смолой.

Результаты. Только 33 (29,5%) пациента до проведения эндопротезирования хотя бы один раз находились на курсе стационарного консервативного или малоинвазивного хирургического лечения по поводу остеоартрита тазобедренного сустава. У 12 (10,7%) пациентов отмечены интраоперационные и послеоперационные осложнения. Среди 30 проведенных морфологических исследований у 3 (10%) пациентов верифицирована I стадия ОАКС; в 9 (30%) случаях диагностирован остеоартрит II ст., в 18 (60%) – остеоартрит III ст.

Заключение. Среди пациентов, перенесших эндопротезирование, только каждый третий (33 человека – 29,5%) хотя бы один раз находился на курсе стационарного консервативного или малоинвазивного хирургического лечения по поводу ОАТБС. По данным морфологического исследования в 12 (40%) клинических наблюдениях пациентов, перенесших артропластику, была верифицирована I–II стадия ОАТБС. Для формирования стратегии лечения пациентов с ОАТБС необходима разработка алгоритма взаимодействия между специалистами с вовлечением в процесс терапевтов, ортопедов, ревматологов, реабилитологов и специалистов по восстановительной медицине как амбулаторного, так и стационарного и санаторно-курортного звеньев.

Ключевые слова: остеоартрит тазобедренного сустава, эндопротезирование тазобедренного сустава, осложнения, морфологическое исследование, показания и противопоказания к операции

Tkachenko A.¹✉, Deev R.¹, Starchik D.¹, Khaidarov V.¹, Urazovskaya I.¹, Mansurov D.², Sementsov K.^{1, 3}, Polikarpov A.³, Presnyakov E.¹

¹ North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

² Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

³ Hospital for War Veterans, Saint Petersburg, Russia

Validity of Total Hip Arthroplasty in Patients with Osteoarthritis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Tkachenko A. – research concept and design, review, text writing; Deev R. – morphological research, text writing; Starchik D. – morphological research, text writing; Khaidarov V. – materials collecting and processing; Urazovskaya I. – text writing and editing; Mansurov D. – text writing and editing; Sementsov K. – materials collecting and processing; Polikarpov A. – materials collecting and processing; Presnyakov E. – preparing histological specimens, micropreparations scanning.

Funding: the study was conducted without sponsorship.

Ethics statement: the research was approved by the Ethics Committee of the North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov and conducted in accordance with the ethical standards outlined in the Helsinki Declaration.

Informed consent: all patients signed an informed consent.

Submitted: 11.04.2023

Accepted: 12.06.2023

Contacts: altkachenko@mail.ru

Abstract

Introduction. An annual increase in the number of total hip arthroplasty (THA) is reported both in Russia and around the world. Upgrading implants and replacement technologies improvement along with practical experience accumulated have not led to a significant decrease in the incidence of complications, negative outcomes, and unsatisfactory quality of life. Recently, the number of publications devoted to unjustified THA has been increasing. The article is devoted to the analysis of morphological studies opportunities in order to determine the validity of arthroplasty.

Purpose. A retrospective determination of the validity of total hip arthroplasty based on pathomorphological examination of removed femoral heads.

Materials and methods. In the clinic of traumatology and orthopedics of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov from 01.01.2022 to 15.12.2022 a total of 112 THA in patients with osteoarthritis were performed. Materials from 30 patients aged from 28 to 88 years (17 women, 13 men) were sampled randomly for morphological examination. Histological specimens were prepared using the standard technique for bone tissue; the studied bone tissue fragments were decalcified in electrolyte decalcifying solution (Biovitrum, Russia). Histological wiring, filling, and microtomy at a slice thickness of 5 microns were performed according to the standard technique. The preparations were stained with review dyes (hematoxylin and eosin) and safranin O. For mesoscopic examination, epoxy-plated histotopograms were prepared from 5 femoral head specimens. Additionally, total pelvic sections in the frontal and horizontal planes with subsequent plastination with epoxy resin were prepared using sectional material obtained from 5 deceased patients with confirmed in-vivo diagnosis of osteoarthritis of the hip joint.

Results. Only 33 (29.5%) patients had undergone at least one inpatient conservative or minimally invasive surgical treatment for osteoarthritis of the hip joint before THA.



Intraoperative and postoperative complications were noted in 12 (10.7%) patients. Among 30 morphological examinations, 3 (10%) patients had stage I osteoarthritis of hip joint verified; in 9 (30%) cases stage II osteoarthritis was diagnosed, and 18 (60%) patients were diagnosed with stage III osteoarthritis.

Conclusions. Among patients after THA, only every third patient (33 patients, 29.5%) underwent at least one inpatient conservative or minimally invasive surgical treatment for osteoarthritis of hip joint. According to morphological examinations, in 12 (40%) clinical follow-ups of patients who underwent hip arthroplasty, stage I–II osteoarthritis of hip joint was verified. In order to establish a treatment strategy for patients with osteoarthritis of hip joint, an algorithm of interaction between specialists involving therapists, orthopedists, rheumatologists, rehabilitologists and restorative medicine specialists of both outpatient, inpatient and sanatorium-and-resort units should be elaborated.

Keywords: osteoarthritis of the hip joint, total hip arthroplasty, complications, morphological examination, indications and contraindications to surgery

■ ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит тазобедренного сустава (ОАТБС) – одна из самых распространенных и социально значимых форм поражения суставов. Наравне с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом остеоартрит (ОА) приобрел роль одной из самых частых причин обращения к врачам разных профилей. Только в Санкт-Петербурге на сегодняшний день остеоартрит верифицирован более чем у 275 тыс. человек [1]. По прогнозам экспертов, ОА станет одной из самых распространенных причин инвалидности к 2030 г. В настоящее время группами и обществами по изучению ОА (OARSI, ESCEO и др.) не создано единого подхода к лечению таких пациентов [2]. Анализ экономической эффективности ЭП ТБС показал, что замена ТБС экономически эффективна только у пациентов с конечной стадией ОА [3].

Одной из причин неудовлетворительных результатов эндопротезирования тазобедренного сустава (ЭТБС) является неправильный выбор хирургической операции как метода лечения [4]. Данное обстоятельство во многом обусловлено тем, что вопросы показаний и противопоказаний к проведению ЭТБС до их пор остаются дискуссионными. По мнению С.П. Миронова и Г.П. Котельникова (2008), показания и противопоказания к ЭТБС могут варьировать в зависимости от выраженности болевого синдрома, тяжести сопутствующей патологии и других причин [5].

В литературе последних лет все чаще появляются публикации о росте числа случаев необоснованного проведения ЭТБС, в связи с чем возникает вопрос ограничения показаний к хирургическим методам лечения. Специалисты из Великобритании А. Moorhouse и G. Giddins (2018) делают акцент на том, что в настоящее время отсутствуют объективные критерии показаний к эндопротезированию при остеоартрите [6]. Согласно M.G. Gademian et al. (2016), примерно в 20–45% случаев артропластика ТБС выполняется необоснованно [7]. По данным М.М. Dowsey и J. Gunn (2014), из всех случаев выполненных замен тазобедренного и коленного суставов около четверти пациентов являлись неподходящими кандидатами для операции [8].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Патоморфологическое изучение удаленных головок бедренной кости и ретроспективное определение обоснованности проведения эндопротезирования тазобедренного сустава.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» с 01.01.2022 по 25.12.2022 было проведено 112 операций по замене тазобедренного сустава у пациентов с остеоартритом. Методом случайной выборки для морфологического исследования взяты материалы у 30 пациентов в возрасте от 38 до 78 лет (женщин было 17, мужчин – 13).

После проведения операции производилась фиксация фрагментов головки бедренной кости в 10%-м забуференном растворе формалина в течение суток. Затем для последующего гистологического исследования с помощью набора пил осуществляли выпилку костного материала.

Изготовление гистологических препаратов осуществлялось по стандартной методике для костной ткани, включая этап декальцинации [9], которую проводили по схеме: исследуемые фрагменты костной ткани декальцинировали в электролитном декальцинирующем растворе (биовитрум, Россия) при соотношении объема объекта и объема декальцинирующей жидкости 1:50 в течение 8 часов, одновременно проверяя степень декальцинации при помощи иглы. После завершения декальцинации образцы промывали водопроводной водой в течение 60 мин. Гистологическую проводку, заливку и микротомию при толщине срезов 5 мкм осуществляли по стандартной методике. Препараты окрашивали обзорными красителями (гематоксилином и эозином) и сафранином О. Для стадирования патологического процесса применялась клинико-рентгенологическая классификация Н.С. Косинской (1961) [10]. Патогистологическая оценка стадии ОА опиралась на классификацию H.J. Mankin et al. (1971) в упрощенной модификации Crim et al. (2019), согласно которой патологический процесс может быть расценен как отсутствующий (0), легкий, умеренный и тяжелый [11, 12].

Для изготовления пластинированных гистотопограмм головки и всего тазобедренного сустава (аутопсийный материал) использовали методику эпоксидной пластикации [13, 14]. После замораживания до минус 80° С препараты распиливали на ленточной пиле Kolbe K430 (Германия) во фронтальной и горизонтальной плоскостях, с толщиной среза от 2 до 3 мм. В дальнейшем распилы обезжировали в смеси ацетона и гексана в соотношении 3:2 при температуре –25 °С в течение 3 недель при двукратной смене растворителя, а затем обезжировали в том же растворе при комнатной температуре в течение двух недель при однократной замене растворителя. В вакуумной камере Biodur Plastination Kettle (Германия) производили импрегнацию распилов в смеси эпоксидной смолы ЭД-20 и отвердителя ТЭТА в соотношении 20:1 при плавном снижении давления до 2 кПа с помощью пластинчато-роторного вакуумного насоса Гидромех АВПР-16Д (Россия). Импрегнацию завершали после прекращения выхода пузырьков промежуточного растворителя. Распилы заключали в плоские камеры из полиметилметакрилата в смеси эпоксидной смолы ЭД-20 с отвердителя ТЭТА в соотношении 10:1. После полного застывания смолы срезы извлекали из плоских камер и сканировали на офисном сканере Epson V33 при разрешении 600 пикселей на дюйм.



По этой же методике на трупном материале, полученном от 3 мужчин в возрасте от 57 до 72 лет и 2 женщин в возрасте 69 и 76 лет, у которых при жизни был диагностирован остеоартрит тазобедренного сустава II и III стадии и умерших от причин, не связанных с заболеваниями опорно-двигательной системы, были изготовлены тотальные распилы таза через тазобедренный сустав на уровне вертлужной впадины во фронтальной и горизонтальной плоскостях. Эта часть исследования была необходима для реализации в связи с тем, что операционный материал представляет собой лишь головку кости и не дает общего представления о состоянии всех тканей, входящих в состав сустава в их естественных анатомических соотношениях.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализированы данные, касающиеся 112 пациентов, перенесших в 2022 году эндопротезирование в связи с остеоартритом в клинике травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» (далее – клиника). Средний возраст пациентов констатировался на уровне $57,4 \pm 8,8$ года (от 28 до 88 лет).

Сведения о возрасте и гендерной принадлежности 112 пациентов, выписанных после ЭТБС из клиники, представлены в таблице.

Как следует из данных, представленных в таблице, во всех возрастных группах преобладали женщины. Соотношение мужчин и женщин было 2 к 3. Пациентов мужского пола было 45 (4,2%); женского – 67 (59,5%). При этом среди пациентов молодого возраста соотношение мужчин и женщин составило 1 к 2 (2,7% и 6,2% соответственно).

Из анамнеза выявлено, что только 33 (29,5%) пациента до проведения эндопротезирования хотя бы один раз находились на курсе стационарного консервативного или малоинвазивного хирургического лечения по поводу остеоартрита тазобедренного сустава. В большинстве случаев (79 наблюдений – 70,5%) имело место только амбулаторное лечение.

У всех 112 пациентов перед операцией выполнялось рентгенологическое исследование тазобедренного сустава. Магниторезонансная томография проводилась в 17 (15,2%) случаях. После проведения стандартного обследования перед артропластикой диагноз «остеоартрит тазобедренного сустава III ст.» был выставлен 73 пациентам (65,2%). В 39 наблюдениях (34,8%) констатирован остеоартрит тазобедренного сустава II–III стадии.

Распределение пациентов, перенесших первичное тотальное ЭТБС в связи с остеоартритом, с учетом их возраста и половой принадлежности
Distribution of patients who underwent primary THA due to osteoarthritis, taking into account their age and gender

Возрастные группы, лет	Число пациентов (%)					
	мужчины		женщины		всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
18–44	3	2,7	7	6,2	10	8,9
45–64	23	20,5	32	28,6	55	49,1
65 и более	19	17,0	28	25,0	47	42,0
Всего	45	40,2	67	59,8	112	100

Во время проведения ЭТБС и в раннем послеоперационном периоде после артропластики тазобедренного сустава были верифицированы местные и общие осложнения. В подавляющем большинстве результаты замены тазобедренного сустава имплантом были расценены как положительные. Вместе с тем у 12 (10,7%) пациентов отмечены интраоперационные и послеоперационные осложнения.

Среди интраоперационных осложнений отмечались местные – 3 (2,7%) случая. Это перелом большого вертела, повреждение нервных стволов, повреждение вертлужной впадины (по 1 наблюдению – 0,9%). У 7 (6,3%) пациентов отмечены послеоперационные осложнения: 3 (2,7%) случая лимфорей, 2 (1,8%) гематомы и 2 (1,8%) – поверхностная инфекция области хирургического вмешательства. В структуре общих осложнений преобладали нарушения со стороны сердечной деятельности (4 наблюдения – 3,4%).

Летальных исходов во время операции и в раннем послеоперационном периоде зафиксировано не было.

Из 112 пациентов случайным образом было отобрано 30 человек для проведения послеоперационного патоморфологического исследования. Исследованию подвергались головки бедренной кости (рис. 1).



Рис. 1. Макроскопический вид головок бедренных костей, удаленных при выполнении тотального эндопротезирования тазобедренного сустава: А – I ст.; В – II–III ст.; С – III ст.

Fig. 1. Macroscopic view of femoral heads removed during total hip arthroplasty: A – stage I; B – stage II–III; C – stage III



Рис. 2. Фронтальный распил тазобедренного сустава, пластинированный эпоксидной смолой. Аутопсия. Остеоартрит II ст. Объяснения в тексте

Fig. 2. Frontal cut of the hip joint, plated with epoxy resin. Autopsy. II stage osteoarthritis. Explanations in the text

На тотальных фронтальных распилах таза, полученных при аутопсии от лиц с подтвержденным прижизненным диагнозом остеоартрита (рис. 2), хорошо видно уменьшение количества костных балок, выполняющих роль контрфорсов в проксимальном эпифизе бедренной кости. Отмечено истончение субхондрального костного слоя на суставных поверхностях, уменьшение плотности губчатого вещества головки бедренной кости и вертлужной впадины в сочетании с формированием кистозных образований (тонкие стрелки), имеющих вид округлых просветленных участков. Особого внимания заслуживало значительное уменьшение толщины компактного вещества на верхней поверхности шейки бедренной кости (толстая стрелка).

При изучении микропрепаратов выявлены случаи как начальных стадий остеоартрита тазобедренного сустава, так и остеоартрита II и III стадии. Следует отметить, что среди 30 проведенных морфологических исследований у 3 (10%) пациентов верифицирована I стадия остеоартрита КС (рис. 4А). В 9 (30%) случаях диагностирован ОА II ст. (рис. 4В), и в 18 (60%) констатирован остеоартрит III стадии (рис. 5).

Характерными патоморфологическими признаками остеоартрита тазобедренного сустава II и III стадии можно считать неравномерное истончение субхондральной костной пластинки на суставных поверхностях, образование кист (рис. 5А3, 5В3) в губчатом веществе головки диаметром от 3 до 6 мм, а также формирование остеофитов (рис. 4В4) по краям суставной поверхности. Подобные костные разрастания наблюдались на ямке головки бедренной кости и имели вид «набегающей волны». Эти остеофиты формировали узкое костное кольцо, сдавливающее связку головки бедра. Отмечено уменьшение диаметра проходивших в ней кровеносных сосудов. Характер вышеперечисленных патоморфологических признаков остеоартрита был более выражен у пациентов с подтвержденной клинически III стадией заболевания.

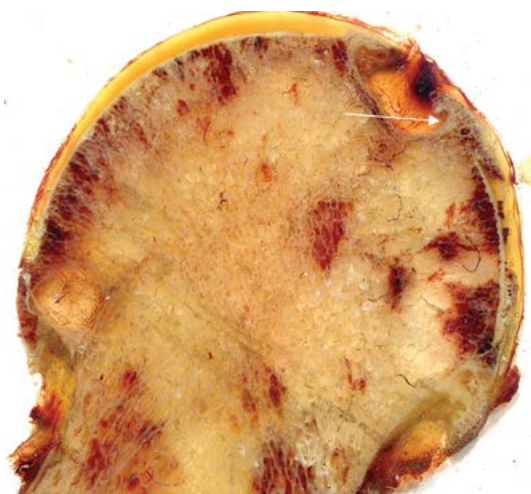
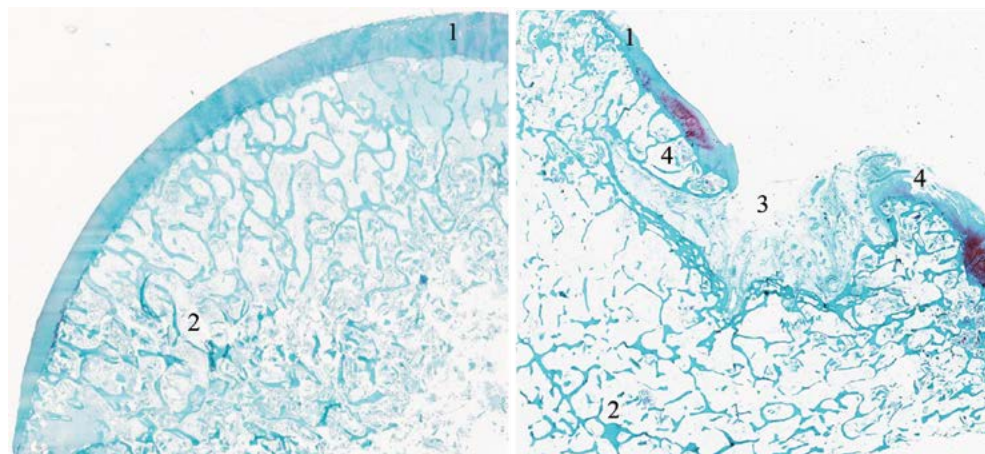


Рис. 3. Фронтальный распил головки бедренной кости после ЭТБС, пластинированный эпоксидной смолой. Пациент № 1. Остеоартрит тазобедренного сустава I-II ст.
Fig. 3. Frontal cut of the femoral head after TKA, plated with epoxy resin. Patient № 1. I-II stage hip joint osteoarthritis



A

B

Рис. 4. Гистотопограммы головок бедренных костей при различной выраженности повреждений: А – I ст.; В – область краевых остеофитов в области ямки головки (см. рис. 3). 1 – сохраненный слой гиалиновой хрящевой ткани; 2 – губчатое вещество головки бедренной кости; 3 – ямка головки; 4 – остеофиты. Окраска: сафранин. Ув.: А ×40; В ×100
Fig. 4. Histotopograms of femoral heads with different severity of injuries: A – stage I, B – area of marginal osteophytes in the head fossa area (see Fig. 3). 1 – preserved layer of hyaline cartilage tissue; 2 – spongy substance of the femoral head; 3 – the head fossa; 4 – osteophytes. Stain: safranin. Magnification: A ×40; B ×100

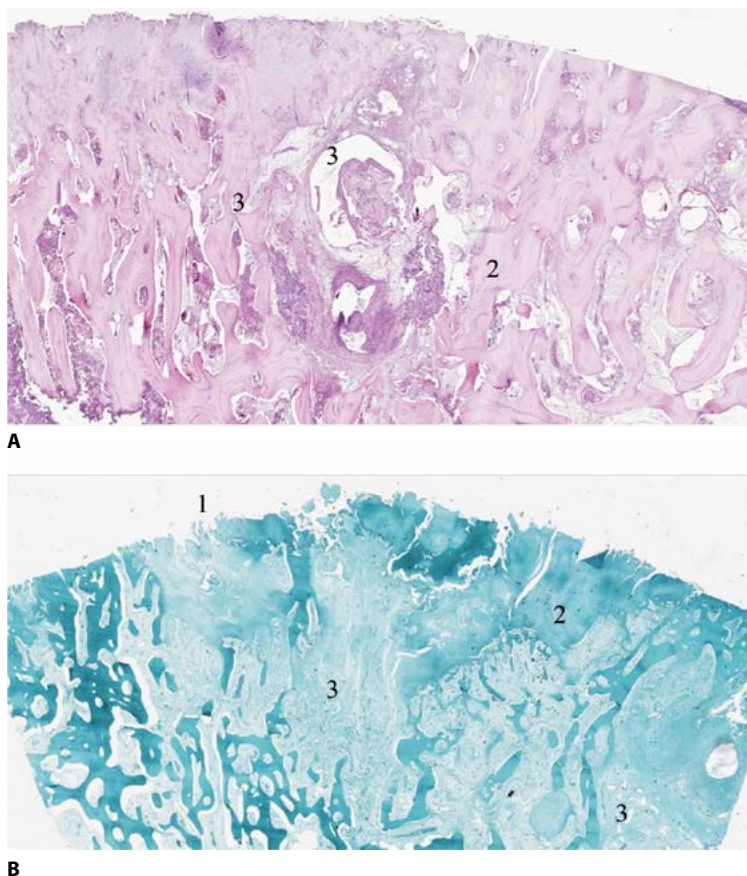


Рис. 5. Поверхность головки бедренной кости, III ст.: А – остеосклероз субхондральной кости; В – микрокисты, заполненные волокнистой соединительной тканью. 1 – поверхность кости, лишенная гиалинового хряща; 2 – пластинчатая костная ткань; 3 – микрокисты. Окраска: А – гематоксилин и эозин; В – сафранин. Ув. $\times 100$

Fig. 5. Femoral head surface, stage III: А – osteosclerosis of the subchondral bone; В – microcysts filled with fibrous connective tissue. 1 – bone surface devoid of hyaline cartilage; 2 – lamellar bone tissue; 3 – microcysts. Stain: А – hematoxylin and eosin; В – safranin. Magnification $\times 100$

■ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным морфологического исследования установлено, что не менее 10% прооперированных имели начальные проявления остеоартрита и в совокупности с пациентами со II стадией составили группу до 40%. Очевидно, что в каждом из этих случаев показания к проведению операции должны быть проанализированы максимально внимательно; нельзя исключить, что у 12 (40%) пациентов с I или II стадией остеоартрита эндопротезирование сустава было выполнено преждевременно, без использования потенциала консервативного или малоинвазивного хирургического лечения остеоартрита тазобедренного сустава.

Использование нового метода морфологического исследования – эпоксидной пластинации – позволило обнаружить на мезоскопическом уровне характерные патоморфологические признаки остеоартрита тазобедренного сустава, которые было сложно выявить при лучевых диагностических исследованиях [15, 16]. Такими признаками можно считать истончение субхондральной пластинки суставных поверхностей в сочетании с формированием кистозных структур размером до 6 мм в губчатом веществе головки бедренной кости. Формирование костных разрастаний по краю суставных поверхностей, по данным анамнеза, сопровождалось болевым синдромом и имело с ним прямую связь. Остеофиты в области ямки головки бедренной кости, визуализированные и на гистологическом уровне, образовывали костное кольцо, которое сжимало кровеносные сосуды связки, о чем свидетельствовало уменьшение диаметра и плотности распределения кровеносных сосудов в этой области. Очевидно, что нарушение кровоснабжения проксимальной части головки при деформирующем остеоартрите будет способствовать ишемии костной ткани и может считаться еще одним патогенетическим фактором в развитии остеоартрита. Отмеченное уменьшение количества костных балок в головке и шейке бедренной кости наряду с истончением компактного вещества объясняет снижение прочности шейки, что нередко приводит к формированию переломов у пациентов в пожилом возрасте.

Вне всякого сомнения, при решении вопроса о проведении эндопротезирования тазобедренного сустава специалисты – ортопеды-травматологи руководствовались не только данными рентгенологических или томографических методов исследования и предполагаемой стадией остеоартрита [17, 18]. Учитывались также особенности клинической картины (интенсивность болевого синдрома, эффективность консервативного лечения, давность заболевания), характер сопутствующей патологии и др. [19–21]. Однако привлекает внимание то обстоятельство, что в большинстве случаев (79 (70,5%) наблюдений среди 112) тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава фактически было поводом для первого стационарного лечения пациента в связи с остеоартритом тазобедренного сустава.

Замена тазобедренного сустава имплантом не является органосохраняющим вмешательством. При этой операции все компоненты сустава (суставные поверхности, синовиальная оболочка, суставная сумка) удаляются и устанавливается протез (при этом срок жизни импланта не безграничен). По формальным признакам эта операция сопоставима с ампутацией сегмента конечности и фактически является калечащей с той лишь разницей, что протез конечности можно заменять неограниченное число раз без вреда для пациента, а результаты реэндопротезирования гораздо хуже, чем при первичной замене сустава эндопротезом [22–24]. Помимо этого, ЭТБС, как и любая другая операция, может сопровождаться интра- или послеоперационными осложнениями вплоть до летального исхода [25–27]. Пациенты далеко не всегда соблюдают рекомендации врача по поводу ограничений движения в оперированном суставе и особого режима, что также ведет к разного рода осложнениям [4, 28].

К тому же показания к эндопротезированию несовершенны и постоянно подвергаются уточнениям в сторону их ограничения. С другой стороны – в структуре здравоохранения РФ не предусмотрена система диспансеризации пациентов с остеоартритом; стационарное лечение таких пациентов в рамках обязательного медицинского страхования имеет самые дешевые тарифы, а взаимодействие терапевтов,



ортопедов, ревматологов, реабилитологов и специалистов по восстановительной медицине не регламентировано жестким алгоритмом. Аналогичная ситуация отмечается не только в России, но и в США, в странах Евросоюза и Азии [4, 29].

Представленные результаты являются побудительным мотивом к проведению специального научного исследования, посвященного выработке стратегии лечения пациентов с остеоартритом тазобедренного сустава, включающей в себя амбулаторное обследование и лечение, стационарное консервативное лечение, малоинвазивные хирургические методики, эндопротезирование тазобедренного сустава как крайнюю меру и реабилитацию.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Российской Федерации, как и во всем мире, увеличивается количество публикаций, посвященных тому, что эндопротезирование тазобедренного сустава при остеоартрите нередко выполняется преждевременно, при этом не используется потенциал консервативных и малоинвазивных хирургических методик.

Среди пациентов, госпитализированных в клинику для проведения эндопротезирования тазобедренного сустава, 33 (29,5%), т. е. только каждый третий, хотя бы один раз находились на курсе стационарного консервативного или малоинвазивного хирургического лечения по поводу остеоартрита тазобедренного сустава.

По данным морфологического исследования III стадия остеоартрита подтверждена у 18 (60%) пациентов. В остальных 12 (40%) клинических наблюдениях пациентов, перенесших артропластику, была верифицирована I–II стадия остеоартрита.

Для формирования стратегии лечения пациентов с остеоартритом тазобедренного сустава необходима разработка алгоритма взаимодействия между специалистами с вовлечением в процесс терапевтов, ортопедов, ревматологов, реабилитологов и специалистов по восстановительной медицине как амбулаторного, так и стационарного и санаторно-курортного звеньев.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mazurov V., Sajganov S., Tkachenko A. The prevalence of osteoarthritis and the problems of its statistical accounting. *Health – the basis of human potential: problems and solutions*. 2021;16(2):764–770. (in Russian)
2. Bruyère O., Honvo G., Veronese N. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
3. Kamaruzaman H., Kinghorn P., Oppong R. Cost-effectiveness of surgical interventions for the management of osteoarthritis: A systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):183. doi: 10.1186/s12891-017-1540-2.
4. Vorokov A., Tkachenko A., Khromov A., Khaidarov V. Hip replacement: indications of indications for surgery (scientific review). *Medical and pharmaceutical journal "Pulse"*. 2020;22(6):40–50. doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-6-40-50. (in Russian)
5. Mironov S., Kotelnikov G. *Orthopedics: A National Guide*. Moscow, RF: Geotar-Media; 2008. 832 p. (in Russian)
6. Moorhouse A., Giddins G. National Variation between Clinical Commissioning Groups in Referral Criteria for Primary Total Hip Replacement Surgery. *Ann R. Coll. Surg. Engl*. 2018;100(6):443–445. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29962296>
7. Gademán M.G., Hofstede S.N., Vliet Vlieland T.P. Indication criteria for total hip or knee arthroplasty in osteoarthritis: a state-of-the-science. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17(1):463.
8. Dowsey M.M., Gunn J., Choong P.F. Selecting those to refer for joint replacement: who will likely benefit and who will not? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(1):157–171. doi: 10.1016/j.berh.2014.01.005.
9. Sarkisov D., Perov Yu. *Microscopic technique*. M., Medicine, 1996. 544 p. (in Russian)
10. Kosinskaya N. *Degenerative-dystrophic lesions of the osteoarticular apparatus*. L., Medgis, 1961. 245 p. (in Russian)
11. Mankin H.J., Dorfman H., Lippeliello L., Zarins A. Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteoarthritic human hips. II. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data. *J Bone Joint Surg*. 1971;53A(3):523–537.
12. Crim J., Oserowsky A., Layfield L.J., Schmidt R.L. Comparison of Radiography and Histopathologic Analysis in the Evaluation of Hip Arthritis. *Am J Roentgenol*. 2019;213(4):895–902. doi: 10.2214/AJR.19.21277.
13. Starichik D. Methodological foundations of plastination of body cuts. *Morphology*. 2015;148(4):56–61. (in Russian)

14. Sora M.C., von Horst C., López-Albors O., Latorre R. Ultra-thin sectioning and grinding of epoxy plastinated tissue. *Anat Histol Embryol.* 2019;48(6):564–571.
15. Latorre R., de Jong K., Sora M.C. E12 technique: Conventional epoxy resin sheet plastination. *Anat Histol Embryol.* 2019;48(6):557–563.
16. Starchik D., Kucher F. Sheet plastination of whole anatomical objects preserving the natural shape. *Journal of the International Society for Plastination.* 2008;23:46–47. (in Russian)
17. Gromov K., Greene M.E., Sillescu N.H. Regional Differences Between US and Europe in Radiological Osteoarthritis and Self Assessed Quality of Life in Patients Undergoing Total Hip Arthroplasty Surgery. *J. Arthroplasty.* 2014;29(11):2078–2083. doi: 10.1016/j.arth.2014.07.006.
18. Cherny A., Kuvakin V., Vorontsova T. The system of accounting for patients in need of hip and knee replacement. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2015;4(52):176–182. (in Russian)
19. Maillefert J.F., Roy C., Cadet C. Factors influencing surgeons' decisions in the indication for total joint replacement in hip osteoarthritis in real life. *Arthritis Rheum.* 2008;59(2):255–262. doi: 10.1002/art.23331.
20. Dieppe P., Judge A., Williams S. Variations in the pre-operative status of patients coming to primary hip replacement for osteoarthritis in European orthopaedic centres. *BMC Musculoskelet Disord.* 2009;10:19. doi: 10.1186/1471-2474-10-19.
21. Zarringam D., Saris D.B.F., Bekkers J.E.J. Identification of early prognostic factors for knee and hip arthroplasty; a long-term follow-up of the CHECK cohort. *J Orthop.* 2019;19:41–45. doi: 10.1016/j.jor.2019.10.020.
22. Prokhorenko V., Azizov M., Shakirov H. Revision hip replacement: a case-control study. *Modern problems of science and education.* 2016;6. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25677>. (in Russian)
23. Foran J.R., Brown N.M., Della Valle S.J. Prevalence, risk factors, and management of proximal femoral remodeling in revision hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2013;28(5):877–881. doi: 10.1016/j.arth.2012.10.001.
24. Prokopetz J.J.Z., Losina E., Bliss R.L. Risk factors for revision of primary total hip arthroplasty: a systematic review. *BMS Musculoskelet. Disord.* 2012;13:251–263. doi: 10.1186/1471-2474-13-251.
25. Borisova L., Nikolaev N., Preobrazhenskaya E. Causes of infectious complications after hip arthroplasty and measures to reduce them. *Department of Traumatology and Orthopedics.* 2018;2(32):9–13. doi: 10.17238/issn 2226-2016.2018.2.9-13. (in Russian)
26. Hermann A., Holsgaard-Larsen A., Zerahn B. Preoperative progressive explosive-type resistance training is feasible and effective in patients with hip osteoarthritis scheduled for total hip arthroplasty- a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016;24(1):91–98. doi: 10.1016/j.joca.2015.07.030.
27. Lin C.A., Behrens P.H., Paiement G. Metabolic factors and post-traumatic arthritis may influence the increased rate of surgical site infection in patients with human immunodeficiency virus following total hip arthroplasty *J Orthop Surg Res.* 2020;15(1):316. doi: 10.1186/s13018-020-01827-y.
28. Yakupov R., Minasov B. A systematic approach to hip arthroplasty in destructive-dystrophic lesions. *Medical Bulletin of Bashkortostan.* 2016;11(3):23–28. (in Russian)
29. Maillefert J.F., Roy C., Cadet C. Factors influencing surgeons' decisions in the indication for total joint replacement in hip osteoarthritis in real life. *Arthritis Rheum.* 2008;59(2):255–262. doi: 10.1002/art.23331.



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.2.017>



Ирисметов М.Э.¹, Жонгиров С.А.², Солеев Б.В.², Мансуров Д.Ш.³✉

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр травматологии и ортопедии, Ташкент, Узбекистан

² Самаркандский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра травматологии и ортопедии, Самарканд, Узбекистан

³ Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Влияние постоперационного ортеза на клинические результаты после восстановления вращательной манжеты и костного дефекта гленоида

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Ирисметов М.Э. – идеологическая концепция работы, редактирование статьи; Жонгиров С.А. – сбор и анализ источников литературы, написание текста; Солеев Б.В. – сбор и обработка клинических данных; Мансуров Д.Ш. – статистическая обработка данных.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Подана: 27.01.2023

Принята: 12.06.2023

Контакты: jalolmedic511@gmail.com

Резюме

Введение. Разработан дифференцированный подход к выбору послеоперационных мероприятий у пациентов, перенесших артроскопическую пластику вращательной манжеты и костного дефекта гленоида. Обоснованы показания к применению методов реабилитации и ношению ортеза плечевого сустава с изменением положения верхней конечности.

Цель. Сравнение разных видов ортезов после восстановления костного дефекта гленоида и вращательной манжеты.

Материалы и методы. Проспективно были отобраны 40 наблюдаемых, которые перенесли артроскопическую пластику вращательной манжеты и костного дефекта гленоида. Двадцать пациентов были иммобилизованы ортезом с положением руки во внутренней ротации 15° (группа ВР), и 20 пациентов – с наружной ротацией (группа НР). Для всех пациентов было проведено 4 обследования: в предоперационном периоде (П0), через 1 месяц (П1), через 3 месяца (П2) и через 6 месяцев после операции (П3). Боль и объем движений в плечевом суставе оценивались независимым врачом. Использовались шкала самооценки Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе (UCLA), шкала инвалидности руки, плеча и кисти (DASH), визуальная аналоговая шкала (VAS), простой тест плечевого сустава (SST) и шкала оценки состояния пациента (постоянная).

Результаты. Послеоперационные движения плечевого сустава исследуемых в положении отведения и ВР2 (внутренняя ротация с отведенной рукой) дали лучшие результаты в группе ВР в П1, П2 и П3. ВР1 (внутренняя ротация без отведения) была значима в группе ВР в П1 и П2, ВР2 была больше в группе ВР в П1, а СПС (сгибание

плечевого сустава) было значительно больше в группе ВР в П1. ВАШ был ниже в группе ВР в П1, П2 и П3. По плечевым шкалам самооценки через 3 и 6 месяцев никаких различий не обнаружено. SST показал меньшее функциональное ограничение для группы ВР на П3.

Заключение. Пациенты, прооперированные с разрывом ротаторной манжеты и костным дефектом гленоида, иммобилизованные ортезом в положении ВР 15°, через короткое время после операции продемонстрировали лучший диапазон пассивных движений и меньше жаловались на болевые ощущения.

Ключевые слова: ортез, фиксатор, плечевой сустав, вращательная манжета, костный дефект гленоида

Murodjon E. Irismetov¹, Sobir A. Zhongirov², Baxodur V. Soleev²,
Djalolidin Sh. Mansurov³✉

¹ Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Traumatology and Orthopedics, Tashkent, Uzbekistan

² Samarkand Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Traumatology and Orthopedics, Samarkand, Uzbekistan

³ Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Effect of Postoperative Orthosis on Clinical Outcomes after Rotator Cuff and Glenoid Bone Defect Repair

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Murodjon E. Irismetov – ideological concept of the work, editing; Sobir A. Zhongirov – literature sources collection and analysis, text writing; Baxodur V. Soleev – clinical data collection and processing; Djalolidin Sh. Mansurov – statistical data processing.

Funding: the study was conducted without sponsorship.

Submitted: 27.01.2023

Accepted: 12.06.2023

Contacts: jalolmedic511@gmail.com

Abstract

Introduction. A differentiated approach to postoperative measures choice in patients who underwent arthroscopic rotator cuff and glenoid bone defect repair has been elaborated. The indications for the use of rehabilitation methods and shoulder orthosis with changes in the position of the upper limb are substantiated.

Purpose. To compare different types of orthoses after glenoid bone defect and rotator cuff repair.

Materials and methods. Prospectively, 40 subjects who underwent arthroscopic rotator cuff and glenoid bone defect repair were selected. Twenty patients were immobilized with a brace in 15° internal rotation (IR group) and twenty patients in external rotation (ER group). Four examinations were performed for all patients: in the preoperative period (P0), in 1 month (P1), in 3 months (P2) and in 6 months (P3) after surgery. Shoulder pain and range of motion were assessed by an independent physician. The following self-rating scales were used: the University of California, Los Angeles (UCLA) Self-Assessment Scale,



the Disability Arm, Shoulder, and Hand Scale (DASH), Visual Analogue Scale (VAS), Simple Shoulder Test (SST), and Patient Assessment Scale (constant).

Results. Postoperative shoulder joint movements in the position of abduction and IR2 (internal rotation with arm abducted) provided the best results in IR group in P1, P2, and P3. IR1 (internal rotation without abduction) was significant in IR group in P1 and P2; IR2 was higher in IR group in P1; and SF (shoulder flexion) was significantly higher in IR group in P1. VAS was lower in IR group in P1, P2, and P3. No differences were found on the shoulder self-assessment scales after 3 and 6 months. The SST showed less functional limitation for IR group in P3.

Conclusion. Patients who underwent surgery for rotator cuff rupture and glenoid bone defect immobilized with an orthosis in IR 15° position demonstrated a higher range of passive movements and fewer complaints of pain within a short time after surgery.

Keywords: orthosis, fixator, shoulder joint, rotator cuff, glenoid bone defect

■ ВВЕДЕНИЕ

Стабильность плечевого сустава обеспечивается рядом структур. Плечевой сустав по своей природе свободен по сравнению со многими другими суставами человеческого тела, чтобы приспособиться к большому диапазону движений. Головка плечевой кости имеет значительно большую площадь поверхности по сравнению с суставной поверхностью лопатки, поэтому значительная часть головки плечевой кости не покрывается гленоидом. Это является одной из основных причин того, что плечевой сустав имеет больше движений, чем любой другой крупный сустав тела; тем не менее это также подвергает плечо риску нестабильности – вывихам или повторяющимся подвывихам. В сочетании с костной стабильностью, обеспечиваемой суставной поверхностью и головкой плечевой кости, несколько структур мягких тканей помогают улучшить стабильность плеча. Травматическая передняя нестабильность плеча является частой травмой в спорте, особенно у спортсменов, и, соответственно, оказывает большое влияние на результаты и карьеру [1]. Это часто связано с костными поражениями, такими как костное поражение Банкарта гленоида, особенно на передне-нижней поверхности [2]. Костные травмы гленоида могут повредить суставную поверхность гленоида и привести к костным дефектам (дефектам гленоида) [3].

Что касается хирургического лечения, то даже при отсутствии дефекта гленоида в случае травматической передней нестабильности плеча сообщалось о костной эрозии и послеоперационном переломе края гленоида в местах прикрепления шовных анкерных, используемых при артроскопической пластике по Банкарту [4, 5]. Артроскопическая пластика Банкарта сама по себе может быть недостаточной для обеспечения надежной стабильности у спортсменов, занимающихся контактными видами спорта [6], и процедура переноса коракоида (процедуры Бристоу и Латарджета) оказалась полезной при лечении этих пациентов [7].

Однако коракопластика гленоида имеет ряд осложнений (2–25%), среди которых некроз аутоотрансплантата (до 26%), жировая дистрофия подлопаточной мышцы (до 41%), резорбция аутоотрансплантата (до 8%), потеря ротационных движений

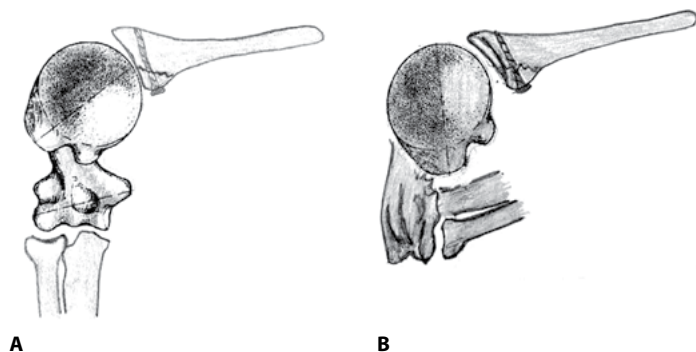


Рис. 1. Сравнение влияния головки плечевой кости на трансплантат при наружной (А) и внутренней (В) ротации плеча

Fig. 1. Comparison of the humeral head effect on the graft during external (A) and internal (B) rotation of the shoulder

(на 6–23°) вследствие сращения сближающихся сухожилий с подлопаточной мышцей при поздней реабилитации [8]. Поэтому после транспозиции клювовидного отростка лопатки необходимо провести правильную и своевременную реабилитационную терапию [8].

К вопросам восстановительного курса лечения данной группы исследуемых в литературе уделяют недостаточное внимание несмотря на то, что отсутствие функции плечевого сустава существенно снижает качество жизни пациентов, 50 % из которых являются лицами трудоспособного возраста [9].

Иммобилизация плечевого сустава рекомендуется в раннем послеоперационном периоде по поводу хирургического лечения хронической нестабильности, поскольку клинические результаты положительно коррелируются с заживлением [10]. Использование бандажа с подушкой, отводящей в среднем 30° по фронтальной плоскости, по-видимому, снижает силу натяжения вращательной манжеты [11]. Высокое пассивное натяжение вращающей манжеты было предложено как причина неудачной пластики; следовательно, установка иммобилизации в раннем послеоперационном периоде может сыграть решающую роль в итоговой целостности восстановления. Кроме того, вполне вероятно, что напряжение, которому подвержены восстановленные сухожилия, может варьироваться в зависимости от положения руки пациента, а также в ответ на боль.

Положение верхней конечности при иммобилизации также влияет на сдавление трансплантата головкой плечевой кости (рис. 1). Не исключено влияние положения конечности на послеоперационную боль и, таким образом, на способность пациентов выполнять лечебные упражнения в первом послеоперационном периоде.

Гипотеза заключалась в том, что при использовании новой конструкции в отведении 45°, сгибании 30° и внутренней ротации 15° может быть уменьшение послеоперационной боли, сокращение сроков реабилитации пациента, упрощение и повышение удобства использования, создание условий для длительной пригодности в эксплуатации устройства, и это может привести к лучшим клиническим результатам за короткий период времени.



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение разных видов ортезов после восстановления костного дефекта гленоида и вращательной манжеты и выявление клинического эффекта 2 разных ортезов после хирургического восстановления костного дефекта гленоида.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование. За год в нашем центре 60 пациентам была произведена артроскопическая пластика вращательной манжеты и костного дефекта. Из них 40 пациентов (12 женщин и 28 мужчин) были разделены на 2 группы. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие. Двадцать пациентов были иммобилизованы с помощью ортеза с внутренней ротацией 15° (группа ВР – рис. 2, А), и 20 пациентов были иммобилизованы с помощью фиксатора с наружной ротацией 15° (группа НР – рис. 2, В). Продолжительность иммобилизации составила 6 недель.

Распределение выборки по группе было выбрано случайным образом. Критерии включения были следующими: изолированные разрывы С2–С3 надостной мышцы в соответствии с критериями Snyder [12] и/или связанный разрыв верхней части подостной мышцы, отсутствие предшествующей операции на том же участке, хорошая уступчивость пациентов и возраст от 40.

Пациенты с разрывом сухожилия подлопаточной мышцы, связанным с разрывом суставной губы, были исключены. Также были исключены пациенты с некоторыми сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет или ассоциированный капсулит. Средний возраст пациентов составлял 52,3 (диапазон 41–70 лет) и 59 лет (диапазон 41–70) соответственно для групп ВР и НР. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Все пациенты оперированы в положении лежа на боку в условиях общего эндо-трахеального наркоза. Ротаторная манжета была восстановлена артроскопически



Рис. 2. Положение руки у пациентов ВР (А) и у пациентов НР (В)
Fig. 2. Hand position in patients with internal (A) and external (B) rotation of the shoulder

с использованием 1 или 2 нерассасывающихся швов однорядным методом. Во всех случаях выполнялась остеотомия клювовидного отростка с последующей пластикой костного дефекта гленоида, тенodes двуглавой мышцы, рассечение капсулы плечевого сустава и латеральной части подлопаточной мышцы и ушивание последних в виде дубликатуры, а также дополнительная субакромиальная декомпрессия. Все хирургические вмешательства проводил 1 хирург.

После операции все пациенты принимали противовоспалительные и обезболивающие препараты в течение 10 дней по нашему протоколу. Пациентов просили еженедельно вести дневник оценки боли дома. Программа реабилитации для обеих групп была схожей: в первые 5 недель они должны были носить ортез (в положении отведения (ABD) 45° и BP или HP 15° согласно соответствующей группе) днем и ночью, им рекомендовалось выполнять маятниковые упражнения дома лежа на спине, упражнения пассивных движений до 90 подъемов и 30 внешних вращений. Никаких активных движений не разрешалось в течение 6 недель.

Затем пациенты прошли аналогичный протокол амбулаторной реабилитации под наблюдением профессионального реабилитолога. Для всех пациентов было проведено 4 обследования в разное время: в предоперационном периоде (П0), через 1 месяц (П1), через 3 месяца после операции (П2) и через 6 месяцев после операции (П3).

Пациенты прошли серию функциональных тестов: 5 диапазонов пассивных движений, таких как BP1 (внутренняя ротация без отведения руки), BP2 (внутренняя ротация с отведенной рукой), HP (наружная ротация), ABD (отведение) и СПС (сгибание плечевого сустава) и 4 самостоятельные шкалы оценки (UCLA, DASH, VAS, простой тест плечевого сустава) и 1 шкала глобальной оценки состояния пациента (постоянная).

Статистика

Был проведен статистический анализ для оценки различий во времени между 2 группами. Все различия были проверены с помощью критериев суммы рангов Wilcoxon для 2 выборочных данных или знаковых ранговых критериев Wilcoxon для данных 1 выборки. Коэффициент ошибок типа 1 был установлен на 0,05.

Все статистические анализы проводились с использованием RStudio Version 0.96.122 (RStudio: интегрированная разработка для R. RStudio, Inc., Бостон, Массачусетс, США). Описательные данные были выражены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение (СО), медианы (минимум-максимум), количества и частоты. U-критерий Mann – Whitney использовался для переменных, полученных в результате измерения, и критерия хи-квадрат для категориальных переменных. Рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Влияние факторов на зависимые выборки оценивали с помощью повторного анализа двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2 группах пациентов интра- и послеоперационных осложнений не наблюдалось. За время исследования умерших не было. На рис. 3–6 показано среднее значение $\pm$ стандартное отклонение пассивного диапазона движений с течением времени при сравнении группы BP с группой HP (уровень значимости показан как *, или **, или *** в зависимости от значения p по сравнению с заданным значением 0,05).

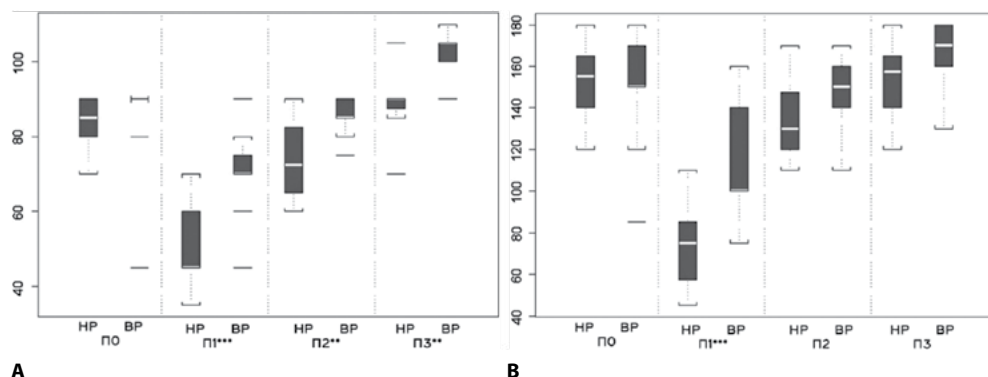


Рис. 3. Показатели функциональных результатов: отведение (А) и сгибание (В)
Fig. 3. Indicators of functional results: abduction (A) and flexion (B)

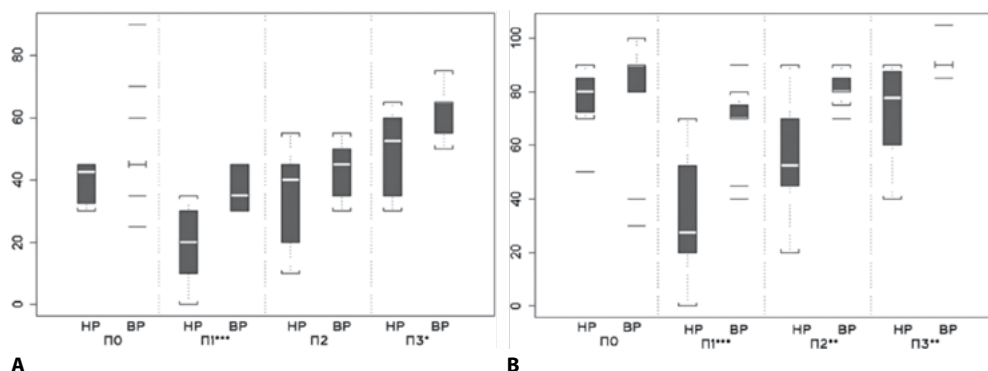


Рис. 4. Показатели функциональных результатов: внутренняя ротация без отведения руки (А) и внутренняя ротация с отведением руки (В)
Fig. 4. Indicators of functional results: internal rotation without arm abduction (A) and internal rotation with arm abduction (B)

Мы наблюдали, что ABD было значительно больше в группе BP в П1, П2 и П3 (рис. 3, А), BP1 была значительно больше в группе BP в П1 и П2 (рис. 4, А), BP2 была значительно больше в группе BP в П1, П2 и П3 (рис. 4, В), HP была значительно выше в группе BP в момент П1 (рис. 3, В), а СПС было значительно выше в группе BP в момент П1 (рис. 5).

Статистический анализ данных показывает, что есть существенные различия в короткие сроки после операции, что указывает на то, что иммобилизационная конструкция при внутренней ротации имеет некоторые преимущества по сравнению с наружной ротацией, по крайней мере в короткое время.

В частности, учитывая тенденцию изменения параметров, тестируемых в каждой группе, мы наблюдали лучшее восстановление пассивного диапазона движений через 3 месяца в группе BP по сравнению с группой HP.

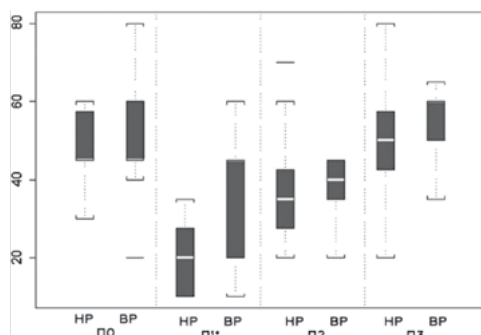


Рис. 5. Показатели функциональных результатов: наружная ротация
Fig. 5. Indicators of functional results: external rotation

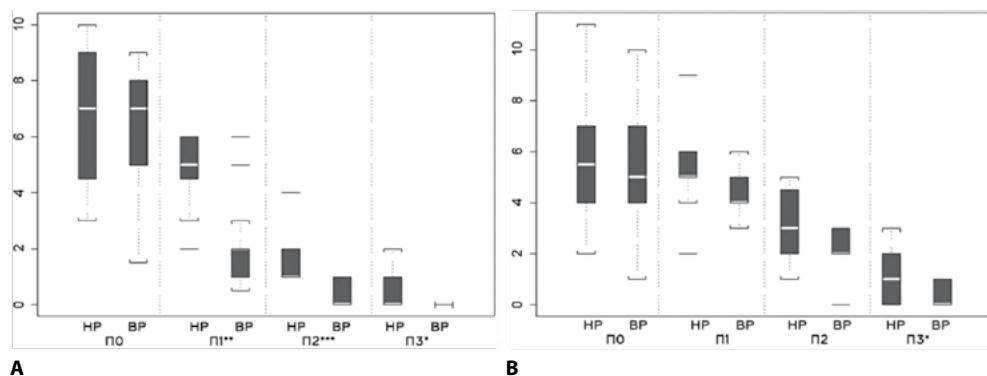


Рис. 6. Показатели субъективных оценочных шкал: оценка по ВАШ (А) и оценка по простому тесту плечевого сустава (В)
Fig. 6. Scores of subjective rating scales: VAS score (A) and the simple shoulder joint test score (B)

Что касается боли, пациенты группы ВР сообщили о значительно меньшей боли в раннем послеоперационном периоде. ВАШ был значительно ниже в группе ВР в П1, П2 и П3 (рис. 6, А). Что касается плечевых шкал самооценки (UCLA, DASH) и шкалы оценки состояния пациента (постоянной) через 3 и 6 месяцев, различий между 2 группами не обнаружено.

Простой тест плечевого сустава показал меньшее функциональное ограничение для группы ВР на П3 (рис. 6, В). С клинической точки зрения пациенты из группы ВР меньше жаловались на боль и выполняли больше пассивных движений через 1 и 3 месяца после операции.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты этого исследования показывают, что через короткое время после артроскопической операции по восстановлению вращательной манжеты и костного



дефекта гленоида пациенты, иммобилизованные ортезом в положении ВР 15°, меньше жаловались на боль и показали лучший диапазон пассивных движений, в то время как через 6 месяцев при последующем наблюдении существенных функциональных различий не обнаружено, хотя пациенты, иммобилизованные в фиксаторах ВР, по-прежнему демонстрировали небольшое преимущество в диапазоне движений, особенно в отведении и в ВР2.

Лучшее время и положение иммобилизации после пластики вращающей манжеты и восстановления костного дефекта гленоида в медицинской литературе должны быть установлены и, вероятно, могут быть связаны с типом восстановления [13]. В исследовании, проведенном на модели крыс, некоторые авторы показали, что у грызунов с иммобилизованной репарацией вращающей манжеты наблюдалась заметно высокая ориентация коллагена, более близкая к нормальному внеклеточному матриксу и повышению квазилинейных вязкоупругих свойств, чем у сухожилий субъектов, которым не была осуществлена иммобилизация [14]. Однако ясно, что правильное расположение руки на ранних этапах заживления важно для снижения нагрузки на восстановленную манжету и костный аутоотрансплантат, а использование фиксатора с отводящей функцией 30° снижает нагрузку на растягивающую функцию прооперированной манжеты [10]. Более того, приведение руки может вызвать гиповаскуляриность надостной мышцы [15] и в конечном итоге поставить под угрозу восстановление.

С. Howe et al. [16] показали двукратное увеличение нагрузки между передним и задним швом, когда рука была помещена в наружное или внутреннее вращение на 30° соответственно, по сравнению с рукой в нейтральном положении. K.J. Kulwicksi et al. [17] показали, что установка руки в положении наружной или внутренней ротации на 45° вызовет огромную нагрузку на передний или задний фиксаторы. Мы можем предположить, что относительная ишемия и перенапряжение восстановленных сухожилий могут быть причиной сильной боли, наблюдаемой в группе пациентов, использующих тканевые повязки в послеоперационном периоде. Хотя после пластики вращающей манжеты и костного дефекта гленоида следует избегать агрессивного раннего движения, которое создает нагрузку на восстановление и превышает механическую прочность конструкции, тем не менее следует выполнять некоторые контролируемые пассивные движения, чтобы избежать послеоперационной скованности. Таким образом, очень важно, чтобы пациенты чувствовали себя комфортно и безболезненно. Эти данные могут объяснить лучшие результаты с точки зрения боли и диапазона пассивных движений в группе пациентов, носящих ортез ВР, через 1 и 3 месяца после операции.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты, перенесшие пластику вращательной манжеты и костного дефекта гленоида, иммобилизованные ортезом в положении ВР 15°, меньше жаловались на боль и показали лучший диапазон пассивных движений через короткое время после операции. Это очень важный момент для пациентов, поскольку им требуется меньше времени на реабилитацию и удовлетворительный клинический результат после такой операции.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bradley T, Baldwick C, Fischer D, Murrell GA. Effect of taping on the shoulders of Australian football players. *Br J Sports Med.* 2009 Oct;43(10):735–8. DOI: 10.1136/bjsm.2008.049858
2. Kawasaki T, Hasegawa Y, Kaketa T, Shiota Y, Gonda Y, Sobue S, Kobayashi H, Yamakawa J, Itoigawa Y, Kaneko K. Midterm clinical results in rugby players treated with the Bristow procedure. *Am J Sports Med.* 2018 Mar;46(3):656–662. DOI: 10.1177/0363546517740567
3. Nakagawa S, Mizuno N, Hiramatsu K, Tachibana Y, Mae T. Absorption of the bone fragment in shoulders with bony Bankart lesions caused by recurrent anterior dislocations or subluxations: when does it occur? *Am J Sports Med.* 2013 Jun;41(6):1380–6. DOI: 10.1177/0363546513483087
4. Hirose T, Nakagawa S, Iuchi R, Mae T, Hayashida K. Progression of Erosive Changes of Glenoid Rim After Arthroscopic Bankart Repair. *Arthroscopy.* 2020 Jan;36(1):44–53. DOI: 10.1016/j.arthro.2019.07.019
5. Nakagawa S, Hirose T, Tachibana Y, Iuchi R, Mae T Am J. Postoperative Recurrence of Instability Due to New Anterior Glenoid Rim Fractures After Arthroscopic Bankart Repair. *Sports Med.* 2017 Oct;45(12):2840–2848. DOI: 10.1177/0363546517714476
6. Cho NS, Hwang JC, Rhee YG. Arthroscopic stabilization in anterior shoulder instability: collision athletes versus noncollision athletes. *Arthroscopy.* 2006 Sep;22(9):947–53. DOI: 10.1016/j.arthro.2006.05.015
7. Yamamoto N, Muraki T, An KN, Sperling JW, Cofield RH, Itoi E, Walch G, Steinmann SP. The stabilizing mechanism of the Latarjet procedure: a cadaveric study. *J Bone Joint Surg Am.* 2013 Aug 7;95(15):1390–7. DOI: 10.2106/JBJS.L.00777
8. Gladkov R.V., Rikun O.V., Averkiev D.V., Grankin A.S. Results of shoulder stabilization by a modified bristow – latarjet procedure with arthroscopy. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2014;20(2):85–92. DOI: 10.21823/2311-2905-66. (in Russia)
9. Auffarth A, Schauer J, Matis N, Kofler B, Hitzl W, Resch H. The J-bone graft for anatomical glenoid reconstruction in recurrent posttraumatic anterior shoulder dislocation. *Am. J. Sports Med.* 2008;36(4):638–647. DOI: 10.1177/0363546507309672
10. Boileau P, Brassart N, Watkinson DJ, Carles M, Hatzidakis AM, Krishnan SG. Arthroscopic repair of full-thickness tears of the supraspinatus: does the tendon really heal? *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87(6):1229–1240. DOI: 10.2106/JBJS.D.02035
11. Saul KR, Hayon S, Smith TL, Tuohy CJ, Mannava S. Postural dependence of passive tension in the supraspinatus following rotator cuff repair: a simulation analysis. *Clin Biomech.* 2011;26:804–810. DOI: 10.1016/j.clinbiomech.2011.04.005
12. Snyder SJ. *Arthroscopic classification of rotator cuff lesions and surgical decision making.* Shoulder arthroscopy. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. P. 201–207.
13. Jackson M, Tetreault P, Allard P, Begon M. Optimal shoulder immobilisation postures following surgical repair of rotator cuff tears: a simulation analysis. *J Shoulder Elbow Surg* 2013;22:1011–1018. DOI: 10.1016/j.jse.2012.10.042
14. Thomopoulos S, Williams GR, Gimbel JA, Favata M, Soslowsky LJ. Variation of biomechanical, structural, and compositional properties along to bone insertion site. *J Orthop Res* 2003;21(3):413–419. DOI: 10.1016/S0736-0266(03)00057-3
15. Rathbun JB, Macnab I. The microvascular pattern of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg Br.* 1970;52(3):540–553.
16. Howe C, Huber P, Wolf FM, Matsen F 3rd Differential suture loading in an experimental rotator cuff repair. *Am J SportsMed.* 2009;37(2):324–329. DOI:10.1177/0363546508324308
17. Kulwicksi KJ, Kwon YW, Kummer FJ Suture anchor loading after rotator cuff repair: effects of an additional lateral row. *J Shoulder Elbow Surg.* 2010;19(1):81–85. DOI: 10.1016/j.jse.2009.05.002



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.2.018>



Качук М.В.¹, Шарипов Ш.З.¹, Котов Е.В.¹, Ерохов В.В.¹, Гривачевский С.А.¹, Руденок П.В.¹, Головинский С.В.¹, Пикиреня И.И.²✉, Войтко Т.А.³, Щерба А.Е.¹, Руммо О.О.¹

¹ Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

³ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Трансплантация легких пациентам с муковисцидозом в Республике Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Щерба А.Е., Руммо О.О., Головинский С.В. – постановка проблемы, концепция статьи; Шарипов Ш.З., Котов Е.В., Ерохов В.В., Гривачевский С.А., Руденок П.В., Войтко Т.А. – сбор и предоставление данных о пациентах после трансплантации легких; Качук М.В. – составление черновика рукописи; Пикиреня И.И. – редактирование текста статьи, формирование выводов исследования.

Информированное согласие. Авторы получили подписанное информированное согласие пациентки.

Подана: 19.02.2023

Принята: 12.06.2023

Контакты: 777pik@gmail.com

Резюме

Цель. Оценка опыта внедрения в Республике Беларусь билатеральной трансплантации легких при лечении пациентов с муковисцидозом.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов трансплантации легких в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» за период с 2014 по 2022 г. с выделением пациентов, которым трансплантация выполнена по поводу муковисцидоза; приводится клинический случай выполнения трансплантации легких пациентке М. 25 лет.

Результаты. Первая трансплантация легких в Республике Беларусь состоялась 3 января 2014 г. в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». Всего в Республике Беларусь было выполнено 42 трансплантации легких, из них 38 трансплантаций легких было выполнено в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» и 4 – в ГУ «РНПЦ «Кардиология».

В качестве примера приводим клинический случай трансплантации легких пациентке М. 25 лет, которая поступила в торакальное отделение с диагнозом «муковисцидоз» в состоянии средней степени тяжести с жалобами на одышку в покое, непереносимость минимальных физических нагрузок, общую слабость, дефицит массы тела. 01.12.2017 выполнена билатеральная аллотрансплантация легких. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. ИВЛ после операции длилась 3 часа. В послеоперационном периоде была назначена иммуносупрессивная, противомикробная и противогрибковая терапия, а также другие препараты. К моменту выписки на 22-й день пациентка в тесте 6-минутной ходьбы преодолевала 470 метров с ЧСС до 70 уд/мин и SpO₂ 96–97%. По результатам контрольного обследования спустя 8 месяцев констатируется штатное течение отдаленного послеоперационного

периода. В настоящее время (через 5 лет после трансплантации) вес пациентки составляет 65 кг. Пациентка ведет активный образ жизни, работает по специальности, занимается спортом.

Заключение. В настоящее время в Республике Беларусь зарегистрировано 78 пациентов с диагнозом «муковисцидоз». По показаниям эти пациенты включаются в лист ожидания на трансплантацию легких. В Республике Беларусь пациентам с муковисцидозом доступен метод радикального хирургического лечения поражения органов дыхания (трансплантация легких) при муковисцидозе с хорошими ближайшими и отдаленными результатами.

Ключевые слова: трансплантация легких, муковисцидоз, лист ожидания, искусственная вентиляция легких, иммуносупрессия

Maksim V. Kachuk¹, Shohrat Z. Sharipov¹, Evgeny V. Kotov¹, Vyacheslav V. Erokhov¹, Siarhei A. Hryvacheuski¹, Polina V. Rudenok¹, Sergey V. Golovinskiy¹, Ivan I. Pikirenia²✉, Tatiana A. Voitko³, Aliaksei E. Shcherba¹, Oleg O. Rummo¹

¹ Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

³ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Lung Transplantation in Patients with Cystic Fibrosis in the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Aliaksei E. Shcherba, Oleg O. Rummo, Sergey V. Golovinskiy – problem statement, article concept; Shohrat Z. Sharipov, Evgeny V. Kotov, Vyacheslav V. Erokhov, Siarhei A. Hryvacheuski, Polina V. Rudenok, Tatiana A. Voitko – collection and provision of data on patients after lung transplantation; Maksim V. Kachuk – manuscript drafting; Ivan I. Pikirenia – editing, study conclusions generation.

Informed consent. The authors obtained signed informed consent from the patient.

Submitted: 19.02.2023

Accepted: 12.06.2023

Contacts: 777pik@gmail.com

Abstract

Purpose. To evaluate the experience of introducing bilateral lung transplantation in the Republic of Belarus in the treatment of patients with cystic fibrosis.

Materials and methods. An analysis of lung transplantation results at the State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology" for the period from 2014 to 2022 was carried out, with the selection of patients who underwent transplantation for cystic fibrosis; a clinical case of lung transplantation in female patient M., 25 years old, was presented.

Results. The first lung transplantation in the Republic of Belarus took place on January 3, 2014 at the State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology". In total, 42 lung transplantations were performed in the Republic of Belarus, of which 38 lung transplantations were performed at the State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and



Hematology" and 4 at the Republican Scientific and Practical Center "Cardiology". As an example, we present a clinical case of lung transplantation in female patient M., 25 years old, who was admitted to the thoracic department with a diagnosis of cystic fibrosis in a state of moderate severity with complaints of dyspnea at rest, intolerance to minimal physical exertion, general weakness, and underweight. On December 1, 2017, bilateral lung allotransplantation was performed. The early postoperative period was uneventful. Post-operative artificial lung ventilation (ALV) lasted 3 hours. In the postoperative period, immunosuppressive, antimicrobial and antifungal therapies, as well as other drugs, were prescribed. By the time of discharge on day 22, the patient covered 470 meters in a 6-minute walk test with a heart rate of up to 70 bpm and SpO₂ of 96–97%. According to the results of the control examination after 8 months, the regular course of the late postoperative period was ascertained. Currently (5 years after transplantation), the patient's weight is 65 kg. The patient leads an active lifestyle, works in her field, and goes in for sports.

Conclusion. Currently, 78 patients with a diagnosis of cystic fibrosis are registered in the Republic of Belarus. According to the indications, these patients are included in the waiting list for lung transplantation. In the Republic of Belarus, patients with cystic fibrosis have access to the method of radical surgical treatment of respiratory organs damage (lung transplantation) in cystic fibrosis with good immediate and long-term results.

Keywords: lung transplantation, cystic fibrosis, waiting list, artificial lung ventilation, immunosuppression

■ ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз – системное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора транспорта электролитов и характеризующееся поражением желез внешней секреции, тяжелыми прогрессирующими нарушениями функции легких. Лечебная тактика при муковисцидозе (МВ) значительно изменилась и оптимизирована в последнее десятилетие, благодаря чему продолжительность жизни пациентов с муковисцидозом увеличивается. Однако основной причиной смерти подавляющего большинства взрослых пациентов с МВ является дыхательная недостаточность [1–3].

МВ является третьим основным показанием к трансплантации легких (ТЛ) после эмфиземы и легочного фиброза, а среди детей и подростков, нуждающихся в трансплантации легких, МВ является основным заболеванием (до 65%) [4]. ТЛ может значительно увеличить выживаемость и улучшить качество жизни, при условии что кандидаты на трансплантацию будут своевременно направлены в центр трансплантации, будут тщательно обследованы и показания будут установлены с учетом целого ряда факторов, так как МВ является полиорганным заболеванием с возможными специфическими осложнениями, характерными для муковисцидоза [3–5]. Эти осложнения могут возникнуть как до, так и после ТЛ, что требует тесного сотрудничества между педиатрами/пульмонологами по муковисцидозу и командой специалистов по трансплантации [5, 6]. Медиана выживаемости пациентов с МВ после трансплантации легких достигает 9 лет, а у тех, кто пережил первый посттрансплантационный год, – 11,7 года [4].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка опыта внедрения в Республике Беларусь билатеральной трансплантации легких при лечении пациентов с муковисцидозом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов трансплантации легких по поводу муковисцидоза у 10 пациентов в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» за период с 2014 по 2022 г. Приводится клинический случай успешного выполнения трансплантации легких у 25-летней пациентки с муковисцидозом.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Отделение торакальной хирургии и трансплантации легких на 20 коек на базе ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» создано в 2012 г. На протяжении 2013 г. шла подготовка к первой трансплантации легких. Сотрудники отделения прошли обучение на базе ведущих в области трансплантации легких клиник мира, таких как Центральный Венский клинический госпиталь (АКН, Вена, Австрия), Университетская клиника Ганновера (МНН, Ганновер, Германия), Черчилль госпиталь (Оксфорд, Великобритания), Rabin Medical Center (Петах-Тиква, Израиль). Отделение и клиника были оснащены всеми необходимыми инструментами, расходными материалами, медицинским оборудованием, была предусмотрена возможность реабилитации в раннем послеоперационном периоде.

Первая трансплантация легких в Республике Беларусь состоялась 3 января 2014 г. в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». Всего в Республике Беларусь было выполнено 42 трансплантации легких, из них 38 трансплантаций легких было выполнено в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» и 4 – в ГУ «РНПЦ «Кардиология». В Беларуси для трансплантации легких используют органы от доноров, смерть которых наступила в результате смерти головного мозга, – так называемые DBD-доноры (Donation after Brain Death) [7].

Общепринятыми показаниями к трансплантации легких при МВ служат следующие данные функции легких:

1. Объем форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1) менее 30% или резкое его снижение, а также (и/или) кислородозависимая дыхательная недостаточность (PaO_2 при дыхании комнатным воздухом в покое менее 55 мм рт. ст.).
2. Гиперкапния ($PaCO_2$ при дыхании комнатным воздухом в покое более 50 мм рт. ст.).
3. Появление признаков легочной гипертензии.
4. Отсутствие колонизации трахеобронхиального дерева эпидемическим штаммом *Burkholderia cepacia* (genomovar III).

Абсолютными противопоказаниями к трансплантации легких являются:

1. Тяжелые некурабельные поражения сердечной (ФВ левого желудочка менее 40%, тяжелая диастолическая дисфункция миокарда, тяжелая клапанная патология, некорректируемая коронарная патология, нестабильные аритмии), сосудистой систем, другие тяжелые сопутствующие заболевания, не поддающиеся трансплантацией. Низкий функциональный статус (4 по ECOG, англ., Восточная кооперативная онкологическая группа, саркопения). Необратимое поражение головного мозга (атоническая кома, смерть мозга).



2. Деменция, психические и поведенческие расстройства, составляющие основу непонимания пациентом характера операции, ее необходимости, рисков, а также прогноза и необходимости пожизненного приема иммуносупрессантов и наблюдения у врача.
3. Наркомания.
4. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя: синдром зависимости, вызванный употреблением алкоголя, кроме ремиссии, деменция, вызванная употреблением алкоголя, корсаковский синдром.
5. СПИД.
6. Неизлеченное злокачественное новообразование.
7. По ряду злокачественных новообразований в стадии I–II, Tis, подлежащих радикальному лечению, в зависимости от локализации принимается индивидуальное решение (например, неинвазивный рак мочевого пузыря, папиллярный рак щитовидной железы, немеланомный рак кожи в ст. I–II и др.).
8. Критические состояния со СПОН, требующие интенсивной и заместительной терапии.
9. Активный туберкулез.

С декабря 2017 г. по май 2021 г. выполнено 10 билатеральных аллотрансплантаций легких пациентам с диагнозом «муковисцидоз», из них 7 реципиентов женского пола и 3 реципиента мужского пола. Возраст пациентов варьировал от 18 до 36 лет. В листе ожидания реципиенты находились от двух недель до трех лет. В послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось. Самый длительный период жизни реципиента после трансплантации легких при муковисцидозе составляет 5 лет и 3 месяца. Данные о реципиентах легких и продолжительности их жизни после трансплантации приведены в таблице.

После трансплантации легких пациенты находятся в специализированной кардиоторакальной реанимации от 3 до 14 дней. Длительность послеоперационного периода в стационаре составила от 14 до 44 дней.

Из 10 реципиентов легких с муковисцидозом в раннем послеоперационном периоде умерла одна пациентка 26 лет, которой были установлены показания к ТЛ

Данные о реципиентах легких с муковисцидозом и продолжительности их жизни после трансплантации

Data on lung recipients with cystic fibrosis and their life expectancy after transplantation

Возраст и пол	Дата трансплантации	Продолжительность жизни после ТЛ (лет)
31, жен.	30.11.2017	5,3
26, жен.	15.09.2018	0,0
29, жен.	03.12.2018	4,2
21, жен.	25.10.2019	3,4
27, жен.	13.11.2019	3,3
27, муж.	23.04.2020	2,9
38, жен.	27.09.2020	2,4
25, муж.	24.12.2020	2,2
31, жен.	15.03.2021	2,0
36, муж.	24.05.2021	1,8

в 2015 г., но в течение трех лет родственники пациентки и сама пациентка отказывались от ТЛ. В июне 2018 г. пациентка в тяжелом состоянии была госпитализирована в отделение реанимации. У нее развились тяжелые осложнения – хроническое легочное сердце (недостаточность трикуспидального клапана с регургитацией 2–3-й степени); вторичная легочная гипертензия (ДЛА систолическое 57 мм рт. ст.); гипертрофия правого желудочка; вторичная двусторонняя полисегментарная пневмония, вызванная *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas fluorescens*, тяжелое течение; двусторонний гидроторакс и ДН 3. Консилиумом принято решение о подключении системы экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). В дальнейшем развились спонтанные разрывы легких с пневмо- и гемотораксами, потребовавшими семи хирургических вмешательств, включая дренирования плевральной полости, торакотомии (геморрагический шок и последующая анемия), трахеостомию и гастростомию. Развились массивный гемолиз и острое почечное повреждение, сепсис, вызванный *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas fluorescens*. Кроме того, диагностированы: полиартрит плечевых, локтевых, лучезапястных, коленных суставов, кардиальная гепатопатия, острая периоперационная сердечно-сосудистая недостаточность, отек легких и ДВС-синдром. На этом фоне после 102 суток пребывания в реанимационном отделении и при наличии соответствующего донора была выполнена билатеральная аллотрансплантация легких. Однако состояние пациентки ухудшалось, прогрессировала печеночная недостаточность (острый ишемический гепатит), СПОН (сердечно-сосудистая, дыхательная, почечно-печеночная, церебральная недостаточность). Через 2 суток развился отек и дислокация головного мозга и констатирована биологическая смерть.

На амбулаторном этапе реципиенты наблюдаются врачами торакального отделения ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии».

После трансплантации легких реципиенты принимают пожизненно иммуносупрессивные лекарственные средства (такролимус, эверолимус, мифортик, метилпреднизолон), а также препараты для лечения муковисцидоза (креон, витамины А, Е, Д, К, кальций Д3, урсоклин), пантопразол, мотилимум, кораксан, антибиотики и противогрибковые препараты) [8–10]. Лечебная физкультура, дыхательная гимнастика – не менее 2 часов 3 раза в сутки [8].

Клинический случай

В качестве примера приводим клинический случай успешной трансплантации легких пациентке М. 25 лет, которая поступила в торакальное отделение в состоянии средней степени тяжести с жалобами на одышку в покое, непереносимость минимальных физических нагрузок, общую слабость, дефицит массы тела. При обследовании: ФЖЕЛ – 30%, ОФВ1 – 18%, pO_2 артериальной крови – 45,4 мм рт. ст., p_aCO_2 – 36,8 мм рт. ст., SpO_2 при дыхании атмосферным воздухом – 63%, тест 6-минутной ходьбы – 70 метров.

Диагноз МВ пациентке установлен в возрасте 2 месяцев на основании клиники – синдром мальабсорбции, изменения со стороны респираторного тракта, а также результатов потового теста – уровень натрия 97,4 ммоль/л, а хлора – 98,7 ммоль/л. Мутация выявлена в возрасте 7 месяцев – гомозигота по делеции F508. По результатам клинико-КТ-рентгенологического, эндоскопического и лабораторного обследования



установлен клинический диагноз: муковисцидоз, смешанная (легочно-кишечная) форма, тяжелое течение – хронический непрерывно рецидивирующий бронхолегочный процесс в виде деформирующего бронхита, бронхоэктазов, выраженного диффузного пневмофиброза, эмфиземы с частыми обострениями (рис. 1, 2), синдромом бронхиальной обструкции с хроническим выделением мультирезистентных возбудителей. Состояние после двусторонней верхней лобэктомии по поводу

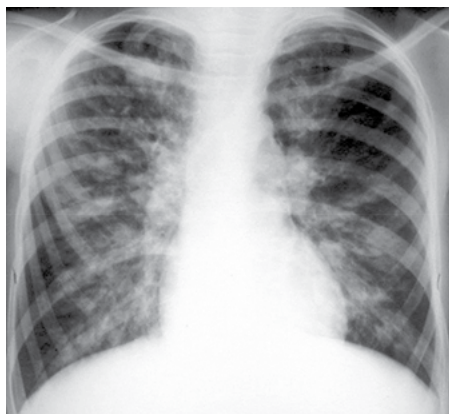


Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки пациентки с муковисцидозом до трансплантации легких (легочный рисунок деформирован по всем полям с выраженным фиброзным компонентом, по всем легочным полям, преимущественно в верхних отделах определяются полостные образования – бронхоэктазы)

Fig. 1. X-ray of the chest organs of a patient with cystic fibrosis before lung transplantation (the lung pattern is deformed in all fields with a pronounced fibrous component, in all lung fields, cavity formations (bronchiectasis) are determined, mainly in the upper sections)



Рис. 2. Компьютерная томография легких пациентки с муковисцидозом до трансплантации легких (в обоих легких множественные бронхоэктазы, единичные заполнены плотным содержимым – вязкий секрет)

Fig. 2. Computed tomography of the lungs of the patient with cystic fibrosis before lung transplantation (both lungs have multiple bronchiectasis, single ones are filled with dense contents – a viscous secret)



Рис. 3. Удаленные легкие у пациентки с муковисцидозом
Fig. 3. Removed lungs from the patient with cystic fibrosis

бронхоэктазов (1998 г.), ДН 2. Хроническая экзокринная панкреатическая недостаточность тяжелой степени, компенсированная приемом ферментных препаратов, и эндокринная недостаточность с формированием сахарного диабета специфического типа, состояние клинико-метаболической компенсации.

Пациентка включена в лист ожидания трансплантации легких в июне 2016 г. В связи с ухудшением состояния с августа 2017 г. находилась на стационарном лечении в торакальном отделении. 1 декабря 2017 г. ей была выполнена билатеральная аллотрансплантация легких. Донору было 18 лет, и он находился на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) двое суток. Время холодовой ишемии было минимальным, так как донор находился в центре трансплантации, и составило 2 часа 45 минут – реперфузия правого легкого и 5 часов 55 минут – реперфузия левого легкого. Общая длительность самой операции билатеральной трансплантации легких составила 10 часов 20 минут. На рис. 3 фотография макропрепарата – удаленных легких реципиентки, а на рис. 4 – внешний вид трансплантированных легких после реперфузии.

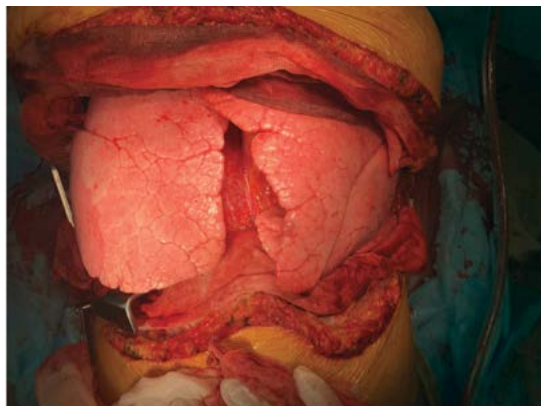


Рис. 4. Трансплантированные легкие после реперфузии
Fig. 4. Transplanted lungs after reperfusion

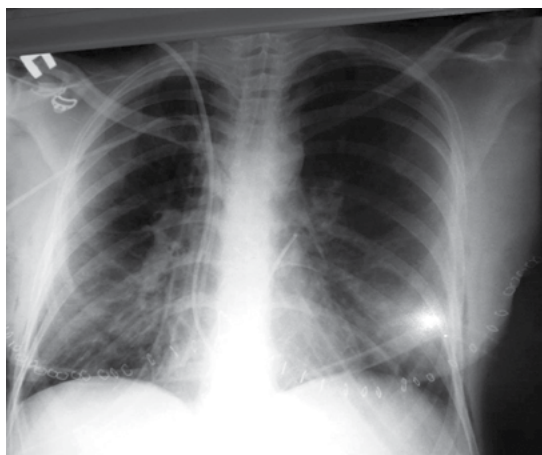


Рис. 5. Рентгенография органов грудной клетки реципиентки через сутки после трансплантации легких (легочные поля без видимых очаговых и инфильтративных теней; слева в проекции язычковых сегментов верхней доли определяется фиброзная тяжистость; корни легких уплотнены, умеренно расширены, слева в нижнем легочном поле – шов; сердце – не расширено; синусы свободны; в проекции грудины швы)

Fig. 5. X-ray of the recipient's chest organs one day after lung transplantation (lung fields without visible focal and infiltrative shadows; on the left in the projection of the lingular segments of the upper lobe, fibrous heaviness is determined; the roots of the lungs are compacted, moderately expanded, with a suture in the left lower lung field; the heart is not expanded; sinuses are free; sutures are visible in the projection of the sternum)

Ранний послеоперационный период клинико-рентгенологически протекал без легочно-плевральных осложнений (рис. 5). ИВЛ после операции продолжалась 3 часа.

В послеоперационном периоде проводилась иммуносупрессивная, противомикробная, противогрибковая терапия, а также пациентка получала препараты, назначаемые при муковисцидозе:

- програф 3,5 мг 2 раза в день, постоянно; концентрация такролимуса в крови поддерживалась на уровне 10–15 нг/мл;
- мифортик 180 мг 2 раза в день, с увеличением по 180 мг еженедельно до достижения стандартной дозы 720 мг 2 раза в день;
- медрол 5 мг (0,1 мг/кг массы тела) утром, постоянно;
- креон 25000 – 16–18 капсул в сутки;
- антибиотикотерапия выполнялась протокольным антибиотиком пиперацillin + тазобактам 4,5 г 2 раза в день;
- витамин А – 10 000 МЕ/сутки, витамин Е – 400 МЕ/сутки, витамин Д – 1000 МЕ/сутки, витамин К – 10 мкг/сутки;
- кальций-Д3 никомед утром;
- урсоклин 250 мг – 7 капс/сутки (2 + 2 + 3);
- пантопразол 20 мг 2 раза в день за 30 минут до еды в течение месяца, затем 20 мг/сутки;
- мотилиум 10 мг 3 раза в день, 10 дней каждого месяца в течение 3 месяцев;

- кораксан 5 мг 2 раза в день, длительно;
- промывание носа физиологическим раствором 2–4 раза в сутки;
- ингаляции колистина 2 млн ЕД 2 раза в сутки в течение 3 месяцев;
- ингаляции амфотерицина В 15 г на 12 мл физиологического раствора, один раз в неделю в течение 12 недель после трансплантации;
- азитромицин (сумамед) по 500 мг 3 раза в неделю, постоянно;
- ингаляции беродуалом 15 кап. на физиологическом растворе, перед ингаляциями колистином и амфотерицином;
- ко-тримоксазол по 480 мг 3 раза в неделю, постоянно;
- валганцикловир 450 мг по 2 таблетки утром, в течение 6 месяцев после операции;
- сорбифер 320 мг 2 раза в день в течение одного месяца;
- соблюдение диеты: стол № 9 (1800 ккал/сутки);
- лечебная физкультура, дыхательная гимнастика – не менее 2 часов 3 раза в сутки.

После трансплантации согласно клиническому протоколу выполнялась транс-бронхиальная биопсия легкого, при которой не выявлено признаков отторжения трансплантата. Реабилитация проводилась на базе торакального отделения совместно с инструктором ЛФК: выполнялись дыхательные упражнения, дозированная физическая нагрузка. К моменту выписки на 22-й день пациентка в тесте 6-минутной ходьбы преодолевала 470 метров с ЧСС до 70 уд/мин и SpO_2 96–97%.

По результатам контрольного КТ-обследования (рис. 6) спустя 8 месяцев было констатировано благоприятное течение отдаленного посттрансплантационного периода.



Рис. 6. Компьютерная томография трансплантированных легких через 8 месяцев после операции (в легких очаговых и инфильтративных изменений не выявлено; трахея, главные, долевые бронхи проходимы; лимфоузлы средостения не увеличены; синусы свободны, видны швы грудины и шовный материал в проекции междолевой плевры слева; средостение не расширено, не смещено)

Fig. 6. Computed tomography of transplanted lungs 8 months after surgery (no focal and infiltrative changes were detected in the lungs; trachea, main, lobar bronchi are passable; mediastinal lymph nodes are not enlarged; sinuses are free, sternum sutures and suture material are visible in the projection of the interlobar pleura on the left; mediastinum is not expanded nor shifted)



Через 5 лет после трансплантации легких вес пациентки составляет 65 кг, она ведет активный образ жизни, работает по специальности и занимается спортом.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в Республике Беларусь зарегистрировано 78 пациентов с диагнозом «муковисцидоз». С учетом оценки показаний и противопоказаний эти пациенты включаются в лист ожидания на трансплантацию легких – единственный метод радикального хирургического лечения поражения органов дыхания при муковисцидозе, позволяющий значительно улучшить качество жизни пациентов с этой крайне тяжелой патологией.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Christie J.D., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2012;31(10):1073–1086.
2. Liou T.G., Adler F.R., Huang D. Use of lung transplantation survival models to refine patient selection in cystic fibrosis. *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;171(9):1053–1059.
3. Braun A.T., Merlo C.A. Cystic fibrosis lung transplantation. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2011;17(6):467–472.
4. Glanville A.R., Estenne M. Indications, patient selection and timing of referral for lung transplantation. *European Respiratory Journal*. 2003;22(5):845–852.
5. Mainz J.G., Hentschel J., Schien C. Sinonasal persistence of *Pseudomonas aeruginosa* after lung transplantation. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2012;11(2):158–161.
6. Gottlieb J., Ballmann M., Von Mallinckrodt C. Lung transplantation in cystic fibrosis – a position paper. *Pneumologie*. 2009;63(8):451–460.
7. De Meester J., Smits J.M.A., Persijn G.G., Haverich A. Listing for lung transplantation: life expectancy and transplant effect, stratified by type of end-stage lung disease, the Eurotransplant experience. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2001;20(5):518–524.
8. Gottlieb J., Mattner F., Weissbrodt H. Impact of graft colonization with gram-negative bacteria after lung transplantation on the development of bronchiolitis obliterans syndrome in recipients with cystic fibrosis. *Respiratory Medicine*. 2009;103(5):743–749.
9. Mainz J.G., Naehrlich L., Schien M. Concordant genotype of upper and lower airways *P aeruginosa* and *S aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax*. 2009;64(6):535–540.
10. Egan T.M., Murray S., Bustami R.T. Development of the new lung allocation system in the United States. *The American Journal of Transplantation*. 2006;6(5):1212–1227.



Цыплаков К.Г.¹, Денисенко В.Л.¹, Гаин Ю.М.²✉, Коваленко А.Э.³, Млявый А.Н.⁴

¹ Витебский областной клинический специализированный центр, Витебск, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

³ Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины, Витебск, Беларусь

⁴ Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро, Витебск, Беларусь

Экспериментальное обоснование применения методов биологической защиты толстокишечного анастомоза, сформированного в условиях лапароскопически ассистированной операции

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Цыплаков К.Г., Денисенко В.Л. – выполнение эксперимента, сбор материалов и анализ, статистическая обработка, написание статьи; Гаин Ю.М. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Коваленко А.Э. – выполнение эксперимента, сбор материалов; Млявый А.Н. – анализ результатов морфологических исследований.

Этическое заявление. Экспериментальное исследование выполнено в соответствии с современными принципами и нормами биоэтики.

Исследование проведено в рамках инициативной темы НИР (номер государственной регистрации 20191550 от 02.07.2019).

Подана: 03.04.2023

Принята: 12.06.2023

Контакты: gain@tut.by

Резюме

Введение. Несмотря на прогрессивное развитие медицинской науки и практики, непрерывное совершенствование хирургической техники и технологий, несостоятельность толстокишечного анастомоза и ее тяжелые последствия по-прежнему остаются значимой проблемой современной колоректальной хирургии. Технические аспекты формирования толстокишечного анастомоза в настоящее время довольно хорошо изучены. Продолжаются исследования, направленные на повышение надежности и безопасности кишечного шва, совершенствование методов его защиты.

Цель. В эксперименте на лабораторных животных в условиях лапароскопически ассистированной операции в сравнительном аспекте оценить эффективность отдельных методов физической и биологической защиты толстокишечного анастомоза при различных вариантах его формирования.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на трех группах животных – одной контрольной и двух основных. В основных группах анастомоз дополнительно укрепляли аппликацией препарата фибринолат и губки тахокомб. В контрольной группе применялся толстокишечный анастомоз без дополнительной защиты. Животных выводили из эксперимента группами по 4 особи на 3-и, 6-е, 9-е сутки. Исследованы клинические и инструментальные данные, гистологическая картина кишечного шва, результаты микробиологической оценки крови и смывов из брюшной полости.



Результаты. При сличении гистологической картины зоны толстокишечного анастомоза в контрольной группе выявлена воспалительная реакция тканей с наличием некробиотических изменений вплоть до мышечной пластинки. Обработка швов фибриностаом и тахокомбом статистически значимо повышает уровень физической и биологической герметичности кишечного анастомоза.

Выводы. Укрытие шва толстой кишки фибриностаом и тахокомбом повышает показатели физической и биологической герметичности анастомоза. В условиях лапароскопической или лапароскопически ассистированной операции на толстой кишке с интракорпоральным формированием низкого колоректального анастомоза для его герметизации предпочтительно использование жидкой формы лекарственного средства фибриноста.

Ключевые слова: фибриновый клей, гемостатическая губка, лапароскопическая хирургия, толстокишечный анастомоз, несостоятельность швов

Tsyplakov K.¹, Denisenko V.¹, Gain Yu.²✉, Kovalenko A.³, Mlyaviy A.⁴

¹ Vitebsk Regional Clinical Specialized Center, Vitebsk, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

³ Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine, Vitebsk, Belarus

⁴ Vitebsk Regional Clinical Pathology Anatomy Bureau, Vitebsk, Belarus

Experimental Substantiation of Biological Protection Methods Applying for Colonic Anastomosis Formed under Conditions of Laparoscopically Assisted Surgery

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Tsyplakov K., Denisenko V. – experiment carrying out, materials collection and analysis, statistical processing, article writing; Gain Yu. – study concept and design, editing; Kovalenko A. – experiment carrying out, materials collection; Mlyaviy A. – analysis of morphological research results.

Ethics statement. The experimental study was carried out in accordance with modern principles and norms of bioethics.

The study was conducted within the framework of the initiative research topic (state registration number 20191550 dated July 02, 2019).

Submitted: 03.04.2023

Accepted: 12.06.2023

Contacts: gain@tut.by

Abstract

Introduction. Despite the progressive development of medical science and practice, and continuous improvement of surgical techniques and technology, colonic anastomosis failure and its severe consequences still remain a significant challenge in modern colorectal surgery. Technical aspects of colonic anastomosis formation are currently quite well studied. Studies are still under way aiming at increasing reliability and safety of the intestinal suture and improving methods of its protection.

Purpose. To evaluate the effectiveness of several methods of physical and biological protection of colonic anastomosis in different variants of its formation in an experiment on laboratory animals under conditions of laparoscopically assisted surgery in a comparative aspect.

Materials and methods. The experiment was carried out on three groups of animals: one control and two main groups. In the main groups, the anastomosis was additionally strengthened by application of fibrinostat and tachocombe sponge. In the control group, a colonic anastomosis without additional protection was used. The animals were withdrawn from the experiment by groups of 4 specimens on the 3rd, 6th, and 9th days. Clinical and instrumental data, histological picture of the intestinal suture, results of blood microbiological assessment and abdominal flushes were studied.

Results. When comparing the histological picture of the colonic anastomosis zone in the control group, an inflammatory tissue reaction with the presence of necrobiotic changes up to the muscle plate was revealed. Fibrinostat and tachocombe treatment of sutures statistically significantly increases the level of physical and biological tightness of intestinal anastomosis.

Conclusions. Covering the colon suture with fibrinostat and tachocombe increases the indicators of physical and biological tightness of the anastomosis. In conditions of laparoscopic or laparoscopically assisted colorectal surgery with intracorporeal formation of a low colorectal anastomosis for its sealing, the use of a liquid form of the drug fibrinostat is preferable.

Keywords: fibrin glue, hemostatic sponge, laparoscopic surgery, colonic anastomosis, suture failure

■ ВВЕДЕНИЕ

Несостоятельность толстокишечного анастомоза и ее тяжелые последствия по-прежнему являются значимой проблемой в хирургии ободочной и прямой кишки. Технические аспекты формирования толстокишечного анастомоза в настоящее время довольно хорошо изучены. Вместе с тем совершенствование хирургической техники (применение прецизионных методик и однорядного шва, лапароскопические и роботические операции, лазерная реканализация и эндоскопическое стентирование опухолей и стриктур в комплексной подготовке кишечника к операции и др.), появление нового шовного материала и методов гемостаза, применение механического шва, пред- и интраоперационная оценка кровообращения анастомозируемых сегментов кишки (висцеральная ангиография, КТ-ангиография, флуоресцентная ICG-лапароскопия) позволили позитивно повлиять на факторы риска возникновения несостоятельности шва толстой кишки и улучшить результаты хирургического лечения пациентов с патологией толстой кишки [1–5]. Несмотря на достигнутые успехи, операции на толстой кишке с наложением анастомоза, выполненные даже в плановом порядке, до настоящего времени сопровождаются клинически значимой частотой несостоятельности швов анастомоза, что составляет 1,5–24% [6, 7]. В условиях ургентной хирургии при наличии других факторов риска и патологически измененной кишечной стенки этот показатель существенно возрастает. Развитие разлитого перитонита в таком случае вынуждает хирургов прибегать к релапаротомии, разобщению анастомоза, формированию проксимальной стомы, что неизбежно ухудшает как непосредственные, так и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов [2, 4, 5]. Летальность при этом может достигать 90% [3].



Отечественными учеными установлено, что биологическая герметичность анастомоза зависит от способа его формирования. Так, было доказано, что наибольшая степень инфицирования брюшины в зоне анастомоза отмечается при двухрядном ручном шве с прошиванием слизистой оболочки, существенно меньше микробная контаминация выражена при однорядном серозно-мышечном шве. Наилучший результат достигается при использовании механического скрепочного шва. Микробная проницаемость кишечного шва становится максимальной ко 2–3-м суткам с момента формирования соустья. В случае наличия достаточного количества микробных тел возникают условия для развития воспалительного процесса в зоне анастомоза, при этом существенно возрастает риск развития его несостоятельности [8].

Выбор метода соединения тканей при наложении толстокишечного анастомоза обусловлен различными факторами. К ним относят локализацию анастомоза, условия выполнения оперативного вмешательства, оснащенность операционной, наличие сшивающих аппаратов, личные предпочтения и опыт хирурга. В зависимости от различных факторов применяют ручной шов в той или иной модификации, компрессионные анастомозы, аппаратный скрепочный шов и их комбинации. У каждого из этих методов есть как преимущества, так и недостатки. Так, например, аппаратный анастомоз незаменим при наложении низких колоректальных анастомозов, когда наложение ручного шва связано с большими техническими сложностями либо вовсе неприменимо. Напротив, есть ситуации, когда наложение анастомоза механическим швом не оправдано, как в случае с закрытием петлевой колостомы из местного доступа [6, 9].

Ручной межищечный анастомоз, сформированный опытным хирургом с применением прецизионной техники, обеспечивает идеальное сопоставление стенок кишки под контролем зрения, при высокой уверенности в надежности гемостаза и физической герметичности шва. Тем не менее, ручной анастомоз требователен к шовному материалу, при этом имеются сведения о более частом возникновении анастомозита, а вместе с ним и нарушения кишечной проходимости вследствие отека тканей в зоне соустья в послеоперационном периоде в сравнении с механическим швом. В отличие от ручного, механический шов обладает высокой степенью инертности тканей кишки к материалу шва, менее требователен к точности сопоставления и однородности тканей, скорость его наложения существенно выше. Также меньшее значение при этом приобретает опыт оперирующего хирурга, хотя навык обращения с технически сложными устройствами, какими являются современные сшивающие аппараты, безусловно, очень важен. Некоторыми авторами отмечено, что наложение анастомоза механическим швом при помощи сшивающего аппарата приводит к значительному ухудшению кровотока в зоне скрепочного шва в сравнении с ручным. Эта особенность не увеличивает частоты несостоятельности механического анастомоза из-за его высокой механической и биологической герметичности, однако влияет на более частое формирование фиброзных сужений таких анастомозов в отдаленном послеоперационном периоде [9]. Достаточно высокая стоимость хирургических сшивающих аппаратов в условиях полного финансирования затрат на лечение за счет бюджета организации обуславливает их менее частое использование в сравнении с ручным швом.

Широкое внедрение лапароскопических колоректальных оперативных вмешательств, сопровождающихся резекцией кишки и наложением анастомоза, внесло

существенные изменения в технику оперативных вмешательств, что привело к более частому применению механического шва как удобного для использования в замкнутом пространстве брюшной полости, более стандартизированного и простого для использования. Хотя по мере накопления хирургического опыта и развития мануальных навыков некоторыми хирургами при этом отдается предпочтение ручному интракорпоральному шву при наложении межкишечных анастомозов [6, 10–12].

Не является секретом то, что межкишечный анастомоз не обладает абсолютной биологической герметичностью. При достаточном количестве микробных тел в зоне анастомоза вне просвета кишки и наличии других факторов риска это может существенным образом увеличить частоту развития несостоятельности кишечного шва. Различными авторами применяются самые разнообразные методы повышения биологической и физической герметичности кишечных анастомозов путем укрытия их пленками на основе цианакрилатов и других полимеров, карбоксицеллюлозой, фибрин-желатиновыми субстанциями, покрытиями на основе коллагена, фибриногена и других биологических субстанций [8, 13].

Высокую клиническую эффективность для повышения биологической герметичности анастомоза продемонстрировала губка тахокомб, что также было подтверждено в эксперименте на животных. При этом отмечена меньшая интенсивность воспалительного и спаечного процессов, а также почти на порядок меньшая микробная контаминация брюшины в зоне кишечного соустья в сравнении с кишечным швом без защиты губкой [14, 15].

В последнее время для использования в этом направлении пристальное внимание обращено на фибриновые клеи [10, 15]. В Республике Беларусь разработаны и разрешены для клинического использования отечественные лекарственные средства на основе фибрина (фибринонат, фибринонат М), которые доступны для широкого применения и имеют приемлемую цену. Эти лекарственные средства имеют высокую биологическую совместимость с тканями тела, относительно просты в применении, эффективность их при наложении анастомоза при выполнении полостных вмешательств довольно хорошо изучена [16, 17]. Вместе с тем применение таких клеевых субстанций в лапароскопической колоректальной хирургии изучено недостаточно.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте на лабораторных животных в условиях лапароскопически ассистированной операции в сравнительном аспекте оценить эффективность отдельных методов физической и биологической защиты толстокишечного анастомоза при различных вариантах его формирования.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная часть исследования проведена на кафедре общей, частной и оперативной хирургии УО «Витебская государственная академия ветеринарной медицины», аутопсия, забор биологических сред, подготовка микропрепаратов и гистологическое исследование выполнены на кафедре анатомии животных названного учреждения образования. В экспериментальной модели принимают участие клинически здоровые взрослые особи кроликов одной из крупных пород, возраст



животных $2,1 \pm 0,34$ года, живой массой тела $4,6 \pm 0,22$ кг. Разделение животных на группы проводили методом случайного распределения в день проведения эксперимента до его начала. До операции, во время вмешательства и в различные сроки послеоперационного периода оценивали массу животного (электронные весы ВЭМ-150-«Масса-К»), сатурацию и частоту сердечных сокращений (при помощи пульсоксиметра, монитора, наркозного аппарата), проводили подсчет частоты дыхательных движений, измерение температуры тела (электронный термометр «Интеграл ТЭ-04»).

Всех лабораторных животных содержали в условиях вивария на стандартном рационе, специальной подготовки кишечника до вмешательства не проводили. Экспериментальное исследование выполнено в соответствии с современными принципами и нормами биоэтики, в том числе в соответствии с «Европейской конвенцией по защите прав позвоночных животных, используемых в эксперименте и для других научных целей» (1986), «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных», Этическим кодексом СММНО (1985), «Всемирной декларацией прав животных», принятой Международной лигой прав животных 23.09.1977 в Лондоне и объявленной 15.10.1978 в штабе ЮНЕСКО в Париже, а также Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, которые используются в научных целях.

Эксперимент проведен на трех группах животных – одной контрольной и двух основных. В контрольной и основных группах наложение толстокишечного анастомоза проводилось одним из двух вариантов кишечного шва: двухрядный ручной шов Альберта – Шмидена и механический триангулярный шов, сформированный линейными сшивающе-режущими аппаратами. В контрольной группе дополнительная защита наложенного анастомоза не применялась. В первой основной группе применялась защита анастомоза путем применения фибринового клея фибриноостат. Во второй основной группе защита анастомоза производилась путем аппликации губки тахокомб на сформированный толстокишечный анастомоз. В каждой из групп было по 12 животных. В зависимости от вида шва формировались подгруппы. Распределение животных по группам отражено в табл. 1.

Таблица 1
Распределение животных по экспериментальным группам и подгруппам
Table 1

Distribution of animals by experimental groups and subgroups

Подгруппа	Контрольная группа (n=12)	Подгруппа	Первая основная группа (n=12)	Подгруппа	Вторая основная группа (n=12)
I (n=6)	Двухрядный ручной шов Альберта – Шмидена без защиты	III (n=6)	Двухрядный ручной шов Альберта – Шмидена с защитой фибриноостатом	V (n=6)	Двухрядный ручной шов Альберта – Шмидена с защитой тахокомбом
II (n=6)	Механический триангулярный шов без защиты	IV (n=6)	Механический триангулярный шов с защитой фибриноостатом	VI (n=6)	Механический триангулярный шов с защитой тахокомбом

В контрольной и основных группах животных оперативное вмешательство проводилось в лапароскопически ассистированном исполнении под изофлюрановым эндотрахеальным наркозом с приподнятым каудальным концом. Во время проведения оперативного вмешательства осуществлялся мониторинг сатурации и частоты сердечных сокращений.

Перед проведением оперативного вмешательства в первой основной группе готовили два компонента фибринового клея. В соответствии с инструкцией по применению получали раствор фибриногена и раствор тромбина, до момента нанесения компоненты препарата содержали в термостате при 37 °С.

Доступ в брюшную полость осуществляли по методике Н.М. Hasson (1971): ниже пупка по средней линии живота, вводили основной 5 мм троакар для оптики, дополнительный 5 мм троакар вводили в левой подреберной области под контролем зрения (рис. 1). Этот порт использовали для введения атравматического зажима. При обзорной лапароскопии оценивали состояние брюшной полости и кишечника. Учитывая особенности анатомии кролика (дистальная часть ободочной кишки имеет малый диаметр и толщину стенки), для наложения механического толстокишечного анастомоза использовали проксимальную часть ободочной кишки, где ее диаметр был не менее 1,5 см. Слепую кишку животных для наложения анастомоза не использовали. Под контролем лапароскопии атравматическим зажимом захватывали стенку ободочной кишки и подводили к передней брюшной стенке. В проекции выбранного участка ободочной кишки (справа от средней линии живота) выполняли мини-лапаротомию, достаточную для выведения петли кишки за пределы брюшной полости. Выведенную петлю кишки и прилегающую брыжейку пересекали, обязательным условием являлось пересечение краевого сосуда, следующего вдоль стенки ободочной кишки (рис. 2).

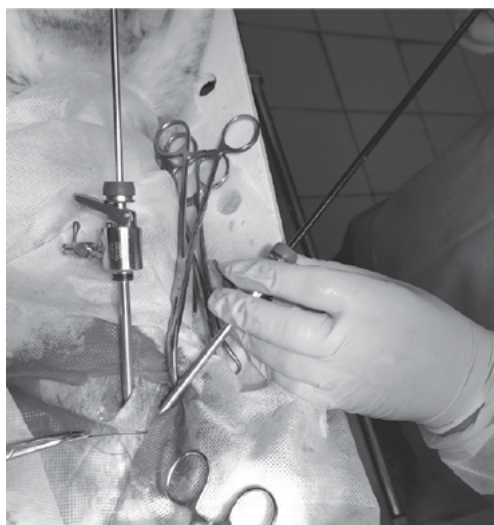


Рис. 1. Обеспечение лапароскопического доступа в брюшную полость лабораторного животного
Fig. 1. Providing laparoscopic access to the abdominal cavity of a laboratory animal



Рис. 2. Сформирован аппаратный толстокишечный анастомоз у лабораторного животного по типу «триангулярного соустья»

Fig. 2. A hardware colon anastomosis was formed in a laboratory animal according to "triangular anastomosis" type

Восстановление непрерывности толстой кишки осуществляли двумя видами шва – ручным и механическим. Ручной толстокишечный анастомоз накладывали непрерывным серозно-мышечно-подслизистым однорядным швом полидиоксановой нитью 5,0 (торговое наименование «ДАР-ВИН») по типу «конец в конец». Механический толстокишечный анастомоз формировали при помощи линейного эндоскопического сшивающе-режущего аппарата по типу «триангулярного соустья». Использован линейный эндоскопический сшивающий аппарат для наложения анастомоза с кассетами для тканей нормальной толщины.

В контрольной группе в обеих подгруппах защита анастомоза не применялась и после наложения анастомоза кишка погружалась в брюшную полость, рана наглухо ушивалась.

В первой основной группе с целью повышения герметичности толстокишечного анастомоза применяли препарат фибринонат. Для этого после введения браншей аппарата в кишку на всю предполагаемую линию скрепочного шва наносили подготовленный фибриновый клей путем одновременного нанесения двух компонентов препарата при помощи прилагаемого коннектора. На этом этапе расходовали половину объема лекарственного средства. После прошивания стенки кишки выжидали в течение 5 минут с целью получения фибринового сгустка на «склеенных» поверхностях и адгезии препарата. После этого поверхности кишки промокали сухой стерильной салфеткой для удаления излишней влаги и равномерно наносили вторую порцию фибринового клея на поверхность анастомоза (рис. 3). После этого кишку погружали в брюшную полость. В подгруппе с ручным толстокишечным анастомозом препарат распределяли по поверхности сформированного анастомоза после его предварительного просушивания марлевым тампоном с целью удаления избытка влаги и мелких сгустков крови, выжидали в течение 5 минут и также погружали кишку в брюшную полость. Раны ушивали.

Во второй основной группе с целью повышения герметичности толстокишечного анастомоза применяли губку тахокомб, которую после удаления следов крови



Рис. 3. Нанесение второй порции лекарственного средства фибринолат на поверхность сформированного толстокишечного анастомоза

Fig. 3. Application of the second portion of the drug fibrinostat to the surface of the formed colon anastomosis

и жидкости с линии анастомоза фиксировали на линию анастомоза таким образом, чтобы поверхность с нанесенными факторами свертывания крови была обращена к кишечному соустью. Предварительно губку нарезают в виде полосок, чтобы избежать избытка препарата. Губку фиксируют таким образом, чтобы она закрывала линию анастомоза и прилегающую серозную оболочку кишки или ее брыжейки не менее чем на 1 см. Губку предварительно смачивали небольшим количеством физиологического раствора. В отдельных случаях, при неполной адгезии, края губки дополнительно фиксировали узловыми швами мононитью 5,0. После фиксации препарата к стенке кишки последнюю погружали в брюшную полость. Рану ушивали.

Ежедневно оценивали общее состояние животного, наличие или отсутствие перистальтики и/или стула, проводили термометрию, измеряли сатурацию, частоту сердечных сокращений (ЧСС), осуществляли контроль массы тела в динамике с использованием электронных весов. Животному обеспечивали покой, питье и питание в достаточном количестве.

В контрольной и основных группах из эксперимента выводили по 4 животных (на 3-и, 6-е, 9-е сутки), по 2 животных из каждой подгруппы. Всего в каждой из групп исследовано 12 животных. В день вывода животного из эксперимента до начала вмешательства проводили взвешивание на электронных весах, оценку сатурации, ЧСС и частоты дыхания (ЧД).

Животному под общим наркозом производилась эвтаназия. Выполняли вскрытие грудной и брюшной полостей животных. Оценивали состояние брюшной полости,



кишечника, наличие или отсутствие экссудата, налетов фибрина, абсцессов, воспалительной инфильтрации, спаечного процесса. Выполняли посев из брюшной полости из зоны анастомоза с количественным определением содержания микрофлоры и брюшины на удалении. Затем производили резекцию участка кишки с анастомозом.

Выполняли пробу на физическую герметичность анастомоза. Под физической герметичностью анастомоза следует понимать способность кишечного шва выдерживать среднефизиологическое внутрипросветное давление, которое в норме составляет 20–30 мм рт. ст. [18, 19]. Оценку механической герметичности проводили методом пневмопрессии. Для этого на один конец кишки накладывали зажим, второй конец присоединяли к аппарату для измерения артериального давления (АД) с герметизацией, кишка помещалась в емкость с водой, в просвет плавно нагнетали воздух, при появлении пузырьков газа из области соустья отмечали давление, при котором оно наступило, – этот показатель регистрировался в качестве уровня физической герметичности анастомоза. Заведомо избыточного давления в просвет кишки не подавали, чтобы не допускать разрыва анастомоза и стенки кишки, что могло исказить гистологическую картину. Макропрепарат осматривали и направляли для гистологического исследования. При этом по всему периметру анастомоза по возможности иссекали до 8 фрагментов соустья, каждый из которых исследовали изолированно. Гистологической оценке подвергали изменения в других органах (сердце, селезенка, печень, почки). При осмотре макропрепарата оценивали целостность анастомоза, наличие или отсутствие воспалительной инфильтрации, абсцессов, налетов фибрина, проверяли проходимость анастомоза. При оценке микропрепаратов особое внимание уделяли наличию признаков острого воспаления и степени их выраженности.

Сравнительному анализу в основных и контрольной группах подвергали частоту сердечных сокращений, сатурацию, температуру тела, показатели физической герметичности анастомоза по результатам пневмопрессии, степень микробной контаминации брюшины, крови в системах воротной и задней полых вен, гистологическую картину кишки в зоне анастомоза.

Количественное определение микроорганизмов в смывах из различных отделов брюшной полости животных проводили методом секторных посевов по G. Gould (1971). Для этого в асептических условиях после вскрытия брюшной полости лабораторного животного делали смывы поочередно из заведомо некомпromетированного отдела брюшной полости (в большинстве случаев из левого поддиафрагмального пространства) и из зоны толстокишечного анастомоза. В результате исследования определяли количество колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл смыва.

Оценку степени выраженности спаечного процесса в брюшной полости проводили с целью дополнительной оценки воспалительного процесса по модифицированной шкале О.И. Блинникова (1993): 0 степень – отсутствие сращений, I степень – единичные рыхлые сращения в зоне толстокишечного анастомоза, II – плотные, трудноотделяемые сращения в зоне толстокишечного анастомоза, III – трудноотделяемые плотные сращения в зоне толстокишечного анастомоза и в соседних анатомических областях, IV – массивные сращения в различных отделах в брюшной полости.

С целью статистической обработки полученных результатов применяли сравнение медианы, межквартильные диапазоны. С целью определения достоверности

различий в группах применяли непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Различия в сравниваемых группах показателей считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все оперативные вмешательства у лабораторных животных завершились успешным формированием толстокишечного анастомоза. Лабораторные животные хорошо перенесли оперативное вмешательство в условиях пневмоперитонеума и общей анестезии. До момента проведения эвтаназии признаков нарушения поведения и сознания не было. Рвоты, вздутия живота, локальной болезненности или мышечного дефанса у животных основных групп не было. Отмечался хороший аппетит, перистальтика, ежедневный самостоятельный стул.

Смывы из брюшной полости у лабораторных животных контрольной и основных групп в день начала эксперимента роста патогенной и условно-патогенной микрофлоры не выявили.

Гистологическому исследованию подвергали ткани из зоны толстокишечного анастомоза. Ткань кишки для подготовки микропрепаратов забиралась лезвием скальпеля вдоль скрепочного шва с избеганием попадания металлических элементов в исследуемый материал.

У животных первой основной группы (для защиты анастомоза применялся препарат фибриностаг) со стороны анастомоза были выявлены изменения, наиболее выраженные на 3-и и 6-е сутки (рис. 4, 5).

У животных второй основной группы (где для защиты анастомоза, сформированного механическим швом, применялся препарат тахокомб) макроскопически

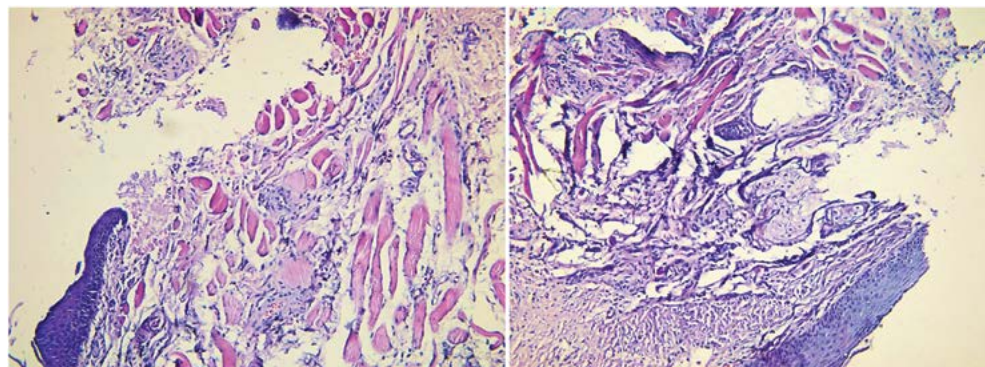


Рис. 4. Область шва при аппаратном анастомозе толстой кишки с защитой фибриностагом на 3-и сутки после операции. Слизистая покрыта многослойным плоским эпителием с участком изъязвления; собственная пластинка слизистой оболочки инфильтрирована лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофилами, нейтрофилами. В мышечной оболочке имеются очаговые лимфоплазматические инфильтраты. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 250$
Fig. 4. Suture area during hardware colon anastomosis with fibrinostat protection on the 3rd day after surgery. The mucosa is covered with a multilayered squamous epithelium with a site of ulceration; the own plate of the mucous membrane is infiltrated by lymphocytes, plasma cells, eosinophils, neutrophils. There are focal lympho-plasmocytic infiltrates in the muscle membrane. Staining with hematoxylin-eosin. Magnification $\times 250$

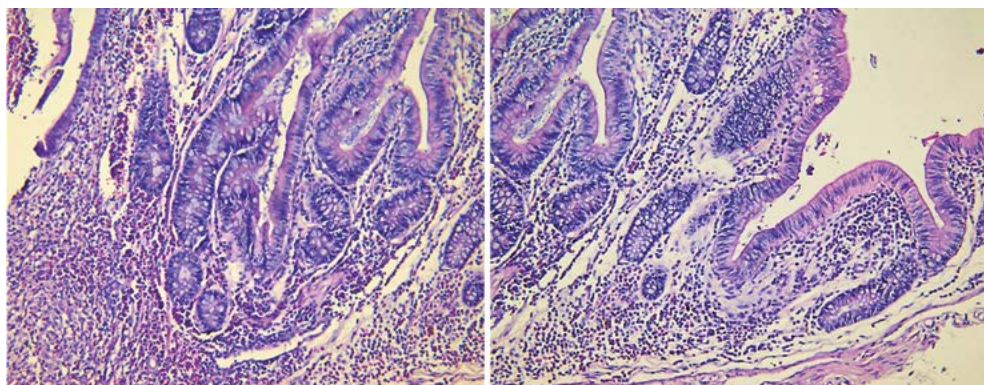


Рис. 5. Область, прилегающая к механическому шву в аппаратном анастомозе толстой кишки с защитой фибриностадом, на 6-е сутки после операции. Слизистая выстлана цилиндрическим эпителием. В ней отмечаются отек, выраженная воспалительная инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофилами и нейтрофильными лейкоцитами. В подслизистом слое – очаговые кровоизлияния, отек, воспалительная инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофилами и нейтрофильными лейкоцитами. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 250$

Fig. 5. Area adjacent to the mechanical suture in the hardware anastomosis of the colon, protected by fibrinostat on the 6th day after surgery. The mucosa is lined with a cylindrical epithelium. It shows edema, pronounced inflammatory infiltration by lymphocytes, plasma cells, eosinophils and neutrophil leukocytes. In the submucosal layer – focal hemorrhages, edema, inflammatory infiltration by lymphocytes, plasma cells, eosinophils and neutrophil leukocytes. Staining with hematoxylin-eosin. Magnification $\times 250$



Рис. 6. Толстокишечный анастомоз кролика на 6-е сутки после начала эксперимента. Губка хорошо фиксирована к стенке толстой кишки

Fig. 6. Colon anastomosis of a rabbit on the 6th day after the start of the experiment. The sponge is well fixed to the wall of the colon

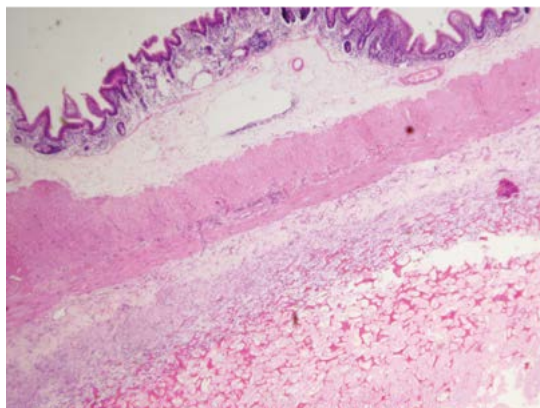


Рис. 7. Гистологические изменения в области, прилегающей к механическому шву в аппаратном анастомозе толстой кишки с защитой тахокомбом, на 6-е сутки после начала эксперимента. В подслизистом слое умеренно выраженный отек и полнокровие сосудов. Со стороны серозной оболочки рыхлая соединительная ткань, прилежащая к гемостатической губке, с умеренной инфильтрацией лимфоцитами и плазмócитами, примесью эозинофильных гранулоцитов и наличием мелких новообразованных сосудов капиллярного типа. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 150$

Fig. 7. Histological changes in the area adjacent to the mechanical suture in the hardware colon anastomosis with tachocomb protection on the 6th day after the start of the experiment. There is moderate swelling and fullness of blood vessels in the submucosal layer. On the part of the serous membrane, loose connective tissue adjacent to the hemostatic sponge, with moderate infiltration by lymphocytes and plasmocytes, an admixture of eosinophilic granulocytes and the presence of small newly formed capillary vessels. Staining with hematoxylin-eosin. Magnification $\times 150$

признаков острого воспаления и нарушения проходимости в зоне анастомоза на 3-и, 6-е и 9-е сутки не выявлено (рис. 6). При гистологическом исследовании отмечалась хорошая фиксация губки к стенке кишки, минимальная воспалительная реакция тканей с наличием неоангиогенеза в зоне губки (рис. 7). Во всех наблюдениях применение фибринового клея и гемостатической губки избавляло зону соустья от прочных сращений с близлежащими органами (сальником, петлями кишечника).

В контрольной группе (ручной и механический шов без защиты) животные выводились из эксперимента также группами по четыре особи на 3-и, 6-е и 9-е сутки. До момента проведения эвтаназии признаков нарушения поведения и сознания у большинства животных не было. Рвоты, вздутия живота, локальной болезненности или дефанса не отмечалось. Отмечался хороший аппетит, перистальтика, ежедневный самостоятельный стул.

Один кролик контрольной группы на третьи сутки после операции с применением ручного шва (в день вывода из эксперимента) был вялым, плохо ел, имел повышенную до $41,8^{\circ}\text{C}$ температуру, частота его сердечных сокращений достигала 188 в минуту, перистальтика была вялой. При пальпации живота животное проявляло беспокойство. Во время аутопсии в брюшной полости находилось умеренное количество мутного серозного экссудата в области анастомоза и бокового канала. Эти изменения макроскопически соответствовали местному серозно-фибринозному перитониту. Кишка в зоне анастомоза гиперемирована, утолщена с наложением фибрина. К зоне соустья припаяна петля тонкой кишки, при отделении которой

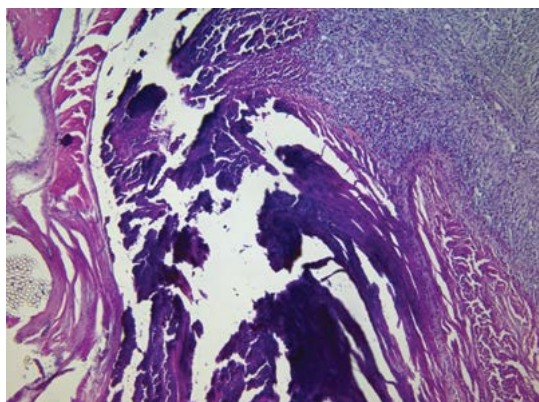


Рис. 8. Область толстокишечного анастомоза без защиты с признаками несостоятельности на 3-и сутки. В области шовного материала определяется обширный некроз и выраженная воспалительная инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами, лимфоцитами, эозинофилами, плазматическими клетками. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 125$
Fig. 8. Area of colonic anastomosis without protection with signs of insolvency on the 3rd day. Extensive necrosis and pronounced inflammatory infiltration by neutrophilic leukocytes, lymphocytes, eosinophils, plasma cells are detected in the suture area. Staining with hematoxylin-eosin. Magnification $\times 125$

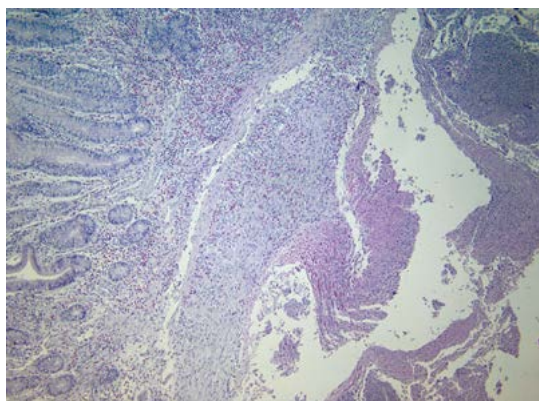


Рис. 9. Область аппаратного толстокишечного анастомоза без защиты и признаков несостоятельности на 6-е сутки. В слизистой отмечается отек, выраженная воспалительная инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофилами и нейтрофильными лейкоцитами; в подслизистой – очаговые кровоизлияния, отек, воспалительная инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофилами и нейтрофильными лейкоцитами; очаги некроза мышечной пластинки. В мышечном слое – воспалительная инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами, лимфоцитами, эозинофилами, плазматическими клетками. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 125$
Fig. 9. Area of hardware colonic anastomosis without protection and signs of insolvency on the 6th day. In the mucosa there is edema, pronounced inflammatory infiltration by lymphocytes, plasma cells, eosinophils and neutrophil leukocytes, in the submucosa – focal hemorrhages, edema, inflammatory infiltration by lymphocytes, plasma cells, eosinophils and neutrophil leukocytes; foci of necrosis of the muscle plate. In the muscle layer – inflammatory infiltration by neutrophilic leukocytes, lymphocytes, eosinophils, plasma cells. Staining with hematoxylin-eosin. Magnification $\times 125$

обнажилась зона несостоятельности шва толстой кишки в виде точечного дефекта до 1 мм в диаметре. При исследовании смывов из брюшной полости получен рост *E. coli* (5×10^6 КОЕ/мл). Учитывая клиническую картину несостоятельности анастомоза, также проведены посевы крови на стерильность из воротной и задней полой вен животного. Посев крови из задней полой вены роста микрофлоры не выявил. В крови из воротной вены отмечен рост *Kl. pneumoniae*. При оценке физической герметичности методом пневмопрессии пузырьки воздуха появились уже при давлении 8 мм рт. ст. Гистологически в зоне несостоятельности шва в толстой кишке определялись обширный некроз и выраженная воспалительная инфильтрация стенки нейтрофильными лейкоцитами, лимфоцитами, эозинофилами, плазматическими клетками (рис. 8).

В контрольной группе животных при формировании соустьев механическим швом даже без применения средств биологической защиты у всех остальных животных случаев несостоятельности соустьев зарегистрировано не было. Гистологически у них отмечалось более позднее разрешение воспалительных изменений тканей в зоне механического шва по сравнению с основными группами вплоть до некробиотических изменений слизистой до мышечной пластинки (рис. 9). На 3-и сутки у всех животных контрольной группы с брюшины в области соустья, после отделения припаянных органов, высевались микроорганизмы (*E. coli* в концентрации $3,0 \times 10^3$ – $5,0 \times 10^3$ КОЕ/мл).

Основные показатели лабораторных животных в начале и по окончании эксперимента, а также статистические данные отражены в табл. 2.

Данные об инфицировании брюшной полости и степени выраженности в ней спаечного процесса в день вывода животных контрольной и основных групп отражены в табл. 3.

При этом отмечены достоверно менее выраженные признаки системного воспалительного ответа (по характеру температурной реакции) и более высокий уровень физической герметичности (по данным пневмопрессии) у животных при использовании толстокишечных анастомозов с защитой фибриноостатом по сравнению с животными контрольной группы ($p < 0,05$). Значимо хуже, чем у животных с защитой кишечного шва тахокомбом, были показатели частоты пульса, температуры и результаты пневмопрессии животных контрольной серии ($p < 0,05$). Показатели лабораторных животных в день выведения их из эксперимента при использовании фибриностата и тахокомба статистически между собой не различались ($p > 0,05$).

Степень микробной контаминации брюшной полости была в большей мере выражена у животных контрольной группы, у которых защита анастомоза не применялась, что свидетельствует о более низком уровне у них биологической герметичности кишечного шва. Наихудший показатель отмечен у лабораторного животного с признаками несостоятельности анастомоза, сформированного ручным швом Альберта – Шмидена, у этого же животного диагностированы признаки сепсиса (с наличием бактериемии).

Оценка выраженности спаечного процесса в брюшной полости показала, что применение механического шва с защитой фибриноостатом и тахокомбом достоверно уменьшает выраженность спаечного процесса как в сравнении с механическим швом без защиты ($p = 0,03508$, $z = 2,1074$), так и в сравнении с ручным швом без защиты ($p = 0,00951$, $z = 2,5932$), что косвенно подтверждает более выраженную биологическую герметичность кишечных швов по сравнению с группой контроля (без защиты).



Таблица 2
Сравнение базовых показателей лабораторных животных в день проведения эксперимента и по окончании эксперимента (Me; Q_{25%}–Q_{75%})
Table 2
Comparison of basic indicators of laboratory animals on the day of the experiment and at the end of the experiment (Me; Q_{25%}–Q_{75%})

Изменения	Группы			Z	P
	1. Шов без защиты	2. Шов с защитой фибриностагом	3. Шов с защитой тахокомбом		
ЧСС до начала эксперимента, в мин.	137,0; 128,5–146,0	142,5; 135,5–149	134,5; 126,5–140	Z1–2=1,065603; Z1–3=0,716860; Z2–3=1,782464;	P1–2=0,859809; P1–3=1,000000; P2–3=0,224021
ЧСС в день выведения из эксперимента, в мин.	153,0; 147,0–156,5	142,5; 138,5–150	145; 136–154,5	Z1–2=2,014959; Z1–3=1,821213; Z2–3=0,193746	P1–2=0,131727; P1–3=0,205723; P2–3=1,000000
ЧД до начала эксперимента, в мин.	30,0; 26,0–35,0	31; 27–36,5	34,5; 32–41	Z1–2=0,629675; Z1–3=1,927773; Z2–3=1,298099	P1–2=1,000000; P1–3=0,161650; P2–3=0,582760
ЧД в день выведения из эксперимента, в мин.	39,0; 36,0–45,0	40; 36–46	34,5; 31,5–42,5	Z1–2=0,280932; Z1–3=1,036541; Z2–3=1,317473	P1–2=1,000000; P1–3=0,899849; P2–3=0,563040
SpO ₂ до начала эксперимента, %	99,0; 99,0–99,0	99; 99–99	99; 99–99	Z1–2=0,658737; Z1–3=0,968730; Z2–3=0,309994	P1–2=1,000000; P1–3=0,998039; P2–3=1,000000
SpO ₂ в день выведения из эксперимента, %	99,0; 98,5–99,0	99; 99–99	99; 99–99	Z1–2=1,307786; Z1–3=1,307786; Z2–3=0,000000	P1–2=0,572838; P1–3=0,572838; P2–3=1,000000
Температура тела до начала эксперимента, °C	38,8; 38,45–39,1	38,75; 38,6–39,15	39,05; 38,75–39,2	Z1–2=0,339056; Z1–3=1,462783; Z2–3=1,123727	P1–2=1,000000; P1–3=0,430580; P2–3=0,783386
Температура в день выведения из эксперимента, °C	39,85; 39,1–40,7	39,15; 38,7–39,55	39,05; 38,65–39,55	Z1–2=2,160269; Z1–3=2,576823; Z2–3=0,416554	P1–2=0,092256; P1–3=0,029914; P2–3=1,000000
Результат пневмомпрессии, мм рт. ст.	167,0; 139,0–176,5	208; 191,5–233,5	210; 200–239	Z1–2=3,448680; Z1–3=4,020231; Z2–3=0,571551	P1–2=0,001690; P1–3=0,000174; P2–3=1,000000

Таблица 3
Показатели микробной обсемененности брюшной полости и спаечного процесса у лабораторных животных
Table 3
Indicators of microbial contamination of the abdominal cavity and the adhesive process in laboratory animals

День эксперимента	Двухрядный ручной шов Альберта – Шмидена без защиты			Механический триангулярный шов без защиты			Двухрядный ручной шов Альберта – Шмидена с защитой фибриностадом			Механический триангулярный шов с защитой фибриностадом			Двухрядный ручной шов Альберта – Шмидена с защитой тахокомбом			Механический триангулярный шов с защитой тахокомбом		
	Микробное число в зоне анастомоза (КОЕ/мл)	Микробное число вне анастомоза (КОЕ/мл)	Степень выраженности спаечного процесса	Микробное число в зоне анастомоза (КОЕ/мл)	Микробное число вне анастомоза (КОЕ/мл)	Степень выраженности спаечного процесса	Микробное число в зоне анастомоза (КОЕ/мл)	Микробное число вне анастомоза (КОЕ/мл)	Степень выраженности спаечного процесса	Микробное число в зоне анастомоза (КОЕ/мл)	Микробное число вне анастомоза (КОЕ/мл)	Степень выраженности спаечного процесса	Микробное число в зоне анастомоза (КОЕ/мл)	Микробное число вне анастомоза (КОЕ/мл)	Степень выраженности спаечного процесса	Микробное число в зоне анастомоза (КОЕ/мл)	Микробное число вне анастомоза (КОЕ/мл)	Степень выраженности спаечного процесса
3	5×10 ³	0	3	3×10 ³	0	3	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	5×10 ⁶	3×10 ³	3	<10 ³	0	1	<10 ³	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
6	3×10 ³	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0
	0	0	1	<10 ³	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0	1
	<10 ³	0	3	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0

Таким образом, защита швов толстокишечного соустья фибриностадом и тахокомбом позволяет существенно повысить показатели физической герметичности анастомоза при выведении из эксперимента и надежность шва по результатам пневмопрессии и изучения микробной инвазии брюшины в послеоперационном периоде. Более благоприятные результаты отмечены при применении механического шва с защитой фибриностадом и тахокомбом. Вместе с тем следует отметить, что применение губки тахокомб менее удобно из-за необходимости дополнительного ее моделирования или укрепления швами в случаях недостаточной фиксации во время операции. В отдельных клинических ситуациях, как, например, в случае формирования низкого колоректального анастомоза, применение и адекватная фиксация губки могут оказаться невыполнимыми или даже нанести вред созданному соустью. Эти сложности усугубляются в условиях лапароскопической операции. Таких недостатков лишено лекарственное средство фибриностад, которое не требует специальных приемов для нанесения и фиксации и может быть использовано в любых клинических ситуациях с равным успехом.

■ **ВЫВОДЫ**

1. С целью повышения надежности толстокишечных анастомозов, формируемых в условиях открытых и лапароскопических операций, зона кишечного шва должна укрываться защитными биологическими тканеадаптирующими субстанциями.



2. В эксперименте доказаны хорошие защитные свойства гемостатической губки тахокомб и отечественного фибринового клея фибринолат, достоверно повышающих физическую и биологическую герметичность швов толстокишечного соустья в послеоперационном периоде.
3. Использование биологических средств защиты толстокишечного анастомоза целесообразно после формирования анастомоза с использованием механического (аппаратного) шва, это позволяет максимально снизить интенсивность и сократить продолжительность микробной контаминации брюшной полости через зону анастомоза, а также уменьшить выраженность спаечного процесса в зоне операции. Наихудшие показатели отмечены у лабораторных животных при использовании на толстой кишке ручного двухрядного шва Альберта – Шмидена.
4. В условиях лапароскопической или лапароскопически ассистированной операции на толстой кишке с интракорпоральным формированием низкого колоректального анастомоза для его герметизации предпочтительно использование жидкой формы лекарственного средства фибринолат, которое не требует специальных приемов для нанесения и фиксации, может быть использовано в любых клинических ситуациях с одинаковым успехом.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tutone S., Hill A.G. Anastomotic Leak After Colonic Resection. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(1):9–13. doi: 10.1097/DCR.0000000000001269
2. Awad S., Abd El-Rahman A.I., Abbas A., Althobaiti W., Alfaram Sh., Alghamdi S., Alharthi S., Alsaba Kh., Ghedan S., Alharthi R., Asiri M., Alzahrani A., Alotaibi N., Shoma A., Abou Sheishaa M.S. The assessment of perioperative risk factors of anastomotic leakage after intestinal surgeries; a prospective study. *BMC Surg*. 2021;21(29):1–9. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12893-020-01044-8>
3. Melnik V.E., Poyda A.I. Diagnostics, treatment and prevention of complications associated with the formation of anastomoses in the colon. *Khirurgiya*. 2003;8:69–74. (in Russian)
4. Gaydarov S.G., Mamedli Z.Z., Lebedko M.S., Selchuk V.Yu., Tataev I.Sh. Colorectal anastomosis in rectal cancer surgery: methods of anastomotic leakage prevention. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya*. 2021;11(2):36–43. doi: 10.17650/2686-9594-2021-11-2-36-43. (in Russian)
5. Zarnescu E.C., Zarnescu N.O., Costea R. Updates of Risk Factors for Anastomotic Leakage after Colorectal Surgery. *Diagnostics*. 2021;11:2382. Available at: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122382>
6. Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Kolesnikov E.N., Kharagezov D.A., Kolesnikov V.E., Kozhushko M.A. Stapling interintestinal anastomosis in colorectal cancer: short-term results. *Koloproktologia*. 2016;1(55):48–53. (in Russian)
7. Akhmetzyanov F.Sh., Egorov V.I., Valeev A.I., Bukhalova V.A. Management of colorectal anastomotic leak: is it possible to save anastomosis? *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2018;17(1):92–98. Available at: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-1-92-98>. (in Russian)
8. Shott A.V., Zaporozhets A.A., Kipel' V.S. *Fundamentals of the theory and practice of intestinal suture: a collection of scientific works*. Minsk.: MGMI, 1994. (in Russian)
9. Achkasov S.I., Kalashnikova I.A., Starodubov V.I., Shelygin Yu.A. *Intestinal stoma. A guide for physicians*. M.: GEOTAR-Media, 2021. (in Russian)
10. Huh J.W., Kim H.R., Kim Y.J. Anastomotic leakage after laparoscopic resection of rectal cancer: The impact of fibrin glue. *The American Journal of Surgery*. 2010;199(4):435–441. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.01.018>
11. Chernikovskiy I.L., Melnikov P.V., Savanovich N.V., Gavrilukov A.V., Chernikov D.A., Markushin L.I. Intracorporeal anastomosis in laparoscopic right hemicolectomy: a review of evidence and a single-center experience. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2019;8(2):65–69. Available at: <https://doi.org/10.17116/hirurgia201908265>. (in Russian)
12. Puchkov K.V., Rodichenko D.S. *Manual suture in endoscopic surgery*. M.: Medpraktika-M, 2004. (in Russian)
13. Kaminsky I.V. Ten years of experience of the using intestine sutures on different level gastro-intestine tract. *Consilium Medicum*. 2017;19(7.2 Surgery):45–50. doi: 10.26442/2075-1753_19.7.2.45-50. (in Russian)
14. Salmin R.M., Prokopchik N.I., Zhuk I.G., Gayduk A.V., Goretskaya M.V., Pavlyukovets A.Yu., Zhmakin A.I. Efficacy estimation of the colon anastomosis zone strengthening with the sponge "TachoComb". *Novosti Khirurgii*. 2012;20(3):3–8. (in Russian)
15. Franco I., Bashankaev B.N., Yunusov B.T., Aliev V.A., Shavgulidze K.B., Loria I.Zh., Grigorieva O.A. Experience of application of TachoSil in laparoscopic surgeries. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2017;23(6):19–24. Available at: <https://doi.org/10.17116/endoskop201723619-24>. (in Russian)
16. Gain Yu., Nitkin D., Bordakov V., Doronin M., Shakhrai S., Bordakov P., Gain M., Karpenko F., Rasiuk T. *The use of the domestic drug "Fibrinostat" in surgery*. Minsk: BelMAPO, 2018. (in Russian)
17. Gain Yu., Nitkin D., Bordakov V., Doronin M., Shakhrai S., Bordakov P., Gain M., Karpenko F., Rasiuk T. *Domestic drug "Fibrinostat M"*. Minsk: BelMAPO, 2018. (in Russian)
18. Kolesnikov L.L. *Human sphincter apparatus*. SPb.: SpetsLit, 2000. (in Russian)
19. Medvedeva L.V., Alekseenko N.B., Makarova P.B. Comparative evaluation of mechanical strength of single-row and double-row sutures of internal hollow organs in experiment. *Vestnik Altayskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. Veterinarnaya meditsina*. 2015;5(127):118–122. (in Russian)



Галицкая Ю.И.¹✉, Дундаров З.А.², Евсеенко Д.А.², Адамович Д.М.²

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

² Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Анализ возможностей и перспектив метода липофилинга у пациентов с атрофическими рубцовыми изменениями кожи: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Дундаров З.А., Галицкая Ю.И., Евсеенко Д.А.; сбор материала, редактирование и обсуждение данных – Галицкая Ю.И., Дундаров З.А., Евсеенко Д.А., Адамович Д.М.; проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации – Дундаров З.А., Евсеенко Д.А., Галицкая Ю.И.

Подана: 11.04.2023

Принята: 12.06.2023

Контакты: yuliyagalitskaya@mail.ru

Резюме

В статье освещены современные научные данные, посвященные анализу методики трансплантации аутологичной жировой ткани. Освещена морфологическая и биохимическая характеристика патологически измененной ткани до выполнения оперативного вмешательства с целью контурной коррекции рубцовой деформации. Собраны современные научные классификации рубцовых изменений кожных покровов. Проведен анализ показаний к применению метода липофилинга. Указаны перспективы использования комбинации лекарственных средств, характеризующихся антиоксидантной активностью. Обозначена возможность биохимической и морфологической оценки локального состояния антиоксидантного статуса реципиентной зоны после классической контурной коррекции в комбинации с использованием антиоксидантов с целью улучшения результатов реабилитации пациентов с рубцовыми деформациями атрофического характера различной этиологии.

Ключевые слова: атрофические рубцовые изменения кожи, липофилинг, лабораторная и морфологическая диагностика, антиоксидантный статус



Yuliya I. Galitskaya¹✉, Zalimkhan A. Dundarov², Dmitry A. Evseenko²,
Dmitry M. Adamovich²

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

² Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Analysis of Opportunities and Prospects of Lipofilling Method in Patients with Atrophic Skin Scarring: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design – Zalimkhan A. Dundarov, Yuliya I. Galitskaya, Dmitry A. Evseenko; material collection, editing and data discussion – Yuliya I. Galitskaya, Zalimkhan A. Dundarov, Dmitry A. Evseenko, Dmitry M. Adamovich; critical content review, manuscript approval for publication – Zalimkhan A. Dundarov, Dmitry A. Evseenko, Yuliya I. Galitskaya.

Submitted: 11.04.2023

Accepted: 12.06.2023

Contacts: yuliyagalitskaya@mail.ru

Abstract

The article covers modern scientific data devoted to the analysis of the technique of autologous adipose tissue transplantation. Morphological and biochemical characteristics of the pathologically changed tissue before surgical intervention for scar deformity contouring are highlighted. Modern scientific classifications of cutaneous scar changes have been collected. The analysis of indications for lipofilling method application was carried out. Prospects of using combinations of drugs characterized by antioxidant activity are indicated. The possibility of biochemical and morphological evaluation of local state of antioxidant status of the recipient area after classical contour correction in combination with antioxidants to improve rehabilitation results of patients with atrophic scar deformities of various etiologies is outlined.

Keywords: atrophic skin scarring, lipofilling, laboratory and morphological diagnosis, antioxidant status

■ ВВЕДЕНИЕ

Современные литературные источники свидетельствуют о неуклонном формировании рубцовых изменений кожи различной этиологии более чем у 100 млн пациентов ежегодно [1]. Известно, что около 4,6–16,0% повреждений кожи заживают с формированием патологических рубцов [2].

Эстетика внешнего вида участка тела с рубцовой деформацией оказывает существенное влияние на социально-медицинскую адаптацию в обществе и качество жизни пациента [3]. Рубцовые изменения оказывают огромное физиологическое, психологическое, социальное воздействие на пациентов, их окружение. Возникновение рубцовых изменений в большинстве случаев влечет за собой развитие нервно-психических расстройств, вплоть до случаев тяжелой депрессии, временной

и стойкой нетрудоспособности, иных негативных факторов, сказывающихся на благополучии пациентов [4]. Исходя из этого, профилактические мероприятия, направленные на предупреждение развития патологических рубцов кожи, представляют собой важную медико-социальную проблему [5].

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести анализ возможностей и перспектив метода липофилинга у пациентов с атрофическими рубцовыми изменениями кожи по имеющимся литературным данным.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящее время единой классификации, включающей в себя многофакторность рубцовых изменений, нет. Известно более 15 вариантов классификаций. Ряд различных авторов в той или иной степени придерживаются субъективных клинических критериев оценки [6].

Предложено несколько классификаций рубцовых изменений, которые подробно описывают Н.Е. Мантурова и соавторы [7].

По срокам существования (Павлов М.Н., 1970 г.):

- молодые;
- старые.

По признакам формирования ткани (Schutz L., 1984 г.):

- нормотрофический;
- гипертрофический, или келоидный.

По структуре (Куприн П.Е., 1998 г.):

- атрофический;
- нормотрофический;
- гипертрофический;
- келоидный.

По клиническим характеристикам (Белоусов А.Е., 2005 г.):

- форма;
- морфология;
- локализация.

Выделяют 4 стадии созревания рубцовой ткани, определяющие прочность и внешние характеристики рубца [8]:

1. Послеоперационное воспаление (1–10-е сутки).
2. Активный фибринолиз и образование непрочного рубца (10–30-е сутки).
3. Образование прочного рубца (30–90-е сутки).
4. Окончательное моделирование (4–12 месяцев), которое может завершиться образованием атрофического, гипертрофического либо келоидного рубцов.

Достоверно известно, что на этапах пролиферации при заживлении ран отмечается рост соединительной, эндотелиальной и эпителиальной ткани, при этом макрофагальная система, являясь источником цитокинов, оказывает стимулирующее действие на фибробласты, кератиноциты и эндотелиальные клетки. Таким образом, интенсивность воспаления в раневом дефекте, его длительность определяют физические характеристики рубцовой ткани: ее структуру, плотность, болезненность, размеры и т. д. [9, 10].



В фазу пролиферации отмечается неоангиогенез, а количество коллагена пропорционально связано с прочностью рубцовых изменений [11]. При снижении активности данных процессов происходит нарушение миграции фибробластов и, как следствие, отсутствие заживления раны [12].

Формирование рубцовой ткани представляет собой физиологический ответ на повреждение кожных покровов и слизистых оболочек. Дисбаланс между разрушением и синтезом внеклеточного матрикса может привести к чрезмерному рубцеванию и образованию как келоидных, так и гипертрофических рубцов [13, 14]. В фазу реорганизации и эпителизации наблюдается равновесие между процессами разрушения временного матрикса и синтеза коллагена. Гистологически зрелая рубцовая ткань представлена плотными пучками коллагена, которая содержит небольшое количество кровеносных сосудов и клеток в сравнении с интактными тканями [15, 16].

Исходом раневого процесса является формирование рубцовой ткани с минимальными проявлениями фиброза, появлением нормотрофического рубца [17, 18]. Считается, что патологический рубец является фибропролиферативным состоянием кожи и возникает при длительном воспалительном процессе на любом из этапов заживления раневых дефектов, что в свою очередь приводит к увеличению количества фибробластов, накоплению экстрацеллюлярного матрикса [19].

Формирование атрофических изменений кожи сопровождается локальным лизисом белковых компонентов соединительной ткани с истончением эпидермально-дермальных и гиподермальных слоев, уменьшением васкуляризации тканей [20, 21]. Вместе с тем некоторые современные научные исследования позволяют оценить состояние эпителиально-мезенхимального перехода в рубцовых изменениях, что в дальнейшем может послужить оценкой результатов выполнения липофилинга в комбинации с лекарственными средствами, характеризующимися антиоксидантной активностью [22, 23].

В настоящее время все чаще возникает вопрос о медицинской реабилитации пациентов с различными рубцовыми деформациями кожных покровов с целью повышения качества хирургической реабилитации и улучшения социально-медицинской адаптации [24].

Интерес к коррекции рубцовых изменений увеличивается ввиду роста различных патологических состояний: хронических воспалительных изменений кожи и подкожно-жировой клетчатки; гормонального дисбаланса (патология надпочечников, гипофиза), способствующего развитию атрофии; реконструктивных хирургических вмешательств по поводу посттравматических изменений; опухолевых образований; радиоиндуцированных состояний кожи, сопровождающихся атрофическими процессами [25, 26].

Одним из популярных и востребованных как в эстетической, так и в реконструктивной хирургии методов коррекции рубцов является липофилинг [27]. Метод липофилинга впервые применен в 1889 г. Van der Meulen, который описал аутоотрансплантацию жира. Методика включала в себя свободную аутоотрансплантацию жира и сальника между печенью и диафрагмой с целью оперативного лечения грыжевого отверстия диафрагмы [28–30].

С этого момента и по настоящее время аутоотрансплантация жировой ткани стала широко использоваться, а показания к липофилингу расширились, подразделяясь на эстетические и функциональные. В настоящее время методика применима

не только в пластической и реконструктивной хирургии, а также как продукт для тканевой инженерии [31]. Методика липофилинга не требует больших экономических затрат, а отсутствие иммунологических реакций позволяет расширять показания к ее применению. Известно, что аутологичный жировой материал обладает биосовместимостью и является источником плюрипотентных клеток [32, 33].

Полученный биологический материал при липоаспирации состоит из зрелых адипоцитов, которые пространственно организованы в виде долек соединительной ткани (стромы), в которой проходят сосуды и нервы. Зрелые адипоциты составляют половину всей клеточной популяции жировой ткани, занимая при этом до 90,0% ее объема [9, 34]. В стромальный компонент жировой ткани входят фибробласты, мультипотентные мезенхималые стромальные клетки, клетки эндотелия, гладкомышечные клетки, тканевые макрофаги, циркулирующие клетки-предшественницы и клетки крови [9, 33, 35]. Известно, что значение стромальных клеток заключается в выработке биологически активных соединений: цитокинов, факторов роста и трофических медиаторов с целью регенерации ткани [36]. Суммарная биологическая активность указанных компонентов обладает иммуномодулирующим, антиапоптотическим, противовоспалительным действием, стимулирует рост и дифференцировку клеток, а также неоангиогенез в месте повреждения и зависит от пола, возраста, генетической предрасположенности, перенесенных заболеваний, режима питания [37, 38].

Метод липофилинга подразумевает получение, обработку жировой ткани и введение с целью коррекции контурных деформаций тела и возрастных изменений с целью стимуляции регенеративных процессов, а также при приобретенных повреждениях и заболеваниях. Для решения задач в зависимости от клинической ситуации применяют различные по размеру графты, таким образом, выделяют:

- жировой миллитрансплантат – размер большей части фрагментов трансплантата более 1,0 мм;
- жировой микротрансплантат – размер большей части фрагментов трансплантата меньше 1,0 мм;
- эмульсифицированный жировой трансплантат – размер большей части фрагментов трансплантата меньше 600 мкм;
- стромально-вазкулярная фракция жировой ткани – материал не содержит фрагментов ткани, представляет собой чистую клеточную суспензию.

Соответственно, в зависимости от перемещаемого объема и размера липографта выделяют методы: миллилипофилинг, микролипофилинг, нанолипофилинг и ауто-трансплантация стромально-вазкулярной фракции [39, 40]. Выбор вводимого объема и различного по размеру аутологичного жира зависит от поставленных задач и области коррекции. Полученный липоаспират с сохраненными адипоцитами используют для контурной коррекции. Содержание стромы позволяет достичь регенераторного эффекта. Для решения задач в области регенерации и заживления возможно использование биологического материала с разрушенными адипоцитами либо чистой клеточной взвеси и внеклеточного матрикса [41, 42].

Модифицирование метода липофилинга для лечения рубцов может способствовать восстановлению структуры дермы и подкожной жировой клетчатки в зоне их локализации, за счет чего достигается улучшение свойств рубцовой ткани, уменьшение частоты повторных коррекций. По данным ряда авторов, ключевая роль



в позитивном влиянии липофилинга на ремоделирование рубцовой ткани принадлежит мезенхимальным стволовым клеткам (МСК) и продуцируемым ими биологически активными веществами – HGF, PGE2, IL-10 [43]. Применение МСК в экспериментах как *in vitro*, *ex vivo*, так и *in vivo* способствует снижению отложения депозитов коллагена и подавляет формирование рубцовой ткани за счет ингибирования активности p38/MAPK сигнального пути. Известно, что МСК угнетают продукцию цитокинов: TGF-1 β и IL-13, а также пролиферацию фибробластов с последующей гиперпродукцией матрикса соединительной ткани на фоне повышения экспрессии матриксных металлопротеиназ [44].

В настоящее время определены основные факторы, влияющие на свойства аутологичного жира [37]:

1. Техника липоаспирации, липофилинга.
2. Донорская область.
3. Методика забора материала.
4. Применение лекарственных средств.
5. Инструментарий и оборудование.
6. Наличие хронической сопутствующей патологии (дисметаболические расстройства, инфекции, аутоиммунные заболевания и др.).

Перечисленные факторы в той или иной степени оказывают влияние на жизнеспособность материала, а также на его приживление. Вместе с тем значимость и роль этих факторов определены субъективными данными и не имеют достаточно обоснованных критериев.

К наиболее часто используемым методам подготовки жировой ткани к трансплантации можно отнести седиментацию, фильтрацию, промывание, возможное последующее центрифугирование, обогащение. В 1987 г. S.R. Coleman предложил общие критерии проведения липофилинга [45]. Сюда относились: использование тупоконечных канюль с отверстием Luer-Lok, диаметр которых должен быть не более 17 мм; забор жировой ткани должен осуществляться шприцем 10 мл; подготовка полученного липоасpirата (ЛА) к очистке; проведение центрифугирования с целью разделения полученного ЛА на фракции. Суть методики заключается в помещении шприцев с ЛА в центрифугу. Выставляются параметры: 3000 об/мин, 3 мин. [46]. Позднее S.R. Coleman впервые стал использовать многоуровневое перекрестное введение аутологичного жира (структурный липофилинг) с целью увеличения площади контакта трансплантата с окружающими тканями [47]. Данная методика активно используется и в настоящее время. D. Klein (1985) с соавторами описали метод, заключающийся во введении в донорский участок жировой ткани раствора, содержащего 0,9% NaCl, эпинефрин и анестетик. Получение жировой ткани может осуществляться различными методами: вакуумной или шприцевой аспирацией либо хирургическим иссечением. Также получение жирового трансплантата может осуществляться «сухим» и «влажным» методами. При этом отдают предпочтение влажной технике, ввиду минимизации таких осложнений, как кровотечения, гематомы. По литературным данным, использование местных анестетиков и сосудосуживающих препаратов не оказывает влияние на выживаемость трансплантированного жира [48, 49].

Широко признанным является то, что менее травматичные методики забора с применением канюль различного диаметра (4 мм, 3 мм, 2 мм) и количества отверстий при ЛА являются более предпочтительными по причине сохранения высоких

концентраций жизнеспособных клеток, что в свою очередь способствует благоприятному приживлению трансплантата. Получение ЛА может осуществляться механическим методом: промыванием и/или фильтрацией, который может выполняться одновременно либо последовательно. Аспирация может производиться с помощью шприца или вакуумного аппарата. При заборе жировой ткани не следует превышать максимального значения градуировки шприца объемом более 5 мл, а при использовании вакуумного аппарата – 0,6 атмосфер [50–52].

Промывание осуществляется многократно растворами 0,9% NaCl либо Рингера, Рингера-Локка с целью удаления из полученного материала эритроцитов и тканевого детрита. В свою очередь фильтрация осуществляется через сетчатую мембрану наподобие сита с различными по диаметру отверстиями для очищения трансплантата от триглицеридов и инфильтрационной жидкости. Конечной целью разделения ЛА является удаление попутных компонентов: нежизнеспособных, соединительнотканых клеток и т. д., одновременно сохраняя полученную высокую концентрацию жизнеспособных стромальных жировых клеток (ASC), адипоцитов. Некоторые авторы отдают предпочтение фильтрации, указывая, что она менее травматична в сравнении с центрифугированием и более качественно удаляет ненужные примеси. В свою очередь, Condé-Green с соавторами (2010 г.) указывают на то, что промывание сохраняет большую концентрацию ASC в сравнении с декантацией и центрифугированием. Однако многие авторы схожи во мнении, что центрифугирование ЛА нецелесообразно. Необходимо использовать как промывание, так и фильтрацию [53].

Также фильтрация ЛА может осуществляться через хлопчатобумажную марлю. Альтернативным вариантом хлопчатобумажной ткани можно считать марлевые салфетки, сложенные в несколько слоев размерами 4x4 см для осаждения на них ненужных в дальнейшем использовании примесей из ЛА. Методика заключается в следующем: собранный ЛА помещают на марлю, которую фиксируют между двумя шприцами. Далее, оттягивая поршень, создается мягкое отрицательное давление, тем самым осуществляется фильтрация через марлю. Указывается, что данная методика занимает от 2 до 4 мин., что сопоставимо по времени с центрифугированием. Преимуществом фильтрации через хлопчатобумажную ткань считается низкая стоимость и малая травматизация адипоцитов [46]. В сравнении с вышеописанными методами, реже встречается использование стерильного металлического сита. Данная методика проста и заключается в помещении ЛА на несколько минут на сито с последующим осторожным его встряхиванием. Недостатками являются воспаление места трансплантации в раннем послеоперационном периоде, вероятно, за счет снижения жизнеспособности ЛА [53].

Отстаивание (седиментация) осуществляется непосредственно в шприцах либо в стерильном липоколлекторе в течение 15–20 мин. с последующим проведением липофилинга [50].

Для повышения эффективности липофилинга рядом авторов предлагается обогащение полученного жирового трансплантата; производится с помощью плазмы, богатой тромбоцитами или стромально-васкулярной фракцией, различными медикаментами с целью повышения жизнеспособности [47].

В настоящее время проводятся исследования в отношении васкуляризации реципиентной области и влияние на метаболизм жирового трансплантата, также не до конца разрешенными остаются способы забора, обработки и методы введения



жировой ткани, что оказывает влияние на сроки реабилитации, результативность и кратность процедур у пациентов с рубцовыми деформациями [54]. Кроме этого, необходимо учитывать ряд факторов, непосредственно влияющих на приживление трансплантата, к которым относят микроциркуляцию в реципиентной области, индукцию прогениторных клеток, являющихся основными для стимуляции ангиогенеза и адипогенеза [40]. Описаны исследования по применению различных протекторов, оказывающих влияние на жизнеспособность жирового трансплантата, уменьшение его резорбции и, как следствие, на рубцовые изменения. К ним относят: глюкозу, протеины, гормоны, витамины и др. [55, 56].

Ряд исследователей дополняют методику классического липофилинга различными лекарственными средствами, которые оказывают локальное непосредственное влияние на реципиентную область. Описаны методики введения различных препаратов, представителями которых являлись: D-аспарагин, 5-фторурацил, митомицин С, блеомицин, метотрексат и прочие, с целью локального воздействия на область коррекции [56]. Вместе с тем практически отсутствует информация об использовании лекарственных средств, характеризующихся антиоксидантной активностью. Известно, что антиоксидантная система в пределах кожи изменяется в зависимости от ее строения, в частности, отмечено повышение активности естественной антиоксидантной системы (ЕАОС) от поверхностных слоев к глубоким. По данным исследований состояния ЕАОС рубцовых изменений отмечено преобладание прооксидантных изменений над антиоксидантными, что вызывает цитотоксичность, апоптоз и, как следствие, приводит к различным изменениям со стороны рубцового процесса [57].

В настоящее время в научной литературе имеются скудные данные о критериях оценки локального состояния антиоксидантного статуса кожи, рубцовых изменений и возможности коррекции антиоксидантными препаратами в сочетании с проведением липофилинга, что может повлиять на повышение приживления жировых ауто-трансплантатов, а также улучшить процесс ремоделирования рубцовой ткани.

■ ВЫВОДЫ

1. Методика липофилинга для коррекции рубцовых изменений кожи является результативной, малотравматичной, позволяет добиться стойких результатов с коротким реабилитационным периодом в сравнении с травматичными реконструктивными хирургическими вмешательствами.
2. Несмотря на огромное количество научных исследований, посвященных проблеме липофилинга, на сегодняшний день нет четких критериев оценки применения ауто-трансплантации жировой ткани и методики ее обработки при коррекции рубцовых изменений мягких тканей.
3. Учитывая субъективные критерии оценки методики липофилинга, остается не до конца изученной жизнеспособность жировых трансплантатов и их влияние на рубцовую ткань, отсутствуют морфологические критерии рубцовых изменений при проведении липофилинга, биохимические данные о состоянии антиоксидантного статуса и его влиянии на приживление аутологичной жировой ткани в динамике.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kovalyova L.M. Present-day varied approach to comprehensive treatment and prevention of skin scars of different etiology. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya*. 2016;1-4:188–198. (in Russian)
2. Philandrianos C., Kerfant N., Jaloux C.Jr. et al. Keloid scars (part I): Clinical presentation, epidemiology, histology and pathogenesis. *Ann Chir Plast Esthet*. 2016;61(2):128–135. doi: 10.1016/j.anplas.2015.09.005
3. Vasilyev V.S., Korchazhkina N.B., Mikhailova A.A. et al. Modern technologies of regenerative rehabilitation in the treatment of patients with abnormal scars. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2021;6(2):7–14. doi: 10.17116/hirurgia20210627. (in Russian)
4. Kulbiy D.S., Ponich E.S., Kruglova L.S. Systemic therapy and phototherapy of psoriasis – the potential risks of cancer. *Fizioterapiya, Balneologiya i Reabilitatsiya=Russian Journal of the Physical Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation*. 2017;16 (5):254–256. doi: http://dx.doi.org/10.18821/1681-3456-2017-16-5-254-256 (in Russian.)
5. Vertieva E.Yu., Olisova O.Yu., Kochergin N.G., Pinson I.Ya. Review of pathogenetic mechanisms and methods of scar correction *Rossiyskiy Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney*. 2015;18 (1):51–57. (in Russian)
6. Shcherbeneva A.A., Prokhorov D.V., Ngema M.V., et al. Rate and Rhythm Control Treatment Strategies of Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *Crimian Journal of Internal Diseases*, 2021;(2):18–24. (in Russian)
7. Manturova N.E., Kruglova L.S., Stenko A.G. *Skin scars. Clinical manifestations, diagnosis and treatment*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 208 p.
8. Abaev Yu.K. Biology of acute and chronic wound healing. *Medical news*. 2003;6. (in Russian)
9. Gatiatulina E.R., Manturova N.E., Dimov G.P. et al. Adipose-derived stromal vascular fraction: mechanism of action, prospects and risks of local application. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2019;(2):43–48. doi:10.17116/plast.hirurgia201902143 (in Russian)
10. Chursina Yu.V. *Postoperative skin scars: the role of markers of inflammation and hypoxia (clinical and experimental study): abstract of the thesis*. Moscow 2020. (in Russian)
11. Kruglova L.S., Tchieva S.G., Sten'ko A.G., Shmatova A.A. Modern view on the innovative therapies of pathological cicatricial deformities. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2014;12(5):105–116. (in Russian)
12. Wynn T.A., Vanella K.M. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity*. 2016;44(1):450–462.
13. Baitinger V.F., Paityan K.G. Morphologic and functional characteristics of pathologic skin scars: state of the art. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2013;44(1):28–34. (in Russian)
14. Ogawa R., Akaishi S. Endothelial dysfunction may play a key role in keloid and hypertrophic scar pathogenesis – Keloids and hypertrophic scars may be vascular disorders. *Med Hypotheses*. 2016;96:51–60. doi: 10.1016/j.mehy.2016.09.024
15. Alexeeva N.T., Nikityuk D.B., Klochkova S.V. Analytical Morphology of Reparative Regeneration in the Skin by Various Regional Factors. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2015;(1):26–37. (in Russian)
16. Afanasiev Yu.I., Yurina N.I. (ed.) *Histology, embryology, cytology*. Moscow: GEOTAR Media; 2016. (in Russian)
17. Snarskaya E.S., Korneva L.V., Kryazheva S.S. Combined therapy of cicatricial changes in the skin using enzymatic drugs. *Rossiyskiy Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney*. 2012;(2):28–32. (in Russian)
18. Bordakov V.N. *Wound. Wound process. Principles of wound treatment: textbook. method. allowance*. Minsk: BSMU, 2014. 31 p. (in Russian)
19. Vertieva E.Yu., Olisova O.Yu., Kochergin N.G., Pinson I.Ya. Review of pathogenetic mechanisms and methods of scar. *Rossiyskiy Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney*. 2015;18(1):51–57. (in Russian)
20. Glazunova A., Ivanyuk O. A modern view on the pathogenesis and treatment of cicatricial skin deformities: trends, prospects, personal experience. *Current Problems of Laser Medicine. Collection of scientific papers*. Saint Petersburg, 2022, pp. 44–73. (in Russian)
21. Bogomolova E.B., Martusevich A.K., Klemenova I.A. et al. Application of modern methods of visualization in study and prognosing of pathological scars. *Meditina*. 2017;5(3):58–75. (in Russian)
22. Thiery J.P., Sleeman J.P. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2006;7(2):131–142.
23. Kalluri R., Robert A.W. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J. Clin. Invest*. 2009;119(6):1420–1428.
24. Zikiryakhodzhaev A.D., Ermoshchenkova M.V., Sergeeva N.S. et al. Lipofilling: Historical aspects and prospects for development. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2015;4(4):75–79. doi: 10.17116/onkolog20154475-79. (in Russian)
25. Chkadia T.Z., Visaitova Z.U., Strukova O.O. et al. The treatment of patients with hemiatrophy of the facial soft tissues due to scleroderma and patients with hemiatrophy after reconstructive operations using combined lipofilling methods. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2019;1 (89):66–70. doi: 10.37988/1811-153X_2019_1_66. (in Russian)
26. Ivanov V.G., Volokh S.A., Fedosov S.I., Ermilova E.V. Lipofilling or lipografting or fat tissue transplantation in the breast reconstruction. *Oncology Bulletin of The Volga Region*. 2015;(3):4–8. (in Russian)
27. Coleman S.R. Facial augmentation with structural fat grafting. *Clin Plast Surg*. 2006 Oct;33(4):567–77. doi: 10.1016/j.cps.2006.09.002
28. Neuber G.A. Fetttransplantation. Bericht über die Verhandlungen der XXII, Kongress, abgehalten vom 12–15 April 1893. In: Beilage Zum Centralblatt Für Chirurgie. 1893;30:16.
29. Prantl L., Eigenberger A., Reinhard R. et al. Cell-Enriched Lipotransfer (CELT) Improves Tissue Regeneration and Rejuvenation without Substantial Manipulation of the Adipose Tissue Graft. *Cells*. 2022;11(19):3159. doi: 10.3390/cells11193159
30. Simonacci F., et al. Procedure, applications, and outcomes of autologous fat grafting. *Annals of Medicine and Surgery*. 2017;20:49–60. doi:10.1016/j.amsu.2017.06.059
31. Milanov N.O., Startseva O.I., Istranov A.L. et al. Prospects of clinical application of stem cells of adipose tissue in plastic surgery and regenerative medicine. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2014;(4):70–76. (in Russian)
32. Startseva O.I., Melnikov D.V., Zakharenko A.S. et al. Mesenchymal stem cells of adipose tissue: a modern view, the relevance and prospects of application in plastic surgery. *Research and Practical Medicine Journal*. 2016;3(3):68–75. doi: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-7. (in Russian)
33. Petrenko O.Yu., Ivanov E.M., Petrenko Yu.O. Stem Cells of Adipose Tissue. *Biotechnology*. 2008;1(4):39–48. doi: 10.17116/plast.hirurgia202102173
34. Khouri R.K. Jr., Khouri R.K. Current Clinical Applications of Fat Grafting. *Plast Reconstr Surg*. 2017 Sep;140(3):466e–486e. doi: 10.1097/PRS.00000000000003648
35. Vasilev V.S., Vasilev S.A., Karpov I.A. et al. The possibilities for the application of the stromal-vascular fraction of the adipose tissue in plastic surgery. *Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 2017;(2):82–92. (in Russian)
36. Romanenkov N.S., Movchan K.N. Adipose derived stem cells applications in plastic and reconstructive surgery (review). *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2016;8(2):125–138. (in Russian)
37. Koen I.A., Ustyugov A.Yu., Manturova N.E. Factors affecting the biological properties of lipoaspirate for subsequent lipofilling. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2022;(2):73–80. doi:10.17116/plast.hirurgia202102173. (in Russian)



38. Jurgens W.J., Oedayrajsingh-Varma M.J., Helder M.N. et al. Effect of tissue-harvesting site on yield of stem cells derived from adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Cell Tissue Res.* 2008 Jun;332(3):415–26. doi: 10.1007/s00441-007-0555-7
39. Tonnard P., Verpaele A., Peeters G. et al. Nanofat grafting: basic research and clinical applications. *Plast Reconstr Surg.* 2013 Oct;132(4):1017–1026. doi: 10.1097/PRS.0b013e31829fe1b0
40. Sergeeva Yu.A., Kade A.K., Bogdanov S.B., Trofimenko A.I. Lipofilling. The review of the technique. Modern opportunities and prospects for dermal scar correction. *Innovative Medicine of Kuban.* 2019;3:62–67. doi: 10.35401/2500-0268-2019-15-3-62-67. (in Russian)
41. Del Vecchio DA. Grading lipoaspirate: is there an optimal density for fat grafting? *Plast Reconstr Surg.* 2013 Apr;131(4):637e–639e. doi: 10.1097/PRS.0b013e31828d7b0e
42. Lee M.J., Kim J., Kim M.Y. et al. Proteomic analysis of tumor necrosis factor- α -induced secretome of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *J Proteome Res.* 2010;9(4):1754–1762. doi: 10.1021/pr900898n
43. Seo B.F., Jung S.N. The Immunomodulatory Effects of Mesenchymal Stem Cells in Prevention or Treatment of Excessive Scars. *Stem Cells Int.* 2016;6937976. doi: 10.1155/2016/6937976
44. Wang X.Q., Liu Y.K., Wang Z.Y. et al. Antimitotic drug injections and radiotherapy: a review of the effectiveness of treatment for hypertrophic scars and keloids. *Int J Low Extrem Wounds.* 2008 Sep;7(3):151–9. doi: 10.1177/1534734608322099
45. Coleman S.R. Structural fat grafting. *Aesthet Surg J.* 1998 Sep-Oct;18(5):386, 388. doi: 10.1016/S1090-820X(98)70098-6
46. Simonacci F., Bertozzi N., Grieco M.P. et al. Procedure, applications, and outcomes of autologous fat grafting. *Ann Med Surg (Lond).* 2017 Jun 27;20:49–60. doi: 10.1016/j.amsu.2017.06.059
47. Smith P., Adams WP Jr., Lipschitz A.H. et al. Autologous human fat grafting: effect of harvesting and preparation techniques on adipocyte graft survival. *Plast Reconstr Surg.* 2006 May;117(6):1836–44. doi: 10.1097/01.prs.0000218825.77014.78
48. Kakagia D., Pallua N. Autologous fat grafting: in search of the optimal technique. *Surg Innov.* 2014 Jun;21(3):327–336. doi: 10.1177/1553350613518846
49. Mazzola R.F. Quality Medical Publishing; St. Louis, MO: 2009;373–422.
50. Tonnard P., Verpaele A., Peeters G. et al. Nanofat grafting: basic research and clinical applications. *Plast Reconstr Surg.* 2013 Oct;132(4):1017–1026. doi: 10.1097/PRS.0b013e31829fe1b0
51. Gause T.M., Kling R.E., Sivak W.N. et al. Particle size in fat graft retention: A review on the impact of harvesting technique in lipofilling surgical outcomes. *Adipocyte.* 2014 Dec 10;3(4):273–9. doi: 10.4161/21623945.2014.957987
52. Ferraro G.A., De Francesco F., Tirino V. et al. Effects of a new centrifugation method on adipose cell viability for autologous fat grafting. *Aesthetic Plast Surg.* 2011 Jun;35(3):341–348. doi: 10.1007/s00266-010-9613-8
53. Asilian A., Siadat A.H., Iraj R. Comparison of fat maintenance in the face with centrifuge versus filtered and washed fat. *J Res Med Sci.* 2014 Jun;19(6):556–61.
54. Vasilev V.S., Vasilev Y.S., Vasilev S.A., et al. The possibility to use injection autotransplantation of adipose tissue for the contour plastic correction of post-traumatic and postoperative defects in the face. *Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery.* 2014;4:42–50.
55. Medina M.A., Nguyen J.T., Kirkham J.C. et al. Polymer therapy: a novel treatment to improve fat graft viability. *Plast Reconstr Surg.* 2011 Jun;127(6):2270–2282. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182139fc1
56. Sergeeva Yu.A., Kade A.Kh., Gaivoronskaya T.V. Improvement of lipofilling efficacy in treatment of experimental dermal scars by using d-asparagine. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2019;9(3):41–47. (in Russian)
57. Weber S. Vitamin C, uric acid, and glutathione gradients in murine stratum corneum and their susceptibility to ozone exposure. *Journal of Investigative Dermatology.* 1999;113(6):1128–32. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00789.x



Евсеенко Д.А.¹✉, Дундаров З.А.¹, Чуешова Н.В.², Надыров Э.А.¹, Щемелев В.М.²

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси,
Гомель, Беларусь

Патофизиологические аспекты свободнорадикальных механизмов в печеночной ткани при циррозе: стратегии коррекции. Обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Евсеенко Д.А., Дундаров З.А.; сбор материала, редактирование и обсуждение данных – Евсеенко Д.А., Дундаров З.А., Чуешова Н.В., Надыров Э.А., Щемелев В.М.; проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации – Дундаров З.А., Евсеенко Д.А.

Подана: 09.03.2023

Принята: 12.06.2023

Контакты: ayvengoo@yandex.ru

Резюме

В настоящее время проблема коррекции нарушений антиоксидантного статуса остается не до конца решенной, что позволяет осуществлять поиск новых и эффективных методов современной диагностики и лечения пациентов с циррозом печени. В данном аналитическом обзоре литературы рассматриваются ключевые патофизиологические аспекты свободнорадикальных механизмов в печени при циррозе. Кратко описана многостадийность реакций свободнорадикального окисления в пораженной циррозом печени, что закономерно требует обоснованного с патофизиологической точки зрения обрыва их цепных механизмов. Обозначена возможность изучения локального состояния антиоксидантного статуса биоптата патологически измененной печеночной ткани. Обозначены перспективные стратегии коррекции нарушений свободнорадикального окисления путем введения лекарственных средств, характеризующихся антиоксидантной активностью, в портальную и кубитальные вены с целью локальной коррекции нарушений антиоксидантного статуса в печеночной ткани.

Ключевые слова: биоптат печени, свободнорадикальное окисление, антиоксидантный статус, внутрипортальное введение лекарств, антиоксиданты



Dmitry A. Evseenko¹✉, Zelimkhan A. Dundarov¹, Natallya V. Chueshova²,
Eldar A. Nadyrov¹, Vladislav M. Schemelev²

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus,
Gomel, Belarus

Pathophysiological Aspects of Free Radical Mechanisms in Hepatic Tissue in Cirrhosis: Correction Strategies. A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design – Dmitry A. Evseenko, Zelimkhan A. Dundarov; material collection, editing and data discussion – Dmitry A. Evseenko, Zelimkhan A. Dundarov, Natallya V. Chueshova, Eldar A. Nadyrov, Vladislav M. Schemelev; critical content review, manuscript approval for publication – Zelimkhan A. Dundarov, Dmitry A. Evseenko.

Submitted: 09.03.2023

Accepted: 12.06.2023

Contacts: ayvengoo@yandex.ru

Abstract

Nowadays, the issue of antioxidant status abnormalities correction remains not fully resolved, allowing searching for new and effective methods of modern diagnostics and treatment of patients with liver cirrhosis. This analytical literature review considers key pathophysiological aspects of free-radical mechanisms in the liver in cirrhosis. Multistage reactions of free-radical oxidation in the liver affected by cirrhosis are briefly described, thus naturally requiring their chain mechanisms to be substantiated under pathophysiological point of view. The possibility of studying the local state of antioxidant status of a biopsy sample obtained from pathologically altered liver tissue is outlined. Promising strategies for correcting of free-radical oxidation disorders by introducing drugs characterized by antioxidant activity into portal and cubital veins for local correction of antioxidant status disorders in hepatic tissue are outlined.

Keywords: liver biopsy, free-radical oxidation, antioxidant status, intraportal drug administration, antioxidants

■ ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день не теряют актуальности исследования состояния антиоксидантного статуса (АОС) у пациентов с различными патологическими состояниями, что подтверждается многочисленными публикациями как в отечественной, так и в зарубежной научной литературе [1–3]. Достоверно известно, что прооксидантная активность (ПОА) может являться триггером развития заболевания, а также определять его течение и исход [3, 4].

Известно, что заболевания печени сопровождаются окислительным стрессом (ОС) вызванных гиперпродукцией свободных радикалов, который рассматривается как совместный патологический механизм, способствующий возникновению и прогрессированию деструктивных изменений в ткани печени [5, 6].

По данным официального статистического сборника Республики Беларусь, смертность населения от заболеваний печени продолжает расти. Так, в 2017 г. она составила 1555 человек, в 2018 г. – 1728 [7]. По мнению П.В. Гарелика и др. (2015), в случае констатации синдрома портальной гипертензии средняя продолжительность жизни пациентов с циррозом печени (ЦП) составляет 18 месяцев, причем летальный исход обусловлен острой кровопотерей (ОК) из варикозно расширенных вен пищевода в 51,0% случаев. Годичная выживаемость при ЦП, класс тяжести А, В, составляет 70,0%, при классе тяжести С – 30,0% [5].

Большинство научных исследований разных лет посвящено изучению состояния АОС организма, посредством его анализа в таких биологических жидкостях, как плазма крови, слюна, моча, выделение слезных желез и т. д. [3, 4, 8]. Вместе с тем авторы настоящей статьи не нашли доступной информации об исследовании локального состояния АОС печеночной ткани при ее циррозе. Лишь в единичных исследованиях рассмотрены попытки изучения локального состояния АОС внепеченочных биоптатов, что, по-видимому, связано с определенными методологическими трудностями [9]. Основные трудности связаны с особенностью отбора биоптата и выбором ключевых биохимических/морфологических маркеров ОС [4, 8, 9]. С нашей точки зрения, представляется важным проведение оценки про- и антиоксидантного статуса как сыворотки, так и биоптата печени при ее различных патологических состояниях, что позволит разработать новые диагностические тесты, коррелирующие со степенью тяжести деструктивных изменений в ткани печени, связанных с развитием окислительных процессов.

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести анализ имеющихся литературных данных о патофизиологических аспектах свободнорадикальных механизмов в печеночной ткани при циррозе и обозначить стратегии их коррекции.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выполнения поиска использовались ключевые слова: цирроз печени, антиоксидантный статус, окислительный стресс, антиоксиданты, внутрипортальное введение лекарственных средств. В ходе выполнения поиска было найдено более 120 научных статей на различных языках. Критерием отбора статей послужила содержащаяся в них информация о патогенезе окислительного стресса у пациентов с циррозом печени и возможность его локальной коррекции хирургическим методом. Поиск информации осуществлялся в электронных базах данных: Elibrary, SCOPUS, AGRIS, Google Scholar, PubMed, а также в книжных печатных изданиях.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Известно, что продукция свободнорадикальных соединений, как правило, осуществляется в митохондриях, эндоплазматической сети клетки при участии системы цитохрома P450 [10, 11]. Данные молекулы вступают прямо или опосредованно в химическую связь со структурами, формирующими мембраны клеток и внутриклеточные компоненты, внеклеточную среду. Дальнейшее действие этих молекул нарушает структурную организацию мембран, ускоряя каскад свободнорадикального



окисления (СРО), частным случаем которого может быть перекисное окисление липидов (ПОЛ). В этих патофизиологических механизмах формирования ОС отмечается накопление продуктов ПОЛ, остатков тирозина, инактивирование гемовой группы и нитрозилирование FeS-группы, переводя их в цепной механизм, с последующим нарушением обмена между тканями и органами, ведя к локальной дезорганизации, а затем во всем организме, тем самым определяя понятие ОС на разных уровнях его организации и формирования ПОА биологических жидкостей [10–13]. Следует отметить, что некоторое количество современных научных исследований посвящено изучению системного мембранодестабилизирующего дистресс-синдрома, как частного случая ПОЛ, при ОС с одним из его проявлений – блеббингом, который характеризуется дезорганизацией плазмалеммы клеток [14, 15].

АОС – эволюционно сформированная, комплексная, многоуровневая, динамичная гомеостатическая система организма, определяющая многие его параметры, влияющие на развитие, течение и исход заболевания [12].

Пул веществ, обладающих антиоксидантной активностью (АОА), условно формирует понятие о естественной антиоксидантной системе организма (ЕАОС), имеющей буферную емкость и характеризующейся возможностью компенсаторного поддержания функционирования системы гомеостаза при различных патофизиологических состояниях, сопряженных с активацией процессов СРО.

В настоящее время достаточное количество ученых определяет функциональное состояние ЕАОС двумя активными биологическими звеньями, формирующими сущность их строения: ферментативными и неферментативными, что позволяет облегчить поиск оптимальной и перспективной терапии. Коррекция нарушений АОС может быть направлена на восполнение дефицита эндогенных биологических субстратов, а также потенцирование буферной емкости остатков биологических резервов, характеризующихся АОА [13, 16, 17].

Существующие классификации веществ, обладающих АОА, включают высокомолекулярные и низкомолекулярные, липофильные и липофобные, ферментативные и неферментативные субстраты [18]. Некоторые из них представляют большую ценность в оценке состояния АОС организма по причине простоты методики определения их количества и возможности объективной интерпретации полученного результата [10, 13, 16, 17]. К таковым следует относить про- и антиоксидантную емкость, а также активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и каталазы [13, 16, 17, 19]. В этой связи перспективным представляется изучение тиол/дисульфидного гомеостаза, играющего ключевую роль в антиоксидантной защите. Существуют исследования, демонстрирующие взаимосвязь изменений тиолового гомеостаза с развитием различных заболеваний, в том числе печени [19]. В долгосрочной перспективе это позволит установить критерии оценки тяжести заболевания для разработки нормативно-правовых актов (клинических протоколов) по диагностике и лечению ОС у пациентов с ЦП путем исследования локального состояния АОС биопатов печеночной ткани, пораженной циррозом.

Известно, что системам восстановленного глутатиона (GSH), окисленного глутатиона (GSSG), глутатион-зависимых ферментов принадлежит значительная роль в системе ЕАОС организма, которые прямо либо опосредованно участвуют в процессах пролиферации, апоптоза, фолдинга белка, клеточного сигналинга. GSH является ключевым антиоксидантом и играет важную роль в поддержании физиологической

буферной емкости ЕАОС благодаря участию в тиол/дисульфидном обмене [19–21]. Это обеспечивает регуляцию генной экспрессии, активность отдельных ферментов и ферментных систем. Из этого следует, что сохранение и поддержание оптимальных концентраций GSH/GSSG для клетки является существенным для ее должного функционирования. Снижение концентрации восстановленного GSH ниже показателей нормы может служить индикатором нарушения окислительно-восстановительного потенциала в регуляции генов [14, 15, 19–21].

По мнению В.Г. Акопяна (1982), ЦП является клиничко-анатомическим понятием, применяемым к хроническим диффузным поражениям печени, отличительной чертой которых является нарушение долькового строения в результате фиброза и образования узлов регенерации, функциональной недостаточности и вовлечение в патологический процесс ряда органов и систем [22]. Из данного определения следует, что целесообразно определять АОС биоптата печеночной ткани с целью исключения влияния внепеченочной патологии на активность СРО.

Известно, что по мере прогрессирования степени тяжести ЦП отмечается преобладание ее ПОА. При этом свободные радикалы, образующиеся внутриклеточно, способствуют пролонгации хронического воспаления в ткани печени при циррозе [23–25]. Конфликт внутриклеточного метаболизма между клетками, формирующими паренхиму печени, и клетками, образующими ее строму, также может быть расценен как один из ключевых факторов прогрессии цирроза [26–28]. Известно, что свободные радикалы являются ключевыми во внутриклеточном метаболизме и потенциально могут рассматриваться как мишень для коррекции нарушений внутрипеченочного равновесия в системе АОС посредством внутриаортального введения лекарственных средств (ЛС), обладающих АОА [29].

Свободные радикалы непосредственно участвуют в метаболизме процессов, ведущих к некрозу, апоптозу, активации клеток Купфера печени, которые изначально активно продуцируют активные формы азота (АФА), кислорода (АФК), тем самым формируя порочный круг, требующий его обоснованного с патофизиологической точки зрения обрыва цепного механизма. При этом клетки Купфера, продуцируя свободные радикалы, участвуют в передаче внутри- и внеклеточных сигналов, продолжая формировать ОС и способствовать прогрессированию проявлений ЦП [28–30].

Некоторые авторы считают, что наиболее важными медиаторами воспаления при ЦП могут являться различные факторы роста тромбоцитов, гиперпродукция которых осуществляется под действием АФА, АФК. Свободные радикалы также инициируют продукцию факторов роста тромбоцитов клетками Купфера. Это прямо свидетельствует о порочном круге и важной роли СРО в прогрессировании ЦП [29, 30].

Фактором, инициирующим радикалообразование в печеночной ткани, может являться ОК. При ее компенсации должным образом парциальное давление кислорода в крови приближается к физиологической норме, тем самым может формироваться ишемически-реперфузионный синдром, который напрямую определяет емкость буферных систем ЕАОС, жизнеспособность клеток Купфера, концентрации АФА и АФК. При этом снижаются скорости реакций окислительного фосфорилирования в митохондриях, эндоплазматической сети клеток при участии ферментов системы цитохрома Р450 и уменьшении количества аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Дальнейший катаболизм АТФ, которая является одним из индикаторов



жизнеспособности клеток, опосредован снижением количества простациклина, оксида азота (NO, II), которые участвуют в дилатации сосудистой стенки, контролируя ее тонус, что может инициировать ОК [31–35].

Побочные эффекты катаболизма АТФ усиливаются продукцией различных соединений, в том числе цитокинов, вазоактивных агентов и особенно АФК. Эти эффекты связаны со снижением уровня цитопротекторных соединений, таких как простациклин, NO (II) и др. [32, 34, 35]. Исходя из сказанного, состояние аэробного метаболизма, в ходе которого отмечается гиперпродукция свободных радикалов, смещается в сторону прооксидантов, что усугубляет степень тяжести ЦП [10, 14, 15, 18, 34, 35]. Дальнейший метаболизм анти-, прооксидантов связан с образованием ксантиноксидазы из ксантиндегидрогеназы, который напрямую зависит от парциального давления кислорода в крови, концентрации перекиси водорода, мочевой кислоты, супероксид-аниона. NO метаболизируется до соединений АФА, тем самым повышается тонус сосудистой стенки. Провоспалительные цитокины: TNF- α , IL-1, интерферон- γ , содержащиеся в гепатоцитах, также продуцируют избыток свободных радикалов, формируя очередной порочный круг [6, 19, 37–40].

В настоящее время имеются ЛС, характеризующиеся АОА, которая может зависеть от их химического строения, условий протекания реакций, субстратов, вступающих в химическую связь. Однако не каждое ЛС с АОА способно в должной мере корригировать нарушения в системе АОС при той либо иной патологии [13, 16, 17]. Вещества, обладающие АОА, могут ингибировать дальнейший метаболизм АФА, АФК, предотвращая прогрессирование ЦП. Ряд авторов для этого использует в своих исследованиях α -токоферол, N-ацетилцистеин, ферментативную каталазу, препараты янтарной кислоты [14, 15, 36].

В своих исследованиях, посвященных коррекции нарушений АОС у пациентов с ЦП и ОК, авторы используют многократное комбинированное введение ЛС в кубитальные вены, тем самым частично купируя проявления ОС, его последствий. В данных публикациях было отмечено снижение интенсификации составных процессов ПОЛ: уменьшение активности системного мембранодестабилизирующего дистресс-синдрома, плазма крови характеризовалась АОА, уровень мочевой кислоты приближался к физиологической норме. Для этой цели были использованы ЛС, содержащие в своем составе ацетилцистеин и меглюмина натрия сукцинат [12, 14, 15, 41].

Внутривенная пункция, как правило, подразумевает под собой введение ЛС в поверхностно расположенные вены. Однако существуют иные способы, к которым принято относить внутривенный путь введения [42, 43]. При его выполнении ЛС поступает в локальный кровоток, кровоснабжающий печеночную паренхиму. Преимуществами данного метода являются сохранение кинетики и максимальный отрицательный клиренс ЛС, тем самым достигается наибольший терапевтический эффект [44]. Другим способом купирования проявлений ОС можно считать эндобилиарное введение ЛС, обладающих АОА, посредством наружной декомпрессии желчных ходов методом формирования холецистостомы [45].

С целью минимизации риска развития ОС можно считать перспективным направлением введение указанных ЛС в просвет v. portae, кубитальные вены. При этом можно оценить морфологическое строение ткани печени при циррозе путем пункционной биопсии, а также интенсивность локальных реакций СРО. По нашему

мнению, комбинация двух обозначенных внутривенных методов – внутрипортальное и кубитальное введение – может заметно замедлить прогрессирование заболевания, снизить риск ОК, продолжительность стационарного лечения, летальность пациентов с ЦП.

■ ВЫВОДЫ

1. Одним из основных механизмов прогрессии цирроза печени является гиперпродукция свободных радикалов, которые напрямую участвуют в формировании окислительного стресса, проокислительной активности сыворотки крови.
2. В настоящее время отсутствуют данные, подтверждающие взаимосвязь нарушения локального антиоксидантного статуса организма с развитием свободнорадикальных процессов в ткани печени, что может определять научно-практическую значимость при выборе стратегии лечения пациентов с циррозом печени.
3. Совокупность предлагаемых параметров диагностики окислительного стресса у пациентов с циррозом печени потенциально позволит предложить новые подходы к коррекции нарушений данного заболевания с помощью лекарственных средств, обладающих антиоксидантной активностью.
4. Внутрипортальное и кубитальное введение лекарственных средств, обладающих антиоксидантной активностью, у пациентов с циррозом печени может купировать проявления как внутрипеченочного, так и системного окислительного стресса: замедлить прогрессирование заболевания, снизить риск острого кровотечения, продолжительность стационарного лечения, летальность.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Xiaoli Z., Khaled A. (2022) HPLC Analysis and the Antioxidant and Preventive Actions of Opuntia stricta Juice Extract against Hepato-Nephrotoxicity and Testicular Injury Induced by Cadmium Exposure. *Molecules*. 5;27(15):4972. DOI: 10.3390/molecules27154972.
2. Neda Y., Masoud Y., Hooshang R.P. (2022) Evaluation of antioxidant status and oxidative stress markers in HTLV-1 infected individuals: correlation with the severity of virus-induced complications. *Journal of Medical Microbiology*. 71(4). DOI: 10.1099/jmm.0.001408.
3. Sanasam S., Rema M.B., Meesala K.M. (2019) Influence of ferulic acid consumption in ameliorating the cadmium-induced liver and renal oxidative damage in rats. *Environ Sci Pollut Res Int*. 26(20):20631–20653. DOI: 10.1007/s11356-019-05420-7.
4. Luca C.D., Filosa A., Grandinetti M. (1999) Blood antioxidant status and urinary levels of catecholamine metabolites in beta-thalassemia. *Free Radic Res*. 30(6):453–62. DOI: 10.1080/10715769900300491.
5. Garelik P.V., Mogilevets E.V. *Surgical aspects of portal hypertension correction*. Ministry of Education Rep. Belarus, UO "Grodno State Medical University". Grodno: GrGMU, 2015; 327 p. (in Russian)
6. Li S., Tan H., Wang N. (2015) The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. *International journal of molecular sciences*. 16(11):26087–26124. DOI: 10.3390/ijms161125942.
7. Mortality in the Republic of Belarus [Electronic resource]: official. stat. Sat. for 2017–2018. Rep. scientific-practical. medical center technologies, informatization, ex. and health economics. Minsk: RSPC MT, 2019. (in Russian)
8. Sai J., Angayarkanni N., Vidhya S. (2009) Tear ascorbic acid levels and the total antioxidant status in contact lens wearers: a pilot study. *Indian J Ophthalmol*. 57(4):289–92. DOI: 10.4103/0301-4738.53054.
9. Kumar C.S., Ravi D.A., Deepti S. (2016) Evaluation of oxidant-antioxidant status in tissue samples in oral cancer: A case control study. *Dent Res J (Isfahan)*. 13(2):181–187. DOI: 10.4103/1735-3327.178210.
10. Halina C., Agata M. (2014) Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World J Gastroenterol*. 7;20(25):8082–91. DOI: 10.3748/wjg.v20.i25.8082.
11. Sheng-Lan W., Xin-Yan Z., Dong-Wei Z. (2015) Relevance of plasma malondialdehyde level and severity of portal hypertension in cirrhotic patients. *Int J Clin Exp Med*. 8(7):11007–11013.
12. Dundarov Z.A., Evseenko D.A. The antioxidant status and the possibility of its correction in patients with bleeding on the background of liver cirrhosis. *Surgery. Eastern Europe*. 2018;3:300–310. (in Russian)
13. Ziblev S.L., Dundarov Z.A. The use of antioxidants in acute gastroduodenal ulcer bleeding. *Surgery news*. 2014;2:155–163. DOI: 10.18484/2305-0047.2014.2.155. (in Russian)
14. Evseenko D.A., Dundarov Z.A., Nadyrov E.A. Blebbing of plasmolemma of peripheral blood lymphocytes as a marker of oxidative stress. *Medical and Biological Problems of Life Activity Scientific and Practical Journal*. 2019;2:30–35. (in Russian)
15. Evseenko D.A., Dundarov Z.A., Nadyrov E.A. Blebbing of the cell wall of lymphocytes patients with liver cirrhosis and acute blood loss. *Surgery Eastern Europe*. 2020;3:237–249. (in Russian)



16. Sobirov M.A., Stupin V.A., Siluyanov S.V. Modern approaches to the treatment of bleeding from gastric and duodenal ulcers. *Hirurgiya. Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2010;8:48–53. (in Russian)
17. Silina E.V., Stupin V.A., Sabirov M.A. Free radical processes in patients with gastrointestinal bleeding. *Hirurgiya. Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2011;12:64–70. (in Russian)
18. Kostyuk V.A., Potapovich A.I. Mechanisms of the suppression of free radical overproduction by antioxidants. *Front. Biosci.* 2009;1:179–188. DOI: 10.2741/E17. (in Russian)
19. Erel O., Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical biochemistry*. 2014;47(18):326–32. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.09.026.
20. Vibha R., Gagan D., Rakesh K.S. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sciences*. 2016;1(148):183–93. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.02.002.
21. Nikola G., Simeon M., Olgica N. Structural changes of proteins in liver cirrhosis and consequential changes in their function. *World J Gastroenterol*. 2022;28(29):3780–3792. DOI: 10.3748/wjg.v28.i29.3780.
22. Akopyan V.G. *Surgical hepatology of childhood: hands. for doctors*. Moscow: Medicine, 1982; 384 p. (in Russian)
23. Kageyama F., Kobayashi Y., Kawasaki T. Successful interferon therapy reverses enhanced hepatic iron accumulation and lipid peroxidation in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(4):1041–50. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01979.x.
24. Farinati F., Cardin R., Maria N De. Iron storage, lipid peroxidation and glutathione turnover in chronic anti-HCV positive hepatitis. *J Hepatol*. 2004;44:49–56. DOI: 10.1016/S0168-8278(95)80108-1.
25. Izumi N., Enomoto N., Uchihara M. Hepatic iron contents and response to interferon-alpha in patients with chronic hepatitis C. Relationship to genotypes of hepatitis C virus. *Dig Dis Sci*. 1996;41(5):989–94. DOI: 10.1007/BF02091542.
26. Muriel P. (2007) Cytokines in liver diseases. *Hepatotoxicity: From Genomics to In Vitro and In Vivo Models*. DOI: 10.1002/9780470516751.ch14.
27. Wu J., Zern M.A. Hepatic stellate cells: a target for the treatment of liver fibrosis. *J Gastroenterol*. 2000;35(9):665–72. DOI: 10.1007/s005350070045.
28. Ramon B., Robert F., Youkyung H.C. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis. *J Clin Invest*. 2003;112(9):1383–94. DOI: 10.1172/JCI18212.
29. Adachi T., Togashi H., Suzuki A. NAD(P)H oxidase plays a crucial role in PDGF-induced proliferation of hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2005;41(6):1272–81. DOI: 10.1002/hep.20719.
30. Pinzani M., Gesualdo L., Sabbah G.M. Effects of platelet-derived growth factor and other polypeptide mitogens on DNA synthesis and growth of cultured rat liver fat-storing cells. *J Clin Invest*. 1989;84(6):1786–93. DOI: 10.1172/JCI114363.
31. Balasubramanian V. Endothelial dysfunction in cirrhosis: Role of inflammation and oxidative stress. *World J Hepatol*. 2015;27(7):443–59. DOI: 10.4254/wjh.v7.i3.443.
32. Clapp B.R., Hingorani A.D., Kharbada R.K. Inflammation-induced endothelial dysfunction involves reduced nitric oxide bioavailability and increased oxidant stress. *Cardiovasc Res*. 2004;1;64(1):172–8. DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.06.020.
33. Lerman A., Zeiher A.M. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*. 2005;25;111(3):363–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000153339.27064.14.
34. Mookerjee R.P., Vairappan B., Jalan R. The puzzle of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in portal hypertension: The missing piece? *Hepatology*. 2007;46(3):943–6. DOI:10.1002/hep.21905.
35. Bosch J., Abraldes J.G., Fernández M. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: new targets in the treatment of portal hypertension. *J Hepatol*. 2010;53(3):558–67. DOI:10.1016/j.jhep.2010.03.021.
36. Evseenko D.A., Dundarov Z.A. Clinical efficacy of antioxidant therapy in patients with liver cirrhosis and acute blood loss. *Health and ecology Issues*. 2021;18:70–80. DOI: 10.51523/2708-6011.2021-18-1-10. (in Russian)
37. McCord J.M. Oxygen-derived radicals: a link between reperfusion injury and inflammation. *Fed Proc*. 1987;15;46(7):2402–6.
38. Nazia S., Hannes R., Rolf G. Protective strategies against ischemic injury of the liver. *Gastroenterology*. 2003;125(3):917–36. DOI: 10.1016/S0016-5085(03)01048-5.
39. Eduardo E., Tomas E., Jose A. (2008) Factors in the pathophysiology of the liver ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res*. 2008;1;147(1):153–9. DOI: 10.1016/j.jss.2007.06.015.
40. Adamson G.M., Billings R.E. Tumor necrosis factor induced oxidative stress in isolated mouse hepatocytes. *Arch Biochem Biophys*. 1992;294(1):223–229. DOI: 10.1016/0003-9861(92)90161-o.
41. Casas-Grajales S., Muriel P. Antioxidants in liver health. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2015;6(3):59–72. DOI: 10.4292/wjgpt.v6.i3.59.
42. Ling-ling Y., Li-ping Y., Ya-hong C. The Influence of Microenvironment on Survival of Intraportal Transplanted Islets. *Front Immunol*. 2022;13:849580. DOI: 10.3389/fimmu.2022.849580.
43. Miyako T., Kazuaki T., Masato S. Distribution of Amniotic Epithelial Cells After Intraportal Infusion in a Rat Model. *Transplantation Proceedings*. 2022;54(5):513–515. DOI: 10.1016/j.transproceed.2021.09.077.
44. Karen B., Jeanne M., Shoichi O. Tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of mirogabalin in healthy subjects: Results from phase 1 studies. *Pharmacol Res Perspect*. 2018;6(5):e00418. DOI: 10.1002/prp2.418.
45. A method for determining the volume of a drug mixture for endobiliary perfusion in the treatment of acute liver failure. [Electronic resource]: pat № a 20060364 / Garelik P.V., Marmysh G.G., Milieshko M.I. Publ. date 23.05.2008.



Машель В.В.¹✉, Кондратенко Г.Г.², Неверов П.С.², Протасевич А.И.², Слабко И.Н.²

¹ 10-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Нановолокна хитозана, модифицированные церием и серебром, как перспективный антимикробный агент

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Машель В.В. – участие в составлении концепции и дизайна исследования, участие в экспериментальной части исследования, обработка и суммирование экспериментальных данных, формулировка выводов, написание текста статьи; Кондратенко Г.Г. – концепция и дизайн исследования, формулировка выводов, редактирование; Неверов П.С. – обзор литературы, редактирование; Протасевич А.И. – обзор литературы, участие в составлении концепции и дизайна исследования; Слабко И.Н. – экспериментальная часть исследования, участие в суммировании экспериментальных данных, редактирование.

Финансирование. Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований по заданию «Изучить влияние нановолокон хитозана, модифицированных добавками наночастиц серебра и церия, на возбудителей раневой инфекции и репаративные процессы при нарушении целостности кожных покровов». Рег. № в ГУ «БелИСА» 20220364 от 29.03.2022. Авторы не получали вознаграждений от компаний-производителей.

Подана: 16.03.2023

Принята: 12.06.2023

Контакты: 1.1.statut@gmail.com

Резюме

Введение. Проблема лечения инфицированных и длительно не заживающих ран остается актуальной в современной хирургии, вместе с тем количество госпитальных полирезистентных штаммов бактерий, участвующих в раневой инфекции, увеличивается. Одним из вариантов решения этой проблемы является разработка новых средств местного действия, в частности создание новых высокоэффективных раневых покрытий с антибактериальными и репаративными свойствами. С помощью специальной технологии из натурального биополимера хитозана получены нановолокна, обладающие сверхразвитой структурой и высокой сорбционной емкостью, непосредственно в состав которых в качестве антимикробных агентов введены ионы и наночастицы серебра и церия.

Цель. Определить антибактериальную активность нановолокон хитозана и его модификаций по отношению к клиническим изолятам микроорганизмов.

Материалы и методы. В эксперименте оценены антибактериальные свойства полученных образцов нановолокон хитозана в отношении госпитальных штаммов микроорганизмов методом диффузии в агар и количественным суспензионным методом.

Результаты. Доказана высокая антимикробная активность исследуемых образцов. Наиболее высокую антимикробную активность проявили образцы, модифицированные ионами серебра, наночастицами серебра, а также комплексом наночастиц серебра и церия. При оценке антимикробной активности методом диффузии в агар значения зоны задержки роста у этих образцов имели наибольшие размеры в диапазоне от 11 до 18 мм. Это соответствует результатам оценки суспензионным количественным методом. Показатели фактора редукции (RF) указанных образцов превосходили иные и составляли от 4,3 до 5,9 при экспозиции 3 часа и от 4,62 до 5,23 при экспозиции 24 часа.



Заключение. Отобраны наиболее перспективные образцы для дальнейшего изучения их лечебной эффективности на модели раневого процесса: нановолокна хитозана, модифицированные ионами серебра, наночастицами серебра и комплексом наночастиц серебра и церия.

Ключевые слова: хронические раны, хитозан, нановолокна, наночастицы, ионы, церий, серебро

Valery V. Mashel¹✉, Gennady G. Kondratenko², Pavel S. Neverov², Alexey I. Protasevich², Irina N. Slabko²

¹ 10th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Chitosan Nanofibers Modified with Cerium and Silver as a Promising Antimicrobial Agent

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Valery V. Mashel – participating in study concept and design, participating in experimental part of the study, processing and summarizing experimental data, formulating conclusions, text writing; Gennady G. Kondratenko – study concept and design, formulating conclusions, editing; Pavel S. Neverov – literature review, editing; Alexey I. Protasevich – literature review, participating in study concept and design; Irina N. Slabko – experimental part of the study, participating in summarizing experimental data, editing.

Funding. The work was carried out in accordance with the plan of scientific research under the assignment "To study the effect of chitosan nanofibers modified with silver and cerium nanoparticles on wound infection pathogens and reparative processes in violation of the integrity of the skin". Reg. No. in BelISA State Institution 20220364 dated March 29, 2022. The authors did not receive remuneration from manufacturing companies.

Submitted: 16.03.2023

Accepted: 12.06.2023

Contacts: 1.1.statut@gmail.com

Abstract

Introduction. The problem of infected and long-term non-healing wounds treatment remains relevant in modern surgery, while the number of hospital multi-resistant bacterial strains involved in wound infection is increasing. One of the options for resolving this issue is developing new local agents, in particular, new highly effective wound coatings elaboration having antibacterial and reparative properties. Using a special technology, nanofibers with an overdeveloped structure and high sorption capacity were obtained from the natural biopolymer chitosan with silver and cerium ions and nanoparticles introduced directly into their composition as antimicrobial agents.

Purpose. To determine the antibacterial activity of chitosan nanofibers and its modifications against clinical isolates of microorganisms.

Materials and methods. In the experiment, antibacterial properties of the obtained samples of chitosan nanofibers against hospital microorganism strains were evaluated using agar diffusion and quantitative suspension tests.

Results. Proven a high antimicrobial activity of samples tested. The samples modified with silver ions, silver nanoparticles, as well as with a complex of silver and cerium nanoparticles showed the highest antimicrobial activity. When assessing the antimicrobial activity by agar diffusion test method, the growth inhibition zone in these samples had

the largest dimensions in the range from 11 to 18 mm. This is consistent with the results of the evaluation by quantitative suspension test method. The reduction factor (RF) values of these samples were superior to the others and ranged from 4.3 to 5.9 at 3 hours exposure and from 4.62 to 5.23 at 24 hours exposure.

Conclusion. The most promising samples were selected for further study of their therapeutic efficacy on the wound process model: chitosan nanofibers modified with silver ions, silver nanoparticles and a complex of silver and cerium nanoparticles.

Keywords: chronic wounds, chitosan, nanofibers, nanoparticles, ions, cerium, silver

■ ВВЕДЕНИЕ

В физиологических условиях заживление ран происходит эффективно, однако при нарушении этого процесса могут возникать длительно не заживающие или хронические раны [1]. Основываясь на этиологии, хронические раны классифицируют на четыре категории: пролежни, диабетические язвы, язвы артериальной и венозной этиологии [2]. Для хронических ран характерна бактериальная колонизация, и именно она считается основной причиной хронического процесса [3]. Распространенность длительно не заживающих ран увеличивается с возрастом. В возрастной группе от 45 до 65 лет от них страдают 120 человек из 100 000, в группе старше 75 лет этот показатель увеличивается до 800 [4]. В зависимости от этиологии и тяжести септического воспалительного процесса, длительно не заживающие раны могут варьировать от поверхностных дефектов до жизнеугрожающих поражений [5]. На начальной стадии инфекционного процесса в раневом экссудате обычно преобладают грамположительные микроорганизмы, такие как *Staphylococcus aureus* (*St. aureus*), *Streptococcus pyogenes* (*St. pyogenes*), в то время как грамотрицательные микроорганизмы, такие как *Escherichia coli* (*E. coli*) и *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), обнаруживаются только на поздних стадиях процесса, т. е. данная микрофлора более характерна для длительно не заживающих ран [6].

Изменение микробного пейзажа, рост устойчивости патогенных штаммов микроорганизмов к современным антибактериальным препаратам диктует необходимость поиска и оценки эффективности различных химических элементов и соединений, а также их композиций в лечении хирургической инфекции. Особый интерес в данном направлении в последние годы представляет медицинское применение наноматериалов, в том числе изучение влияния наночастиц на патогенные микроорганизмы. Было показано, что при переходе на нанометровый уровень (диапазон от 1 до 100 нм) у материалов изменяются физико-химические свойства, которые невозможно предсказать [7]. Также установлено, что нульвалентное серебро в виде наночастиц может прикрепиться к клеточной стенке микроорганизмов и выделять ионы, когда находится во взвешенном состоянии в растворе. Биodeградируемые материалы, к которым относится биополимер хитозан, постепенно разрушаясь, способны высвобождать наночастицы, поэтому образцы модификаций нановолокон хитозана частицами серебра, церия и их комплексом потенциально могут стать новым средством для создания высокоэффективных раневых покрытий.



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить антибактериальную активность нановолокон хитозана и его модификаций по отношению к клиническим изолятам микроорганизмов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемые образцы модифицированных нановолокон хитозана были представлены УО «БГТУ». Оценивались следующие образцы:

- 1) нановолокна хитозана, модифицированные ионами серебра (Ag ионы);
- 2) нановолокна хитозана, модифицированные ионами церия (Ce ионы);
- 3) нановолокна хитозана, модифицированные ионами серебра и церия (Ag + Ce ионы);
- 4) нановолокна хитозана, модифицированные наночастицами серебра (Ag наночастицы);
- 5) нановолокна хитозана, модифицированные наночастицами церия (Ce наночастицы);
- 6) нановолокна хитозана, модифицированные наночастицами серебра и церия (Ag + Ce наночастицы).

Все образцы были помещены в специальную упаковку и простерилизованы низкотемпературной плазмой. Характеристики изучаемых образцов приведены в таблице.

Исследования антимикробной активности нановолокон хитозана были выполнены сотрудниками лаборатории внутрибольничных инфекций научно-исследовательской части УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Антимикробную активность нановолокон хитозана, модифицированных ионами серебра и церия, а также наночастицами серебра и церия, оценивали методом диффузии в агар [8] и количественным суспензионным методом [9]. Было оценено 175 фрагментов образцов, из них 105 – методом диффузии в агар, 70 – количественным суспензионным методом.

В эксперименте была исследована антимикробная активность по отношению к клиническим изолятам *P. aeruginosa* (n=1), *A. baumannii* (n=1), *Kl. pneumoniae* (n=1), *E. coli* (n=1), *St. aureus* (n=1), выделенным в 2022 году от пациентов, находящихся на стационарном лечении в отделениях различного профиля г. Минска.

Характеристики изучаемых образцов Characteristics of test samples

Образец	Плотность нанесения, г/м ²	Средний диаметр волокон, нм	Содержание Ag/Ce, % мас.	Диаметр частиц, нм
Нановолокна хитозана (контроль)	10,5	250	–	–
Ag ионы	11,0	210	3,75	715<
Ce ионы	11,5	200	3,55	320<
Ag + Ce ионы	10,5	220	1,29/1,65	570<
Ag наночастицы	11,5	210	3,75	70<
Ce наночастицы	10,5	200	3,31	40<
Ag + Ce наночастицы	11,0	220	1,69/1,23	65<

Выбор клинических изолятов был основан на приближенности их характеристик резистентности к таковым у наиболее часто встречающихся микробов по материалам микробиологического мониторинга в стационарах г. Минска в 2017–2021 гг.

Бактерии культивировали на питательных средах: мясо-пептонный агар (МПА) (HiMedia, Индия), мясо-пептонный бульон (МПБ) (HiMedia, Индия) – при 35 ± 2 °C в течение 18–24 ч.

Суспензии микроорганизмов готовили из 18-часовых культур, разводя их в стерильном изотоническом растворе до плотности 0,5 по стандарту мутности Мак-Фарланда ($1-2 \times 10^8$ КОЕ/мл) и затем полученные суспензии разводили еще в 10 раз ($1-2 \times 10^7$ КОЕ/мл). Полученными суспензиями «газоном» засеивали питательные среды. После высыхания микробной суспензии на поверхности агара наносили исследуемые образцы хитозана (размер 1×1), в количестве 3 шт. каждого образца на 1 чашку Петри. Чашки Петри инкубировали в термостате при температуре 35 ± 2 °C в течение 24–48 ч.

Учет производили, измеряя размер зон задержки роста вокруг образцов. В качестве контроля использовали образец с немодифицированными нановолокнами хитозана.

Для оценки антимикробной активности количественным суспензионным методом экспериментальные образцы погружались в 0,9 мл стерильной дистиллированной воды, выдерживались 24 часа при комнатной температуре. Взвеси суточных культур тест-микробов в физиологическом растворе с 20%-ной лошадиной сывороткой стандартизировали до 107 КОЕ/мл по стандарту мутности, суспензию вносили в воду с изучаемым образцом (температура раствора 200 °C) в соотношении 1:10. Через 3 и 24 часа производились посевы по 0,1 мл микробной взвеси на сектора чашек Петри с питательными средами. Посевы инкубировали в термостате в течение 48 часов, после чего подсчитывали число колоний и устанавливали количество выживших бактерий (КОЕ/мл) в опыте и контроле. Определяли факторы редукции (RF) числа бактерий путем вычитания десятичного логарифма КОЕ/мл после экспозиции от десятичного логарифма изначального количества КОЕ/мл.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования антибактериальной активности изучаемых образцов хитозана методом диффузии в агар на плотной питательной среде приведены на гистограмме на рис. 1. Контролем в исследовании служили фрагменты немодифицированных нановолокон хитозана. Собственные антибактериальные свойства нановолокон хитозана в отношении клинических изолятов микроорганизмов оказались невыраженными: даже непосредственно под образцами отмечен рост всех участвующих в исследовании микроорганизмов.

Высокую антимикробную активность в отношении госпитальных штаммов бактерий проявили нановолокна хитозана, модифицированные серебром, как ионами, так и наночастицами. При этом в отношении *P. aeruginosa* и *A. baumannii* большую активность проявили нановолокна хитозана, модифицированные ионами серебра, а в отношении *K. pneumoniae* и *St. aureus* нановолокна хитозана, модифицированные наночастицами серебра. В отношении *E. coli* антимикробная активность этих образцов была примерно одинакова.

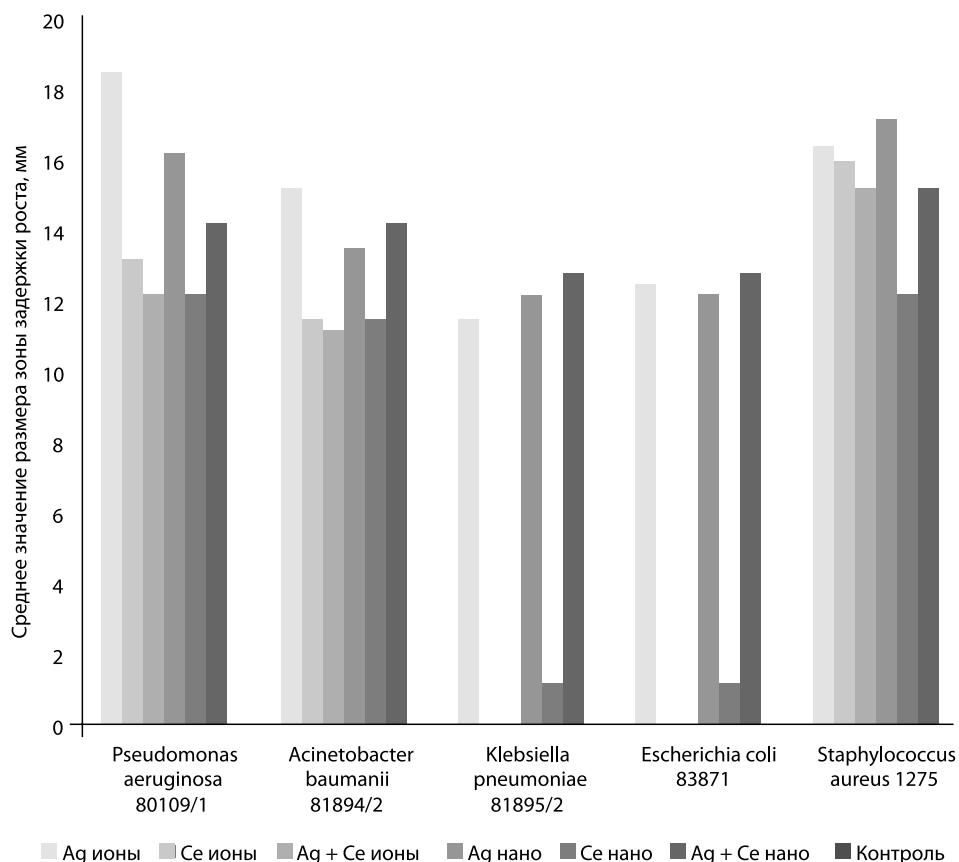


Рис. 1. Изучение антибактериальной активности исследуемых образцов методом диффузии в агар
Fig. 1. Study of the antibacterial activity of test samples by agar diffusion method

Установлено, что антимикробные свойства нановолокон хитозана, модифицированных ионами и наночастицами церия, выражены умеренно, они были ниже, чем у образцов, модифицированных серебром, но значительно выше, чем у немодифицированных нановолокон хитозана.

Антимикробная активность модификации нановолокон хитозана наночастицами и ионами церия была примерно одинаковой. Только в отношении *S. aureus* активность нановолокон хитозана, модифицированных ионами церия, была выше, чем у таковых, модифицированных наночастицами церия.

Интерес представляет сравнение антимикробной активности нановолокон хитозана, модифицированных ионами и наночастицами серебра и церия в комплексе. Нановолокна хитозана, модифицированные ионами серебра и церия, на данном этапе исследования проявили наиболее низкую активность среди всех оцененных

модифицированных нановолокон хитозана, что, вероятно, объясняется более низкой концентрацией каждого из металлов. Если в случае модификации только одним металлом (как для ионов, так и для наночастиц) его массовая доля составляла 3%, то в случае модификации церием и серебром в комплексе такая же массовая доля была суммарной для обоих металлов, т. е. массовая доля каждого металла по отдельности была примерно в 2 раза ниже.

Из сравнения антимикробных свойств нановолокон хитозана, модифицированных комплексом ионов и модифицированных комплексом наночастиц серебра и церия, можно сделать вывод о том, что антимикробная активность наночастиц проявляется при значительно меньшей концентрации металлов.

Значения размеров задержки зоны роста вокруг образцов нановолокон хитозана, модифицированных комплексом наночастиц серебра и церия, были сравнимы с таковыми у образцов, модифицированных только ионами и только наночастицами серебра, а в отношении *K. pneumoniae* и *E. coli* превосходили их. Стоит подчеркнуть, что *K. pneumoniae* является клинически значимым госпитальным штаммом с высокой резистентностью к антибактериальным средствам, доля которого в микробном пейзаже ран за последние 5 лет возросла. Результаты изучения антибактериальной активности исследуемых образцов количественным суспензионным методом через 3 часа и через 24 часа экспозиции представлены на рис. 2 и 3.

Согласно полученным в количественном суспензионном методе данным, все модифицированные образцы нановолокон хитозана проявили антимикробную активность. Однако нановолокна хитозана, модифицированные серебром как в виде ионов, так и в виде наночастиц, продемонстрировали наиболее высокую антимикробную активность через 3 и через 24 часа экспозиции. Через 3 часа экспозиции в отношении *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli* фактор редукции был выше 5,0, а в отношении *St. aureus* RF равнялся 4,7. Важно отметить, что антимикробное влияние нановолокон хитозана, модифицированных наночастицами серебра, церия и их комплексами, в отношении госпитальных штаммов через 24 часа экспозиции снизилось лишь незначительно. Так, RF у *P. aeruginosa* и *E. coli* уменьшился на 0,3, у *A. baumannii* на 0,69, у *S. aureus* лишь на 0,08. Интересным является тот факт, что в отношении *K. pneumoniae* под влиянием модифицированных наночастицами серебра нановолокон хитозана при экспозиции 3 часа $RF=4,3$, а при экспозиции 24 часа этот показатель увеличился до 5,23. Антимикробная активность нановолокон хитозана, модифицированных ионами церия, оказалась выше таковой у нановолокон хитозана, модифицированных наночастицами церия, причем для последних была характерна отличная от остальных образцов закономерность: их антимикробная активность с увеличением длительности экспозиции возрастала, а не снижалась, что, вероятно, связано с более медленным высвобождением наночастиц церия в раствор из структуры нановолокон хитозана. Исключением были лишь опыты в отношении *A. baumannii*. Нановолокна хитозана, модифицированные сочетанием ионов серебра и церия, проявили наиболее низкие антибактериальные свойства в отношении *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, что сходится с данными, полученными в эксперименте на твердой питательной среде.

Таким образом, нановолокна хитозана, модифицированные ионами серебра, проявили высокие показатели антимикробной активности в отношении специально

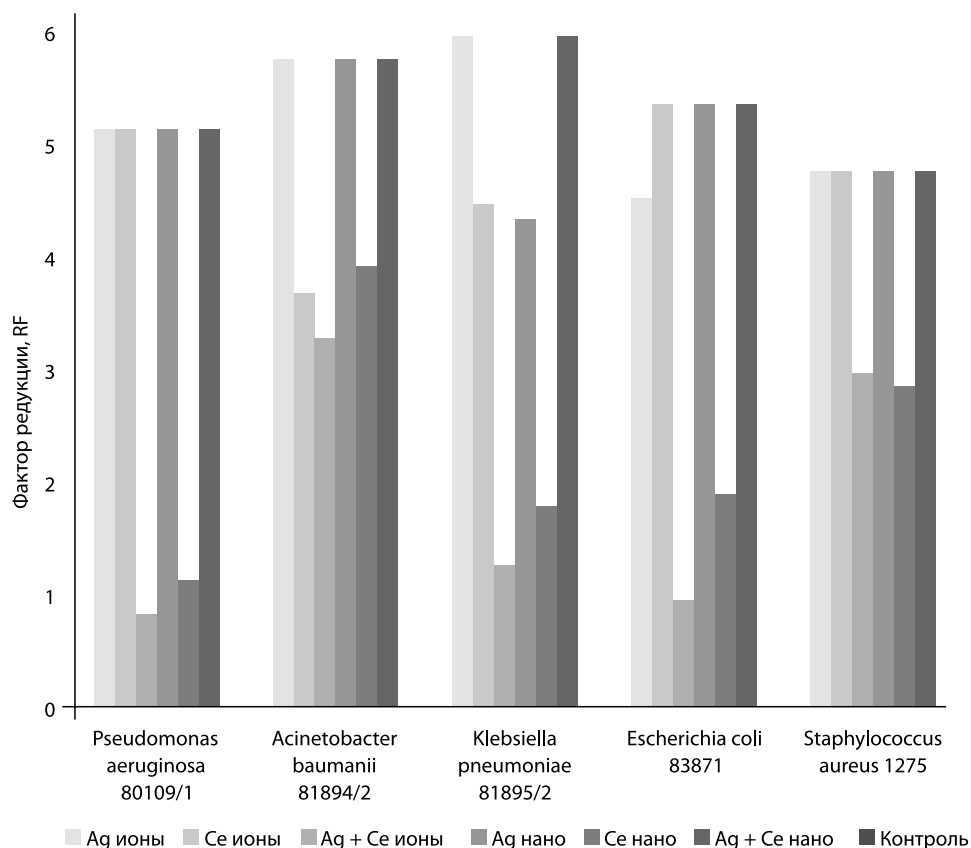


Рис. 2. Изучение антибактериальной активности исследуемых образцов количественным суспензионным методом, экспозиция 3 часа

Fig. 2. Study of the antibacterial activity of test samples by quantitative suspension method, exposure for 3 hours

отобранных госпитальных штаммов *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *St. aureus*. Образцы нановолокон хитозана с ионами церия проявили умеренную антимикробную активность в отношении госпитальных штаммов бактерий.

Антимикробная активность образцов нановолокон хитозана, модифицированных комплексом ионов серебра и церия, заметно ниже таковой у образцов, модифицированных только серебром или только церием, что, по-видимому, связано с более низкой концентрацией металлов.

Образцы нановолокон хитозана с наночастицами серебра продемонстрировали высокие антимикробные свойства в отношении всех специально отобранных госпитальных штаммов, эти свойства оказались несколько выше таковых у нановолокон хитозана, модифицированных ионами серебра. Нановолокна хитозана

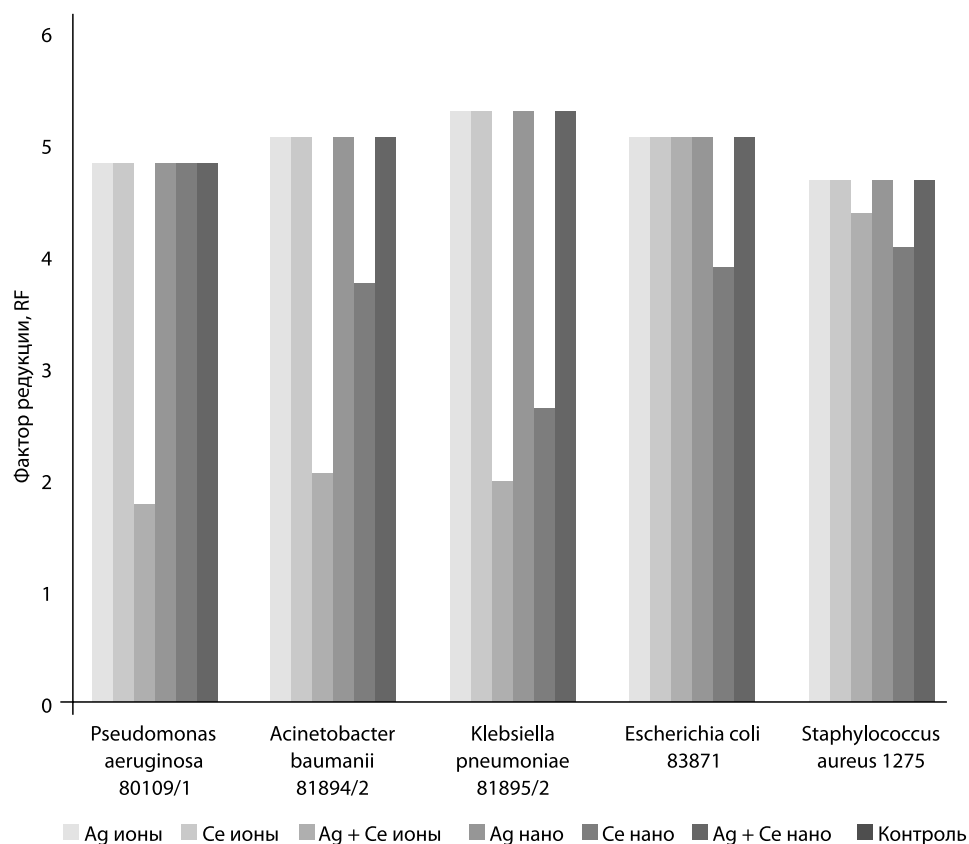


Рис. 3. Изучение антибактериальной активности исследуемых образцов количественным суспензионным методом, экспозиция 24 часа

Fig. 3. Study of the antibacterial activity of test samples by quantitative suspension method, exposure for 24 hours

с наночастицами церия проявили высокую антимикробную активность в отношении *P. aeruginosa* и *St. aureus* и умеренную в отношении *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, уступая в активности нановолокнам хитозана с ионами церия. Образцы нановолокон хитозана, модифицированные комплексом наночастиц серебра и церия, проявили антимикробные свойства, сопоставимые с таковыми у образцов, модифицированных только ионами и только наночастицами серебра, а в отношении *K. pneumoniae*, *Escherichia coli* – превосходящими их.

Низкая концентрация металлов в исследуемых материалах в перспективе может принести как клиническую пользу за счет уменьшения нежелательных явлений, связанных с воздействием серебра и церия на организм пациента, так и экономическую выгоду за счет уменьшения количества необходимого сырья, представляющего собой драгоценные и редкие металлы.



■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нановолокна хитозана, модифицированные наночастицами серебра, наночастицами церия, а также комплексом наночастиц серебра и церия, проявляют высокую антимикробную активность в отношении всех изученных госпитальных штаммов *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *St. aureus*. Поэтому образцы именно этих составов представляют интерес для дальнейшего исследования их лечебного действия в эксперименте на модели раневого процесса.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Järbrink K. Prevalence and incidence of chronic wounds and related complications: a protocol for a systematic review. *Syst. Rev.* 2016;5:152–158. doi: 10.1186/s13643-016-0329-y
2. Eming S.A., Martin P., Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci. Translational Med.* 2014;6:265–266. doi: 10.1126/scitranslmed.3009337
3. Bowler G. Wound pathophysiology, infection and therapeutic options. *Ann. Med.* 2002;34:419–427. doi: 10.1080/078538902321012360
4. Natarajan S. Advances in wound care and healing technology. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1:269–275. doi: 10.2165/00128071-200001050-00002
5. Ki V., Rotstein C. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: a review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 2008;19:173–184. doi: 10.1155/2008/846453
6. Cardona F., Wilson S.E. Skin and soft-tissue infections: a critical review and the role of telavancin in their treatment. *Clin. Infect. Dis.* 2015;61:69–78. doi: 10.1093/cid/civ528
7. Rzheussky S. Silver nanoparticles in medicine. *Vestnik VGMU.* 2022;21(2):15–24. doi: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.2.15>. (in Russian)
8. Sidorenko S., Kolupaev V. *Antibiogram: Disk diffusion method. Interpretation of results.* M.: "Arina", 1999. 32 p. (in Russian)
9. *Methods for testing and evaluating the antimicrobial activity of disinfectants and antiseptics. Instructions for use.* Registration number 11-20-204-2003. Approved on December 22, 2003 by the Chief State Sanitary Doctor of the Republic of Belarus. (in Russian)



Теренин М.А.¹✉, Грачев С.С.², Титова А.Д.², Миронович Д.А.¹, Петух Е.А.³, Гордейко В.А.², Ермоленко У.А.²

¹ 6-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ 11-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Обзор рекомендаций Европейского общества анестезиологии и интенсивной терапии по периоперационному ведению нейромышечной блокады

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Теренин М.А. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста и редактирование; Грачев С.С. – написание текста, редактирование; Титова А.Д. – написание текста, редактирование; Миронович Д.А. – редактирование статьи; Петух Е.А. – редактирование статьи; Гордейко В.А. – сбор и обработка материала; Ермоленко У.А. – сбор и обработка материала.

Подана: 01.04.2023

Принята: 12.06.2023

Контакты: jack_66@mail.ru

Резюме

В начале 2023 г. экспертами Европейского общества анестезиологии и интенсивной терапии было опубликовано первое руководство по периоперационному ведению нейромышечной блокады, основанное на обзоре литературы до 31 декабря 2021 г. Данный документ включает в себя 8 рекомендаций, направленных на улучшение качества оказания медицинской помощи врачами-анестезиологами и обеспечение безопасности пациентов в периоперационном периоде. Чтобы облегчить их внедрение в клиническую практику, руководство было намеренно ограничено 3 клинически значимыми вопросами: значением миорелаксантов для интубации трахеи, вкладом миорелаксантов в улучшение хирургических условий ведения операций и значением нейромышечного мониторинга и фармакологической реверсии в уменьшении остаточного нейромышечного блока и послеоперационных миорелаксанта-ассоциированных осложнений дыхательной системы.

Ключевые слова: нейромышечная блокада, миорелаксанты, нейромышечный мониторинг, TOF, остаточный нейромышечный блок, реверсия нейромышечного блока



Terenin M.¹✉, Grachev S.², Titova A.², Mironovich D.¹, Petuch A.³, Gordeyko V.², Yermolenko U.²

¹ 6th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ 11th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

A Review of the European Society of Anesthesiology and Intensive Care Guidelines for Perioperative Management of Neuromuscular Blockade

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Terenin M. – study concept and design, text writing, editing; Grachev S. – text writing, editing; Titova A. – text writing, editing; Mironovich D. – editing; Petuch A. – editing; Gordeyko V. – materials processing; Yermolenko U. – materials processing.

Submitted: 01.04.2023

Accepted: 12.06.2023

Contacts: jack_66@mail.ru

Abstract

In early 2023, experts of the European Society of Anesthesiology and Intensive Care published the first guidelines for the perioperative management of neuromuscular blockade, based on the literature review through December 31, 2021. This document includes 8 recommendations aimed at improving the quality of care provided by anesthesiologists and ensuring patient safety in the perioperative period. To facilitate their implementation in clinical practice, the guidelines were deliberately limited to three clinically relevant issues: the value of muscle relaxants for tracheal intubation, the contribution of muscle relaxants to the improvement of surgical conditions during a surgery, and the value of neuromuscular monitoring and pharmacological reversion to reduce residual neuromuscular block and postoperative muscle relaxant-associated respiratory complications.

Keywords: neuromuscular blockade, muscle relaxants, neuromuscular monitoring, TOF, residual neuromuscular block, reversal of neuromuscular block

■ АКТУАЛЬНОСТЬ

В недавнем научном обзоре рассматривалась практика ведения нейромышечной блокады (НМБ) в Европе. В этом исследовании 17 150 пациентов подвергались воздействию миорелаксантов, но нейромышечный мониторинг (НММ) не использовался более чем у 10 000 из них, время экстубации было основано исключительно на клинических критериях примерно у 12 000 пациентов, и более 8 300 пациентов не получали каких-либо реверсивных агентов в конце операции. Наконец, только 16,5% пациентов (2 839 / 17 150), подвергшихся воздействию миорелаксантов, были экстубированы с документально подтвержденным методом объективизации четырехразрядной стимуляции (TOF) – TOF-соотношение > 0,9 [1]. Очевидно, что такая очень высокая частота неадекватного ведения НМБ увеличивала частоту остаточного мышечного блока и миорелаксant-ассоциированных послеоперационных легочных осложнений (ПЛО) [1]. Эти данные вызывают тревогу, поскольку доступный НММ,

а также миорелаксанты и их антагонисты в основном позволяют хорошо переносить НМБ [2].

До сих пор периоперационное ведение НМБ еще не рассматривалось в руководствах Европейского общества анестезиологии и интенсивной терапии (ЕОАИТ). Таким образом, с учетом вышеупомянутого исследования для повышения безопасности пациентов и качества оказания медицинской помощи руководство ЕОАИТ поручило рабочей группе экспертов изучить литературу по данной тематике и предоставить набор практических рекомендаций по периоперационному ведению НМБ [2].

■ ВВЕДЕНИЕ

Эксперты в руководстве определили 3 главных клинических вопроса, на основе которых и формировались текущие рекомендации [2]:

- необходимы ли миорелаксанты для облегчения интубации трахеи у взрослых?
- влияет ли глубина НМБ на результат оперативного лечения вабдоминальной хирургии?
- каковы стратегии диагностики и лечения остаточной НМБ?

Таблица 1
Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактические, диагностические, лечебные, реабилитационные вмешательства) [2]

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество, и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Таблица 2
Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактические, лечебные, реабилитационные вмешательства) [2]

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай – контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов



В данном руководстве все сведения ранжированы по уровню убедительности рекомендаций (УУР) и уровню достоверности доказательств (УДД) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме (табл. 1 и 2).

Необходимо ли использование миорелаксантов для облегчения интубации трахеи?

Рекомендация 1. Рекомендуется использовать миорелаксанты для облегчения интубации трахеи (1А) [2].

Рекомендация 2. Рекомендуется использовать миорелаксанты для уменьшения повреждения глотки и/или гортани при эндотрахеальной интубации (1С) [2].

Рекомендация 3. Рекомендуется использовать быстродействующий миорелаксант для быстрой последовательной индукции (БПИ) – сукцинилхолин 1 мг/кг или рокуроний 0,9–1,2 мг/кг (1В) [2].

Комментарий. При оценке потребности в миорелаксантах для оротрахеальной интубации в рассмотренных исследованиях эксперты изучали применение сукцинилхолина, рокурония, атракурия, цисатракурия, рапакурония, мивакурия и векурония у взрослых пациентов. В результате были получены данные от 1405 пациентов, получавших миорелаксант при эндотрахеальной интубации, и от 1364 пациентов, не получавших миорелаксант. Плохие условия интубации наблюдались у 370 пациентов без миорелаксантов (27%) и у 45 пациентов (3%), получавших миорелаксанты. Таким образом, применение миорелаксантов привело к снижению риска плохих условий при интубации трахеи на 24% [2]. Эти выводы подтверждаются в работе Lundstrom с соавторами – индукция без миорелаксантов как независимый фактор риска трудной интубации трахеи [3].

Оротрахеальная интубация сопряжена с риском и дискомфортом для пациентов. Наиболее часто наблюдаемыми осложнениями являются боль после манипуляции, охриплость и преходящие изменения голоса, а также повреждение голосовых связок. Были описаны случаи повреждения глотки и/или гортани в 7 исследованиях [4–10]. Для решения проблемы возникновения этих осложнений эксперты объединили общее количество интубированных пациентов с применением миорелаксантов (группа 1, n=397) и общее количество пациентов, у которых методика проводилась без миорелаксантов (группа 2, n=447). Во 2-й группе у 173 пациентов (38%) были обнаружены повреждения глотки или гортани, а в 1-й группе – у 109 пациентов (27%). Таким образом, использование миорелаксантов снижает риск повреждения дыхательных путей у пациентов во время общей анестезии на 11% [2]. Эксперты подчеркивают, что во время экстубации также может произойти повреждение глотки или гортани. Таким образом, можно добиться дальнейшего снижения частоты возникновения последнего [2].

В экстренной хирургии пациентам может потребоваться БПИ с целью профилактики регургитации желудочного содержимого и последующей аспирации. Чтобы избежать масочной вентиляции, улучшить условия интубации и снизить риск трудной интубации трахеи в этой ситуации, миорелаксанты для БПИ должны действовать быстро. Традиционно для этой цели миорелаксантом выбора был сукцинилхолин ввиду быстрого начала и короткой продолжительности действия, но он обладает спектром серьезных побочных эффектов. Рокуроний был предложен в качестве альтернативы сукцинилхолину [2]. Согласно недавнему Кокрейновскому обзору,

рокуроний в дозе 0,6–0,7 мг/кг реже создавал оптимальные условия для интубации для БПИ, чем сукцинилхолин. Также не было выявлено статистических различий при увеличении дозы рокурония с 0,9 до 1,0 или 1,2 мг/кг [11]. Чтобы преодолеть более длительный мышечный блок рокурония при БПИ по сравнению с сукцинилхолином, в операционной должна быть соответствующая доза сугаммадекса для реверсии НМБ [12].

Влияет ли глубина НМБ на результаты лечения пациентов в абдоминальной хирургии (например, при лапаротомии или лапароскопии)?

Рекомендация 4. Рекомендуются углублять НМБ, если необходимо улучшить условия для работы хирургов (1В) [2].

Рекомендация 5. Недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать глубокую НМБ в целом для уменьшения послеоперационной боли или снижения частоты периоперационных осложнений (2С) [2].

Комментарии. При оценке потребности в миорелаксантах для оптимальных хирургических условий экспертами были рассмотрены исследования, в которых изучалась глубокая (гНМБ) и умеренная нейромышечная блокада (уНМБ) у взрослых. В разных исследованиях гНМБ определялась как посттетанический счет от 0 до 5, а уНМБ – как минимум 1 ответ при TOF-мониторинге [2]. Даже несмотря на то, что в большинстве включенных исследований сообщалось о некоторой пользе гНМБ для лучших хирургических условий, комфорта и/или безопасности пациента, эти результаты были получены в небольших исследованиях (около 60 пациентов) и различия в них были незначительными [2].

Хирургические условия и обзор операционного поля были оценены значительно лучше при гНМБ в 16 исследованиях [13–28]. Однако клинические преимущества концепции гНМБ все еще остаются спорными. Условия хирургического пространства определяются не только глубиной нейромышечного блока, но и факторами, не связанными с релаксацией, такими как глубина или тип анестезии (ингаляционная или внутривенная). Кроме того, в этом контексте могут оказывать влияние факторы, связанные с пациентом, такие как строение брюшной стенки, спайки, размер органа, возраст или пол. Наконец, требования к НМБ могут не быть постоянными во время процедуры; на некоторых этапах может потребоваться большее расслабление, чем на других.

Только в 3 из 15 исследований, в которых оценивалась послеоперационная боль, авторы сообщили о значительных различиях между группами, при этом у пациентов отмечалась польза от гНМБ [17, 29, 30]. Точно так же 3 из 19 исследований, в которых изучали возникновение нежелательных явлений или осложнений в более широком смысле, сообщали о меньшем количестве событий в группе гНМБ [15, 24, 29]. Таким образом, необходимы более качественно спланированные исследования, изучающие, превосходит ли глубокая НМБ умеренную в отношении периоперационного исхода для пациента [2].

Каковы стратегии диагностики и лечения остаточной НМБ?

Рекомендация 6. Рекомендуются использовать стимуляцию локтевого нерва и количественный НММ мышцы, приводящей большой палец, для исключения остаточной НМБ (1В) [2].



Рекомендация 7. Рекомендуется использовать сугаммадекс для предотвращения глубокой (посттетанический счет >1 и количество ответов $\text{TOF}=0$), умеренной (количество ответов TOF от 1 до 3) и поверхностной НМБ (количество ответов $\text{TOF}=4$ и TOF -соотношение $<0,4$), вызванной аминостероидными миорелаксантами (рокуроний, векуроний) (1А) [2].

Рекомендация 8. Рекомендуется спонтанно восстанавливать мышечное сокращение (т. е. TOF -соотношение $>0,2$) до начала реверсии на основе неостигмина и продолжать количественный НММ до тех пор, пока не будет достигнуто TOF -соотношение $>0,9$ (1С) [2].

Комментарии. В процессе подготовки текущих рекомендаций при оценке стратегий диагностики остаточного мышечного блока были рассмотрены исследования, сравнивающие количественный НММ с качественным или без применения НММ (TOF -соотношение $<0,9$ считалось остаточной НМБ). Экспертами были проанализированы данные 788 пациентов. 334 пациентам проводился количественный НММ в мышце, приводящей большой палец, и у 19 пациентов (6%) регистрировался остаточный мышечный блок. Остальные 454 пациента находились под наблюдением либо с помощью качественного НММ в мышце, приводящей большой палец, либо без НММ, и у 121 из них (27%) отмечался остаточный блок: у 29 из 164 (18%) наблюдался в группе качественного НММ и у 92 из 290 (32%) в группе без НММ [2]. Эти выводы подтверждаются в рассмотренном экспертами метаанализе, включающем 12 664 пациента [31].

Изолированное применение количественного НММ в конце операции менее надежно для выявления остаточной НМБ по сравнению с непрерывным мониторингом [32]. В зависимости от соответствующего устройства может потребоваться калибровка, определение эталонного значения или идентификация супрамаксимальной стимуляции. TOF -соотношение $>0,9$ является минимальным уровнем нейромышечного восстановления, необходимым для экстубации. Однако если не было калибровки НММ в начале операции (т. е. до введения миорелаксанта), то TOF -порог должен быть равен 1,0 [33].

Чтобы оценить стратегии лечения остаточной НМБ, были рассмотрены исследования, изучающие нейромышечное восстановление и ПЛО (ОРДС, подозрение на пневмонию, аспирационный пневмонит, ателектаз, бронхоспазм, отек легких и др.) после реверсии на основе сугаммадекса и неостигмина (TOF -соотношение $<0,9$ считалось остаточной НМБ) [2].

В Кокрейновском систематическом обзоре сообщалось о более коротком времени достижения TOF -соотношения $>0,9$ при применении сугаммадекса, в сравнении с неостигмином, у пациентов с уНМБ и гНМБ (уНМБ: 2 против 12,9 мин; гНМБ: 2,9 против 48,8 мин) [34].

В 4 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) сообщалось о более коротком времени достижения TOF -соотношения $>0,9$, когда применялась реверсия поверхностной НМБ (TOF -соотношение от 0,4 до 0,9) сугаммадексом или неостигмином. При применении сугаммадекса TOF -соотношения $>0,9$ достигали в течение 5 мин [35–38]. Этот порог не был достигнут всеми пациентами в течение 10, 15 или 30 мин после введения неостигмина в дозах от 40 до 50 мг/кг при TOF -соотношении 0,2 и 0,1 [36]. При TOF -соотношении, равном 0,5, у всех пациентов, получивших неостигмин, восстановили нейромышечную проводимость до TOF -соотношения $>0,9$ в течение 5 мин [38].

Эксперты изучили частоту остаточной НМБ после применения сугаммадекса по сравнению с использованием неостигмина. Она встречалась в 2% случаев (14/637 пациентов) при введении сугаммадекса (от 2 до 4 мг/кг) и увеличивалась до 24% (141/584 пациента) при введении неостигмина (от 30 до 50 мг/кг) [2].

Были рассмотрены 1 проспективное обсервационное исследование и 1 РКИ, в которых изучалась частота ПЛО после применения неостигмина или сугаммадекса [39, 40]. В первом исследовании сообщалось о значительном снижении ПЛО при применении сугаммадекса по сравнению с неостигмином; РКИ, хотя и недостаточно мощное, не смогло подтвердить эти данные. Однако с учетом многофакторности причин ПЛО для ответа на этот вопрос необходимы крупные обсервационные исследования [41].

Многоцентровой когортный анализ с участием 45 712 пациентов выявил более низкую частоту легочных осложнений (3,5 против 4,8%), пневмонии (1,3 против 2,2%) и дыхательной недостаточности (0,8 против 1,7%) после сугаммадекса по сравнению с неостигмином [42]. Аналогичные результаты были получены в когорте из 7 316 пациентов, у которых замена неостигмина в качестве стандартного фармакологического реверсивного агента на сугаммадекс была связана со снижением ПЛО с 6,1 до 4,2% [43]. Однако применение сугаммадекса ограничивается НМБ на основе векурония или рокурония [1].

Для повышения вероятности эффективной реверсии НМБ следует оптимизировать условия, определяющие наилучшую эффективность неостигмина (табл. 3) [2].

Таблица 3
Изменение нейромышечной проводимости после применения неостигмина [2]
Table 3
Changes in neuromuscular conduction after the use of neostigmine [2]

Восстановление нейромышечной проводимости до реверсии	Доза неостигмина	Нейромышечный исход
TOF-соотношение=0,6	30 мг/кг	TOF-соотношение>0,9 у всех пациентов менее чем за 10 мин [44]
TOF-соотношение=0,5	34 мг/кг	TOF-соотношение>0,9 у всех пациентов менее чем за 5 мин [38]
TOF-соотношение=0,4	30 мг/кг	TOF-соотношение>0,9 у всех пациентов менее чем за 10 мин [44]
TOF-соотношение=0,2	10–70 мг/кг	Невозможно достичь TOF-соотношения>0,9 у всех пациентов менее чем за 10 мин (независимо от дозы неостигмина) [35]
TOF=4 и TOF-соотношение=0,1	50 мг/кг	Через 15 мин после введения неостигмина у 25% пациентов TOF-соотношение<0,9 [36]
TOF=4 и TOF-соотношение=0,1	50 мг/кг	Через 30 мин после введения неостигмина у 3/13 пациентов TOF-соотношение<0,9 [37]
TOF=4	40 мг/кг	Через 10 мин после введения неостигмина у 35% пациентов TOF-соотношение<0,9 [45]
TOF=4	70 мг/кг	Через 20 мин после введения неостигмина у 25% пациентов TOF-соотношение<0,9 [46]
TOF=4	70 мг/кг	Через 10 мин после введения неостигмина у 75% пациентов TOF-соотношение<0,9 [46]



Как видно из результатов исследований, представленных в табл. 3, через 10 мин после введения 40 мг/кг неостигмина при появлении 4-го ответа TOF (т. е. $TOF=4$) у 35% пациентов TOF-соотношение все еще было меньше 0,9; данный факт подтверждает, что невозможно обеспечить эффективную реверсию НМБ при уровне $TOF=4$, если амплитуда четвертого ответа очень слабая или не достигнута [45]. Более того, увеличение дозы не улучшает этот результат, так как более высокие дозы не являются более эффективными. Время реверсии и восстановление мышечного сокращения до реверсии – единственные оставшиеся переменные, улучшающие действие неостигмина; чем меньше восстановление до реверсии, тем больше времени требуется для достижения TOF-соотношения $>0,9$ [44, 46, 47].

Baurain с соавторами наблюдали наилучшее восстановление TOF-соотношения через 15 мин после введения 40 мг/кг неостигмина при амплитуде восстановления проводимости от 25 до 50% до реверсии [47]. Тем не менее у некоторых пациентов в случае назначения неостигмина при более низкой степени спонтанного восстановления следует ожидать более продолжительного времени восстановления, чем 30 мин. Таким образом, если реверсия НМБ неостигмином (40 мг/кг) желательна в течение 10–15 мин после введения, эксперты рекомендуют спонтанное восстановление (т. е. TOF-соотношение $>0,2$) в момент применения неостигмина. Тем не менее если взять более длительный интервал (например, от 15 до 30 мин) между введением неостигмина и адекватным нейромышечным восстановлением, неостигмин (40 мг/кг) можно назначать при повторном появлении $TOF=4$ [2].

В обоих сценариях количественный НММ должен быть продолжен до тех пор, пока не будет достигнуто TOF-соотношение $>0,9$ (коэффициент $TOF=1,0$ при использовании мониторинга АМГ). Качественный НММ с периферической стимуляцией нерва может завышать оценку восстановления мышечного сокращения, вызванного неостигмином [35–37, 45].

■ ЗАЯВЛЕНИЯ ЭКСПЕРТОВ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

1. Текущие данные не позволяют рекомендовать один препарат вместо другого при реверсии НМБ при TOF-соотношении между 0,4 и 0,9. При выборе между сугаммадексом и неостигмином необходимо учитывать факторы, связанные с пациентом, а также доступность данных лекарственных средств [2].
2. Восстановление после НМБ, вызванной сукцинилхолином, также следует контролировать с помощью количественного НММ [2].

Недавно Schaefer с соавторами исследовали связь между сукцинилхолином и ПЛО: из 244 850 взрослых пациентов у 5,4% регистрировались ПЛО; чем выше доза сукцинилхолина, тем выше риск ПЛО. Данные результаты указывают на остаточную НМБ как на основной механизм развития легочных осложнений после операции [48]. На первый взгляд, это может показаться удивительным, так как поколения анестезиологов использовали сукцинилхолин из-за его уникальных свойств быстрого начала действия и короткой продолжительности. Тем не менее его фармакодинамический профиль характеризуется высокой индивидуальной вариабельностью, и данные сотрудников Датского исследовательского центра холинэстеразы свидетельствуют о дефиците активности бутирилхолинэстеразы в плазме как основном факторе риска неожиданного остаточного мышечного блока, респираторных осложнений и нарушения сознания во время пробуждения после применения сукцинилхолина [49, 50].

Более того, отсутствие НММ значительно увеличивает риск этих нежелательных явлений [51]. Следовательно, нейромышечную передачу следует контролировать количественно независимо от типа используемого миорелаксанта, даже если вводился только сукцинилхолин [52].

■ ОГРАНИЧЕНИЯ И ДАЛЬНЕЙШИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

У детей также может быть риск остаточной НМБ, но текущие рекомендации не касаются мониторинга этой группы пациентов. В данном руководстве не рассматривается ведение НМБ и НММ у пациентов в отделениях интенсивной терапии и реанимации [2].

Также экспертами не рассматривались другие локализации НММ, кроме комплекса локтевой нерв / мышца, приводящая большой палец. Действительно, данный нервно-мышечный комплекс чаще всего используется для НММ, что объясняется легкодоступностью во время операции и минимальным риском прямой стимуляции мышцы, а не нерва. Тем не менее стратегии мониторинга для клинических ситуаций, когда локтевой нерв / мышца, приводящая большой палец, недоступны, нуждаются в валидации [2].

Отсутствуют исследования по экстренной повторной интубации вскоре после отмены сугаммадекса [2].

Необходимы дополнительные исследования для определения клинически значимых исходов для пациентов с пороговыми значениями TOF-соотношения $>0,9$, а также инструменты для оценки стабильности и надежности TOF-соотношений $>0,9$ [2].

Необходимы исследования, сравнивающие сугаммадекс и неостигмин, для устранения поверхностной НМБ, в том числе для выбора дозировок сугаммадекса с этой целью [2].

Необходимы дальнейшие исследования для определения ситуаций, при которых может быть необходима глубокая НМБ [2].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной вывод экспертов Европейского общества анестезиологии и интенсивной терапии по периоперационному ведению НМБ заключается в том, что принятие решения о любой стратегии реверсии мышечного блока должно основываться на надежном количественном НММ. Однако последний также не является «волшебной палочкой», автоматически обеспечивающей надежные результаты. Большинству устройств требуется калибровка или определение базового значения перед миорелаксацией у конкретного пациента, в противном случае их производительность значительно снижается. В современной клинической практике нет ничего необычного в том, что количественный НММ применяется только в конце хирургической процедуры, особенно если одно и то же устройство используется в нескольких операционных. Однако в этих условиях даже количественного (некалиброванного, ненормализованного) НММ недостаточно для надежного исключения остаточного паралича. Как следствие, наличие количественного НММ в каждой отдельной операционной является необходимым условием для его надлежащего использования.

Более того, надежный количественный НММ является основным условием любой подходящей стратегии периоперационной реверсии НМБ, будь то спонтанное восстановление или восстановление после применения сугаммадекса или неостигмина.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kirmeier E., Eriksson L.I., Lewald H., et al. Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants (POPULAR): a multicentre, prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2019;7:129–140. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30294-7
2. Fuchs-Buder T., Romero C.S., Heidrun Lewald H., et al. Perioperative management of neuromuscular blockade: a guideline from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. *European Journal of Anaesthesiology.* 2023;40:82–94. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001769
3. Lundström L.H., Möller A.M., Rosenstock C., et al. Avoidance of neuromuscular blocking agents may increase the risk of difficult tracheal intubation: a cohort study of 103,812 consecutive adult patients recorded in the Danish Anaesthesia Database. *Br J Anaesth.* 2009;103:283–290. DOI: 10.1093/bja/aep124
4. Bouvet L., Stoian A., Jacquot-Laperrière S., et al. Laryngeal injuries and intubating conditions with or without muscular relaxation: an equivalence study. *Can J Anaesth.* 2008;55:674–684. DOI: 10.1007/BF03017743
5. Combes X., Andriamifidy L., Dufresne E., et al. Comparison of two induction regimens using or not using muscle relaxant: impact on postoperative upper airway discomfort. *Br J Anaesth.* 2007;99:276–281. DOI: 10.1093/bja/aem147
6. Gonzalez Obregon M.P., Rivera Diaz R.C., Ordonez Molina J.E., et al. Tracheal intubation quality under Remifentanyl-Propofol with Sevoflurane compared with Remifentanyl-Propofol with Rocuronium: a randomized double-blind clinical trial. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2010;57:351–356. DOI: 10.1016/s0034-9356(10)70247-4
7. Gulhas N., Topal S., Erdogan Kayhan G., et al. Remifentanyl without muscle relaxants for intubation in microlaryngoscopy: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:1967–1973.
8. Mencke T., Jacobs R.M., Machmueller S., et al. Intubating conditions and side effects of Propofol, Remifentanyl and Sevoflurane compared with Propofol, Remifentanyl and Rocuronium: a randomised, prospective, clinical trial. *BMC Anaesthesiol.* 2014;14:39. DOI: 10.1186/1471-2253-14-39
9. Mencke T., Echternach M., Kleinschmidt S., et al. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation: a randomized controlled trial. *Anesthesiology.* 2003;98:1049–1056. DOI: 10.1097/00005542-200305000-00005
10. Schleich N., Mertzluft F., Soltesz S., et al. Remifentanyl and Propofol without muscle relaxants or with different doses of rocuronium for tracheal intubation in outpatient anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000;44:720–726. DOI: 10.1034/j.1399-6576.2000.440610.x
11. Tran D.T.T., Newton E.K., Mount V.A.H., et al. Rocuronium vs. Succinylcholine for rapid sequence intubation: a Cochrane systematic review. *Anaesthesia.* 2017;72:765–777. DOI: 10.1111/anae.13903
12. Sorensen M.K., Bretlau C., Gatke M.R., et al. Rapid sequence induction and intubation with rocuronium-sugammadex compared with succinylcholine: a randomized trial. *Br J Anaesth.* 2012;108:682–689. DOI: 10.1093/bja/aer503
13. Barrio J., Errando C.L., Garcia-Ramon J., et al. Influence of depth of neuromuscular blockade on surgical conditions during low-pressure pneumoperitoneum laparoscopic cholecystectomy: a randomized blinded study. *J Clin Anesth.* 2017;42:26–30. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.08.005
14. Barrio J., Errando C.L., San Miguel G., et al. Effect of depth of neuromuscular blockade on the abdominal space during pneumoperitoneum establishment in laparoscopic surgery. *J Clin Anesth.* 2016;34:197–203. DOI: 10.1016/j.jclinane.2016.04.017
15. Blobner M., Frick C.G., Stauble R.B., et al. Neuromuscular blockade improves surgical conditions (NISCO). *Surg Endosc.* 2015;29:627–636. DOI: 10.1007/s00464-014-3711-7
16. Honing G.H.M., Martini C.H., Olofson E., et al. Deep neuromuscular block does not improve surgical conditions in patients receiving sevoflurane anaesthesia for laparoscopic renal surgery. *Br J Anaesth.* 2021;126:377–385. DOI: 10.1016/j.bja.2020.09.024
17. Kim M.H., Lee K.Y., Lee K.Y., et al. Maintaining optimal surgical conditions with low insufflation pressures is possible with deep neuromuscular blockade during laparoscopic colorectal surgery: a prospective, randomized, double-blind parallel-group clinical trial. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e2920. DOI: 10.1097/MD.0000000000002920
18. King M., Sujirattanawimol N., Danielson D.R., et al. Requirements for muscle relaxants during radical retropubic prostatectomy. *Anesthesiology.* 2000;93:1392–1397. DOI: 10.1097/00005542-200012000-00008
19. Koo B.W., Oh A.Y., Na H.S., et al. Effects of depth of neuromuscular block on surgical conditions during laparoscopic colorectal surgery: a randomized controlled trial. *Anaesthesia* 2018;73:1090–1096. DOI: 10.1111/anae.14304
20. Koo B.W., Oh A.Y., Seo K.S., et al. Randomized clinical trial of moderate versus deep neuromuscular block for low-pressure pneumoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg.* 2016;40:2898–2903. DOI: 10.1007/s00268-016-3633-8
21. Koo C.H., Chung S.H., Kim B.G., et al. Comparison between the effects of deep and moderate neuromuscular blockade during transurethral resection of bladder tumor on endoscopic surgical condition and recovery profile: a prospective, randomized, and controlled trial. *World J Urol.* 2019;37:359–365. DOI: 10.1007/s00345-018-2398-0
22. Leeman M., Biter L.U., Apers J.A., et al. Low-pressure pneumoperitoneum with deep neuromuscular blockade in metabolic surgery to reduce postoperative pain: a randomized pilot trial. *Surg Endosc.* 2021;35:2838–2845. DOI: 10.1007/s00464-020-07719-w
23. Madsen M.V., Gatke M.R., Springborg H.H., et al. Optimising abdominal space with deep neuromuscular blockade in gynaecologic laparoscopy: a randomised, blinded crossover study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015;59:441–447. DOI: 10.1111/aas.12493
24. Madsen M.V., Scheppan S., Mork E., et al. Influence of deep neuromuscular block on the surgeons' assessment of surgical conditions during laparotomy: a randomized controlled double blinded trial with rocuronium and sugammadex. *Br J Anaesth.* 2017;119:435–442. DOI: 10.1093/bja/aex241
25. Martini C.H., Boon M., Bevers R.F., et al. Evaluation of surgical conditions during laparoscopic surgery in patients with moderate vs deep neuromuscular block. *Br J Anaesth.* 2014;112:498–505. DOI: 10.1093/bja/aet377
26. Ozdemir-van Brunschot D.M.D., Braat A.E., van der Jagt M.F.P., et al. Deep neuromuscular blockade improves surgical conditions during low pressure pneumoperitoneum laparoscopic donor nephrectomy. *Surg Endosc.* 2018;32:245–251. DOI: 10.1007/s00464-017-5670-2
27. Rosenberg J., Herring W.J., Blobner M., et al. Deep neuromuscular blockade improves laparoscopic surgical conditions: a randomized controlled study. *Adv Ther.* 2017;34:925–936. DOI: 10.1007/s12325-017-0495-x
28. Torensma B., Martini C.H., Boon M., et al. Deep neuromuscular block improves surgical conditions during bariatric surgery and reduces postoperative pain: a randomized double blind controlled trial. *PLoS One.* 2016;11:e0167907. DOI: 10.1371/journal.pone.0167907
29. Bruntjes M.H.D., Krijtenburg P., Martini C.H., et al. Efficacy of profound versus moderate neuromuscular blockade in enhancing postoperative recovery after laparoscopic donor nephrectomy: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2019;36:494–501. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000992
30. Madsen M.V., Istre O., Staehr-Rye A.K., et al. Postoperative shoulder pain after laparoscopic hysterectomy with deep neuromuscular blockade and low-pressure pneumoperitoneum: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33:341–347. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000360
31. Carvalho H., Verdonck M., Cools W., et al. Forty years of neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis and evaluation of confidence in network meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2020;125:466–482. DOI: 10.1016/j.bja.2020.05.063

32. Samet A., Capron F., Alla F., et al. Single acceleromyographic train-of-four, 100-Hertz tetanus or double-burst stimulation: which test performs better to detect residual paralysis? *Anesthesiology*. 2005;102:51–56. DOI: 10.1097/00000542-200501000-00011
33. Capron F., Alla F., Hottier C., et al. Can acceleromyography detect low levels of residual paralysis? A probability approach to detect a mechanomyographic train-of-four ratio of 0.9. *Anesthesiology*. 2004;100:1119–1124. DOI: 10.1097/00000542-200405000-00013
34. Hristovska A.M., Duch P., Allingstrup M., et al. The comparative efficacy and safety of sugammadex and neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. A Cochrane systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia*. 2018;73:631–641. DOI: 10.1111/anae.14160
35. Kaufhold N., Schaller S.J., Stauble C.G., et al. Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of residual neuromuscular block at a train-of-four ratio of 0.2 (SUNDRO20). *Br J Anaesth*. 2016;116:233–240. DOI: 10.1093/bja/aev437
36. Pongracz A., Szatmari S., Nemes R., et al. Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex at the reappearance of four twitches to train-of-four stimulation. *Anesthesiology*. 2013;119:36–42. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318297ce95
37. Asztalos L., Szabo-Maak Z., Gajdos A., et al. Reversal of vecuronium induced neuromuscular blockade with low-dose sugammadex at train-of-four count of four: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2017;127:441–449. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001744
38. Schaller S.J., Fink H., Ulm K., Blobner M. Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of shallow residual neuromuscular block. *Anesthesiology*. 2010;113:1054–1060. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181f4182a
39. Martinez-Ubieto J., Ortega-Lucea S., Pascual-Bellosta A., et al. Prospective study of residual neuromuscular block and postoperative respiratory complications in patients reversed with neostigmine versus sugammadex. *Minerva Anestesiol*. 2016;82:735–742. DOI: 10.1016/j.bja.2021.04.026
40. Togioka B.M., Yanez D., Aziz M.F., et al. Randomised controlled trial of sugammadex or neostigmine for reversal of neuromuscular block on the incidence of pulmonary complications in older adults undergoing prolonged surgery. *Br J Anaesth*. 2020;124:553–561. DOI: 10.1016/j.bja.2020.01.016
41. Bartels K., Hunter J.M. Neostigmine versus sugammadex: the tide may be turning, but we still need to navigate the winds. *Br J Anaesth*. 2020;124:504–507. DOI: 10.1016/j.bja.2020.02.021
42. Kheterpal S., Vaughn M.T., Dubovoy T.Z., et al. Sugammadex versus neostigmine for reversal of neuromuscular blockade and postoperative pulmonary complications (STRONGER): a multicenter matched cohort analysis. *Anesthesiology*. 2020;132:1371–1381. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003256
43. Krause M., McWilliams S.K., Bullard K.J., et al. Neostigmine versus sugammadex for reversal of neuromuscular blockade and effects on reintubation for respiratory failure or newly initiated noninvasive ventilation: an interrupted time series design. *Anesth Analg*. 2020;131:141–151. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004505
44. Fuchs-Buder T., Meistelman C., Alla F., et al. Antagonism of low degrees of atracurium-induced neuromuscular blockade: dose-effect relationship for neostigmine. *Anesthesiology*. 2010;112:34–40. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181c53863
45. Thilen S.R., Ng L.C., Cain K.C., et al. Management of rocuronium neuromuscular block using a protocol for qualitative monitoring and reversal with neostigmine. *Br J Anaesth*. 2018;121:367–377. DOI: 10.1016/j.bja.2018.03.029
46. Kirkegaard H., Heier T., Caldwell J.E. Efficacy of tactile-guided reversal from cisatracurium-induced neuromuscular block. *Anesthesiology*. 2002;96:45–50. DOI: 10.1097/00000542-200201000-00013
47. Baurain M.J., Dernovoi B.S., D'Hollander A.A., et al. Conditions to optimise the reversal action of neostigmine upon a vecuronium-induced neuromuscular block. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1996;40:574–578. DOI: 10.1111/j.1399-6576.1996.tb04490.x
48. Schaefer M.S., Hammer M., Santer P., et al. Succinylcholine and postoperative pulmonary complications: a retrospective cohort study using registry data from two hospital networks. *Br J Anaesth*. 2020;125:629–636. DOI: 10.1016/j.bja.2020.05.059
49. Dell-Kuster S., Levano S., Burkhardt C.S., et al. Predictors of the variability in neuromuscular block duration following succinylcholine: a prospective, observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32:687–696. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000308
50. Thomsen J.L., Nielsen C.V., Eskildsen K.Z., et al. Awareness during emergence from anaesthesia: significance of neuromuscular monitoring in patients with butyrylcholinesterase deficiency. *Br J Anaesth*. 2015;115(Suppl 1):i78–i88. DOI: 10.1093/bja/aev096
51. Thomsen J.L., Nielsen C.V., Palmqvist D.F., et al. Premature awakening and underuse of neuromuscular monitoring in a registry of patients with butyrylcholinesterase deficiency. *Br J Anaesth*. 2015;115(Suppl 1):i89–i94. DOI: 10.1093/bja/aev103
52. Schmartz D., Chenard L., Baumann C., et al. A modified train-of-four ratio to assess recovery from depolarizing neuromuscular blockade after succinylcholine, a prospective observational study. *J Clin Monit Comput*. 2021;35:1133–1138. DOI: 10.1007/s10877-020-00560-5



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.2.024>



Нечипоренко А.Н.¹✉, Василевич Д.М.², Нечипоренко Н.А.¹, Юцевич Г.В.¹

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

Острый эмфизематозный пиелонефрит: опыт лечения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста – Нечипоренко Н.А.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Нечипоренко А.Н.; сбор материала, обработка – Василевич Д.М.; сбор материала, редактирование – Юцевич Г.В.

Подана: 16.02.2023

Принята: 12.06.2023

Контакты: nechiporenko_al@mail.ru

Резюме

Введение. Эмфизематозный пиелонефрит – редкая, но тяжелая форма некротизирующей инфекции, вызывающей образование газа в чашечно-лоханочной системе, почечной паренхиме, околопочечном пространстве. Общий уровень смертности достигает 20–40%.

Цель. Оценить собственные результаты лечения пациентов с острым эмфизематозным пиелонефритом.

Материалы и методы. Наблюдали 7 пациентов с эмфизематозным пиелонефритом. Все наши пациенты страдали сахарным диабетом, мочекаменной болезнью – 57,1%, гидронефроз выявлен у 71,4%.

Результаты. Оперативному лечению подверглись 5 человек, и 2 пациента лечились консервативно с хорошим эффектом. После операции умер 1 пациент.

Выводы. Всем пациентам с острым пиелонефритом на фоне сахарного диабета необходимо выполнение КТ почек; пациентам с эмфизематозным пиелонефритом I и II класса показано малоинвазивное лечение при сохраненном или восстановленном оттоке мочи из пораженной почки; антибактериальное лечение пациентов с эмфизематозным пиелонефритом должно проводиться по принципу дезэскалационной эмпирической антибактериальной терапии. Показания к выполнению нефрэктомии: 1) III класс эмфизематозного пиелонефрита (газ в паранефральном пространстве с обширной (более 2/3 почки) гнойной деструкцией почки); 2) неэффективность малоинвазивных методов лечения острого эмфизематозного пиелонефрита.

Ключевые слова: эмфизематозный пиелонефрит, компьютерная томография, сахарный диабет, мочекаменная болезнь, хирургическое лечение

Alexander N. Nechiporenko¹✉, Daniil M. Vasilevich², Nikolaj A. Nechiporenko¹,
Gennadzij V. Yucevich¹

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

Acute Emphysematous Pyelonephritis: Treatment Experience

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, text writing – Nikolaj A. Nechiporenko; study concept and design, material collecting, processing, text writing – Alexander N. Nechiporenko; collecting, processing – Daniil M. Vasilevich; collecting, editing – Gennadzij V. Yucevich.

Submitted: 16.02.2023

Accepted: 12.06.2023

Contacts: nechiporenko_al@mail.ru

Abstract

Introduction. Emphysematous pyelonephritis is a rare but severe form of necrotizing infection causing gas formation in the pelvicalyceal system, renal parenchyma, and perinephric space. The overall mortality rate reaches 20–40%.

Purpose. To evaluate our own treatment results in patients with acute emphysematous pyelonephritis.

Materials and methods. A total of 7 patients with emphysematous pyelonephritis were observed. All our patients suffered from diabetes mellitus and urolithiasis (57.1%); hydronephrosis was revealed in 71.4%.

Results. 5 people underwent surgical treatment and 2 patients were treated conservatively with a good effect. After the operation 1 patient died.

Conclusions. All patients with acute pyelonephritis against the background of diabetes mellitus need to undergo renal CT; patients with class I and II emphysematous pyelonephritis should be treated minimally invasively with preserved or restored urine outflow from the affected kidney; antibacterial treatment of patients with emphysematous pyelonephritis should be carried out according to the principle of de-escalating empirical antibacterial therapy. Indications for nephrectomy are: 1) class III emphysematous pyelonephritis (gas in the paranephral space with extensive (more than 2/3 of the kidney) purulent destruction of the kidney); 2) inefficiency of minimally invasive treatment methods of acute emphysematous pyelonephritis.

Keywords: emphysematous pyelonephritis, computed tomography, diabetes mellitus, urolithiasis, surgical treatment

■ ВВЕДЕНИЕ

В группе редких форм острого гнойного пиелонефрита (ОГП) особое место занимает эмфизематозный пиелонефрит (ЭП). Это объясняется стремительным, угрожающим жизни течением заболевания, спецификой диагностики, отсутствием четких рекомендаций по лечению и как следствие перечисленного – высокой летальностью (20–35%) [1–4].



Эмфизематозный пиелонефрит в 60% случаев развивается в силу инфицирования почки *E. coli*, в 26% – *Klebsiella pneumoniae*, в 10–14% случаев – бактериями семейств *Acinetobacter*, *Proteus*, *Streptococcus* [4]. Эти микроорганизмы вызывают развитие гнойного воспаления в паренхиме почки, но особенностью перечисленных уропатогенов является их способность разлагать тканевую глюкозу и лактат с образованием углекислого газа и водорода. Образующийся газ инфильтрирует интерстициальную ткань почки, затем может прорываться через почечный синус и распространяться на околопочечную клетчатку [4].

Данное свойство перечисленных микроорганизмов наиболее ярко реализуется у пациентов с сахарным диабетом (СД), который диагностируется у 90% пациентов с ЭП. У 30% пациентов с ЭП имеет место и обструкция мочеточника или абсцесс почки [5].

В патогенезе ЭП выделяют 4 основных фактора:

1. Наличие газообразующей флоры.
2. Высокий уровень глюкозы в почечной ткани.
3. Нарушение микроциркуляции в почечной паренхиме.
4. Недостаточный иммунный ответ.

Клинические проявления:

- заболевание начинается остро, повышается температура тела до 40 °С, появляются потрясающий озноб, тахикардия, тошнота, неукротимая рвота, боли в поясничной области, мышечные боли;
- при пальпации определяется увеличенная, резко болезненная почка;
- клиничко-лабораторные проявления ЭП типичны для острого пиелонефрита (ОП), но часто отмечается полиорганная дисфункция. В 15–20% случаев развивается септический шок.

Единственным абсолютным и специфичным признаком развития ЭП является появление газа в почке и паранефральной клетчатке, что надежно устанавливается только рентгеновскими методами, лучшим из которых является компьютерная томография (КТ) [2, 4].

Для оценки распространенности гнойно-деструктивного процесса в почке J.J. Huang и C.C. Tseng [6] предложили классификацию ЭП по степени распространения газа в почке и паранефральной клетчатке.

Классификация ЭП:

- I класс – наличие газа только в чашечно-лоханочной системе почки;
- II класс – наличие газа в паренхиме почки;
- IIIA класс – наличие газа в паранефральной клетчатке;
- IIIB класс – выход газа за пределы фасции Героты;
- IV класс – двусторонний процесс или ЭП единственной почки.

Приведенная классификация ЭП отражает степень вовлеченности тканей и тяжесть процесса.

Единые стандарты лечения пациентов с ЭП отсутствуют.

До недавнего времени единственным методом лечения пациентов с ЭП являлась нефрэктомия. Однако анализ публикаций последнего десятилетия, посвященных лечению ЭП, позволяет констатировать, что в лечении ЭП заметна тенденция, присущая лечебной тактике при ОГП, – преимущественно органосохраняющее малоинвазивное лечение с ограничением показаний для нефрэктомии [4, 7].

Так, при первичном ЭП I–II класса рекомендуется целенаправленная антибактериальная терапия. До идентификации уропатогена проводится эмпирическая внутривенная антибиотикотерапия фторхинолонами, ациламинопенициллинами с ингибиторами бета-лактамаз (пиперациллин + тазобактам), цефалоспорины 3-го и 4-го поколения, карбапенемами (имипенем-циластатин, меропенем, дорипенем). Возможно проведение комбинированной антибиотикотерапии следующими сочетаниями антибиотиков: аминогликозиды + защищенные пенициллины, аминогликозиды + фторхинолоны, аминогликозиды + цефалоспорины. При нарушении функции почек требуется коррекция дозы антибиотика с учетом клиренса креатинина [8].

При вторичном ЭП I–II класса – восстановление оттока мочи из пораженной почки пункционной нефростомией или стентированием мочеточника с последующей эмпирической антибактериальной терапией, а после получения результатов посева мочи и определения чувствительности уропатогенов – системная целенаправленная антибактериальная терапия + корригирующая инфузионная терапия + коррекция уровня сахара крови при наличии СД.

Успех лечения пациентов с ЭП I–II класса при СД зависит от раннего выявления уропатогена и использования принципа деэскалационной эмпирической антибиотикотерапии, который предусматривает назначение сразу наиболее эффективных антибиотиков широкого спектра действия с последующей коррекцией после идентификации бактериального агента [7].

На практике все же при диагностированном ЭП в лечении пациентов большинство урологов в настоящее время отдает предпочтение нефрэктомии. Аргументом в пользу такой лечебной тактики при ЭП является быстрое достижение полного объема медицинской помощи при гнойно-деструктивном процессе в почке [4].

Показаниями для малоинвазивного лечения (при сохраненном или восстановленном оттоке мочи из пораженной почки – антибактериальная терапия) пациентов с ЭП являются: ЭП I и II класса, а также ЭП III и IV класса при наличии менее 2 факторов риска, обуславливающих высокую летальность пациентов при ЭП (тромбоцитопения; ОПН; нарушение сознания; шок; обструкция мочевыводящих путей (мочекаменная болезнь и др.); иммунокомпрометированные лица; гиперкреатининемия >140 мкмоль/л) [4, 9]. Если такое лечение в течение 2–3 суток не дает эффекта, пациенту показана открытая операция, чаще всего в объеме нефрэктомии [6, 10].

Прямые показания для нефрэктомии при ЭП:

- полная потеря функции пораженной почки;
- обширная гнойная деструкция почечной паренхимы (2/3 почки);
- IIIa и IIIb классы ЭП;
- наличие двух или более факторов риска, обуславливающих высокую летальность пациентов при ЭП [6, 10].

Анализ литературы последних лет показывает, что результаты лечения пациентов с ЭП нельзя назвать удовлетворительными. Прогноз для жизни пациента при ЭП плохой. До 40% пациентов с ЭП при сахарном диабете умирает после нефрэктомии. Летальность после операции среди пациентов с ЭП без сахарного диабета достигает 30% [4]. Эти результаты требуют дальнейшего изучения проблемы ЭП и поиска эффективных методов лечения этого вида гнойного пиелонефрита.

В настоящей работе приводим собственные наблюдения пациентов с ЭП с позиции современных возможностей диагностики и лечения.



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить собственные результаты лечения пациентов с острым эмфизематозным пиелонефритом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2010 по 2022 год в клинике урологии УО «ГрГМУ» лечилось 116 пациентов с ОГП, развившимся на фоне сахарного диабета II типа. У 7 (6,0%) из них (6 женщин и 1 мужчина) был диагностирован ЭП.

При поступлении общее состояние всех 7 пациентов расценено как тяжелое. У 6 пациенток отмечались типичные клинические проявления острого одностороннего пиелонефрита и у 1 – двустороннего острого пиелонефрита. Всем проведено клиничко-лабораторное обследование, дополненное ультрасонографией почек, экскреторной урографией, и 5 пациенткам выполнена КТ живота и таза.

У всех пациентов рентгеновскими методами обследования (ЭУ и(или) КТ) подтверждено наличие газа в почке и в паранефральном пространстве, что позволило диагностировать ЭП. Оперированы 5 пациенток, и 2 пациента лечились консервативно. После операции умерла одна пациентка.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении состояние пациентов оценено как тяжелое. Все предъявляли жалобы, типичные для острого пиелонефрита: боли в поясничной области, повышение температуры тела с ознобами, расстройства акта мочеиспускания.

В анамнезе заболевания отмечена длительность заболевания до поступления в клинику 2–3 дня. Все страдали сахарным диабетом II типа, и 3 из них страдали МКБ.

При физикальном обследовании отмечена болезненность в поясничной области на стороне поражения, положительный симптом Пастернацкого, у 4 пациентов пальпировалась увеличенная болезненная почка. У 3 пациенток артериальное давление было <100/60 мм рт. ст.

В общем анализе крови у всех отмечены лейкоцитоз, содержание палочкоядерных нейтрофилов >10% и увеличение СОЭ.

В биохимическом анализе крови у всех мочевины >10 ммоль/л, креатинин >130 мкмоль/л, билирубин >25 мкмоль/л, pH крови <7,35; содержание калия в плазме крови >5,0 ммоль/л, С-реактивный белок >80 мг/л.

В анализах мочи отмечены лейкоцитурия, бактериурия, микрогематурия.

Таким образом, клиничко-лабораторное обследование позволило диагностировать острый пиелонефрит и полиорганную дисфункцию.

Всем выполнено УЗИ почек. Конкременты диагностированы в почках у 4, гидронефроз – у 5. У всех выявлены вероятные признаки ОГП: увеличение почки в размерах, увеличение толщины паренхимы, отсутствие дыхательных экскурсий почки, очаговая и диффузная неоднородность эхоструктуры паренхимы и у 3 – на фоне вероятных признаков ОГП были выявлены и абсолютные признаки ОГП: очаги неоднородной плотности в паренхиме почки. У 3 пациентов обращала на себя внимание плохая визуализация почки из-за гиперэхогенных структур в околопочечном пространстве (газ?).

Признаки наличия газа в почке и паранефральной клетчатке по результатам экскреторной урографии выявляются редко, поскольку скопление газа в области почки

на урограммах расценивается как газ в кишечнике. Подтвердить скопление газа в околопочечном пространстве на рентгенограмме можно в случаях, когда газ распространяется вокруг полюса почки с образованием серповидного контура и когда на отсроченных урограммах форма скопления газа в области почки не меняет свою форму по сравнению с обзорной урограммой.

Скопления пузырьков газа при ЭП могут обнаруживаться и в чашечно-лоханочной системе, и в мочеточнике [4].

Обзорная и экскреторная урография выполнена двум нашим пациенткам. У обеих выявлены газ в почке и в паранефральном пространстве на стороне поражения и резкое снижение выделения контрастного вещества обеими почками (рис. 1).

И 5 пациентам выполнена КТ почек. У всех на томограммах четко определялся газ в почке и в паранефральном пространстве (рис. 2, 3).

Эти 5 пациентов с ЭП III и IV класса оперированы – нефрэктомия выполнена троим пациентам и органосохраняющая операция – двум. После операции умерла 1 пациентка – после нефрэктомии при явлениях полиорганной недостаточности.

Два пациента с ЭП (I и II класс) при сохраненном оттоке мочи из пораженной почки получали антибактериальную терапию на фоне скорректированного сахара крови с хорошим результатом.

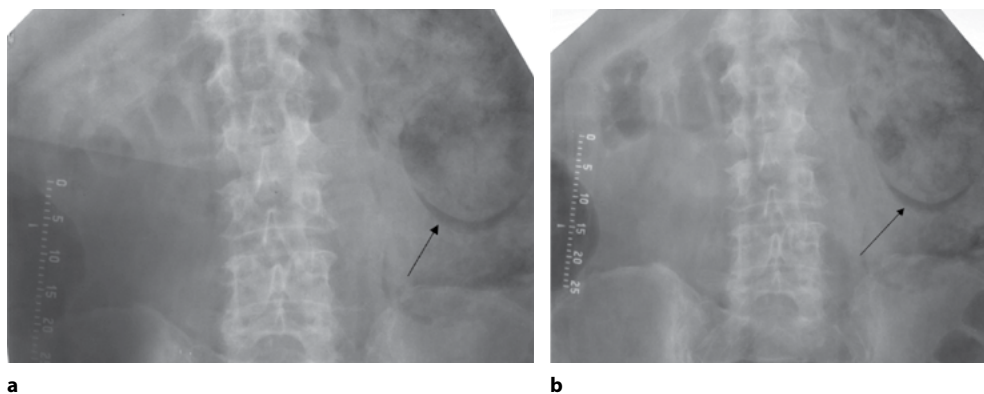


Рис. 1. Экскреторные урограммы пациентки с сахарным диабетом и клиникой острого пиелонефрита слева: а – урограмма, выполненная на 6-й минуте после введения контрастного вещества (временная линейка на рентгенограмме). Под нижним полюсом левой почки скопление газа серповидной формы (стрелка); б – урограмма, выполненная на 15-й минуте после введения контрастного вещества (временная линейка на рентгенограмме). Полоска газа под нижним полюсом левой почки сохраняет свою форму и положение – газ в паранефральном пространстве (стрелка). Эмфизематозный пиелонефрит IIIA класса

Fig. 1. Excretory urograms of a female patient with diabetes mellitus and clinical presentation of acute pyelonephritis on the left: a – urogram performed 6 minutes after contrast agent injection (time line on the film). Under the lower pole of the left kidney, a crescent-shaped accumulation of gas (arrow) is observed; b – urogram performed 15 minutes after contrast agent injection (time line on the film). The strip of gas under the lower pole of the left kidney retains its shape and position – gas in the perirenal space (arrow). Class IIIA emphysematous pyelonephritis



Рис. 2. КТ почек с контрастным усилением пациентки с сахарным диабетом и острым пиелонефритом слева. Газ в синусе левой почки (стрелка). В окружающей зону газа паренхиме накопление контрастного вещества снижено – эмфизематозный пиелонефрит I класса
Fig. 2. CT scan of the kidneys with contrast enhancement of a female patient with diabetes mellitus and acute pyelonephritis on the left. Gas in the sinus of the left kidney (arrow) is observed. In the parenchyma surrounding the gas zone, the accumulation of a contrast agent is reduced – Class I emphysematous pyelonephritis

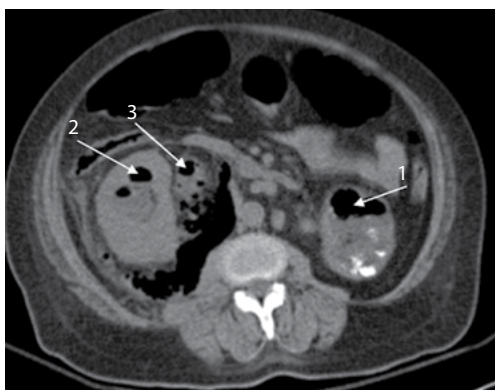


Рис. 3. КТ почек пациента с сахарным диабетом и острым двусторонним пиелонефритом. Камни в левой почке, скопление газа в левой почке (стрелка 1), в правой почке (стрелка 2) и в паранефральном пространстве справа (стрелка 3). Двусторонний ЭП IV класса
Fig. 3. CT scan of the kidneys of a patient with diabetes mellitus and acute bilateral pyelonephritis. Stones in the left kidney, and accumulation of gas in the left kidney (arrow 1), in the right kidney (arrow 2) and in the perirenal space on the right (arrow 3) are observed. Class IV bilateral EP

■ ВЫВОДЫ

1. Всем пациентам с острым пиелонефритом на фоне сахарного диабета необходимо выполнение КТ почек, что позволит диагностировать эмфизематозный пиелонефрит на ранних стадиях процесса (I и II класс).
2. Пациентам с эмфизематозным пиелонефритом I и II класса показано малоинвазивное лечение при сохраненном или восстановленном оттоке мочи из пораженной почки.

3. Антибактериальное лечение пациентов с эмфизематозным пиелонефритом должно проводиться по принципу деэскалационной эмпирической антибактериальной терапии с переходом на целенаправленную антибиотикотерапию препаратами по результатам посева мочи с определением чувствительности уропатогенов к антибиотикам.
 4. Показания к выполнению нефрэктомии: 1) III класс эмфизематозного пиелонефрита (газ в паранефральном пространстве с обширной (более 2/3 почки) гнойной деструкцией почки); 2) неэффективность малоинвазивных методов лечения острого эмфизематозного пиелонефрита.
-

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bamanikar A., Dhobale S. Fever with abdominal pain and diabetes – Is it Emphysematous Pyelonephritis? *Malays J Med Sci.* 2014;21(3):85–88.
2. Ermetov A., Parpiev E., Nishanov G. Emphysematous pyelonephritis in patients with diabetes mellitus. *The bulletin of emergency medicine.* 2016;IX(4):36–38. (in Russian)
3. Pagnoux C., Cazaala J.B., Méjean A. Pyélonéphrite emphysémateuse chez le diabétique [Emphysematous pyelonephritis in diabetics]. *Rev Med Interne.* 1997;18(11):888–892. doi: 10.1016/s0248-8663(97)81963-7. (in French)
4. Novinsky A., Zinukhov A. Emphysematous pyelonephritis: epidemiology, modern approaches to diagnosis and treatment. *Experimental and clinical urology.* 2020;13(5):100–105. Available at: <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-13-5-100-105>. (in Russian)
5. Lu Y.C., Chiang B.J., Pong Y.H. Emphysematous pyelonephritis: clinical characteristics and prognostic factors. *Int J Urol.* 2014;21(3):277–282. doi: 10.1111/iju.12244.
6. Huang J.J., Tseng C.C. Emphysematous pyelonephritis: clinicoradiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):797–805. doi: 10.1001/archinte.160.6.797.
7. Lu Y.C., Chiang B.J., Pong Y.H. Predictors of failure of conservative treatment among patients with emphysematous pyelonephritis. *BMC Infect Dis.* 2014;14:418. doi: 10.1186/1471-2334-14-418.
8. Perepanova T., Kozlov R., Rudnov V., Sinyakova L. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. *Russian national recommendations.* M: 2017; 72 p. (in Russian)
9. Protoshchak V., Sivakov A., Babkin P. Emphysematous pyelonephritis: case of successful conservative. *Urologija.* 2020;6:118–121. doi: 10.18565/urology.2020.6.118-121. (in Russian)
10. Pontin A.R., Barnes R.D. Current management of emphysematous pyelonephritis. *Nat Rev Urol.* 2009;6(5):272–279. doi: 10.1038/nrurol.2009.51. (in Russian)



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.2.025>



Ибишова Л.М.

Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджан

Некоторые эпидемиологические аспекты заболеваемости раком яичников в Азербайджанской Республике за 15-летний период наблюдения

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 02.05.2023

Принята: 12.06.2023

Контакты: alakbarovaleyla@gmail.com

Резюме

Введение. Рак яичников занимает 3-е место среди всех злокачественных опухолей гинекологических органов, 8-е место среди всех злокачественных опухолей у женщин и составляет 3,4% всех злокачественных опухолей у женщин, по данным GLOBOCAN, 2020. В 2020 г. 313 959 (в 2012 г. – около 239 000) новых случаев рака яичников были зарегистрированы во всем мире (39 414 – в ЕС), что составило 1,6% всех злокачественных заболеваний.

Цель. Изучение заболеваемости и смертности от рака яичников в Азербайджанской Республике за период 2007–2022 гг.

Материалы и методы. Основой для изучения заболеваемости и смертности от рака яичников в республике послужили статистические данные отчетной формы № 7 за период 2007–2022 гг. Эпидемиологические аспекты оценивались на основании следующих показателей: экстенсивного показателя (%), интенсивного показателя (‰_{0000}), заболеваемости (‰_{0000}), общей смертности (‰_{0000}), летальности (%), стандартизованного по возрасту показателя. Для количественной оценки эпидемиологической ситуации использовались методы расчета медико-статистических показателей.

Результаты. Показатели распространенности рака яичников среди населения Азербайджана за последние 15 лет составили 5,5–5,0% с небольшими колебаниями, причем самый высокий уровень отмечен в 2013 г. (6,3%), самый низкий – в 2022 г. (5,0%). Значения коэффициента интенсивности рака яичников увеличились за наблюдаемый период в пределах 4,5–7,2 ‰_{0000} (2007–2022 гг.), что свидетельствует о росте заболеваемости к концу наблюдаемого периода в 1,6 раза. Аналогичная ситуация наблюдается и по показателю заболеваемости, значение которого в 2007 г. составляло 17,7 ‰_{0000} , а в 2022 г. – уже 40,0 ‰_{0000} , что свидетельствует о росте в 2,3 раза. Если в 2007 г. смертность от рака яичников составляла 2,6 ‰_{0000} , то к 2022 г. значения этого показателя составили уже 4,3 ‰_{0000} , что свидетельствует о росте в 1,7 раза. Наименьший уровень летальности отмечен в 2019 г. (21,0%), наивысший – в 2013 г. (28,3%). При расчете коэффициента агрессивности (учетного индекса достоверности) выявлен достаточно стабильный уровень значений этого показателя за исследуемый период (2007–2022 гг.). За последние 15 лет значение коэффициента агрессивности

находится на среднем уровне (0,5–0,7). Самые низкие значения заболеваемости отмечены в возрастной группе 0–17 лет ($0,05^{0/0000}$). Пик приходится на возрастные группы 50–59 лет и 60–69 лет (2,4 и $2,1^{0/0000}$ соответственно) с дальнейшим снижением его значения в возрастной группе 70 лет и старше ($0,7^{0/0000}$). Значение стандартизованного показателя вне зависимости от возраста составило $7,2^{0/0000}$.

Выводы. За последние 15 лет самый высокий уровень заболеваемости отмечен в 2013 г. (6,3%), самый низкий – в 2022 г. (5,0%). Наиболее высокие значения стандартизованного индекса заболеваемости наблюдались в возрастных группах 50–59 лет и 60–69 лет (2,4 и $2,1^{0/0000}$ соответственно) с дальнейшим снижением его значения в возрастной группе 70 лет и выше ($0,7^{0/0000}$).

Ключевые слова: рак яичников, заболеваемость, смертность, летальность, агрессивность

Ibishova L.

National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

Some Epidemiological Aspects of Ovarian Cancer Morbidity in the Republic of Azerbaijan over a 15-year Observation Period

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 02.05.2023

Accepted: 12.06.2023

Contacts: alakbarovaleyla@gmail.com

Abstract

Introduction. Ovarian cancer ranks 3rd among all malignant tumors of gynecological organs, 8th among all malignant tumors in women, and accounts for 3.4% of all malignant tumors in women according to GLOBOCAN, 2020. In 2020, a total of 313,959 (as in 2012, about 239,000) new cases of ovarian cancer were reported worldwide (39,414 in the EU), accounting for 1.6% of all malignant diseases.

Purpose. To study both morbidity and mortality due to ovarian cancer in the Republic of Azerbaijan for the period 2007–2022.

Materials and methods. The basis for ovarian cancer morbidity and mortality study in the republic was statistical data of the reporting form No. 7 for the period 2007–2022. Epidemiological aspects were estimated on the basis of the following indicators: extensive index (%), intensive index ($^{0/0000}$), morbidity rate ($^{0/0000}$), total mortality rate ($^{0/0000}$), lethality rate (%), age-standardized index. To quantify the epidemiological situation methods for calculating medical and statistical indicators were applied.

Results. Ovarian cancer prevalence rates in the population of Azerbaijan over the past 15 years amounted to 5.5–5.0% with slight variations, with the highest rate reported in 2013 (6.3%) and the lowest in 2022 (5.0%). The values of ovarian cancer intensity coefficient increased during the observed period in the range of $4.5\text{--}7.2^{0/0000}$ (2007–2022), indicating a 1.6-fold increase in the incidence by the end of the observed period. A similar situation



is observed in the morbidity rate, which was $17.7^{0}/_{0000}$ in 2007, and $40.0^{0}/_{0000}$ in 2022, which indicates a 2.3-fold increase. The ovarian cancer mortality rate in 2007 was $2.6^{0}/_{0000}$, but by 2022 it was already $4.3^{0}/_{0000}$, indicating a 1.7-fold increase. The lowest mortality rate was noted in 2019 (21.0%), and the highest in 2013 (28.3%). When calculating the aggressiveness coefficient (accounting reliability index), a fairly stable level of values of this indicator for the period under study (2007–2022) was revealed. Over the last 15 years the value of aggressiveness coefficient has been at an average level (0.5–0.7). The lowest morbidity values were noted in the age group 0–17 years ($0.05^{0}/_{0000}$). The peak was in the age groups of 50–59 and 60–69 years (2.4 and $2.1^{0}/_{0000}$, respectively), with a further decrease in its value in the age group of 70 years and older ($0.7^{0}/_{0000}$). The value of the standardized index, regardless of age, was $7.2^{0}/_{0000}$.

Conclusions. Over the past 15 years, the highest morbidity rate was observed in 2013 (6.3%), and the lowest one in 2022 (5.0%). The highest values of the standardized morbidity index were observed in the age groups of 50–59 and 60–69 years (2.4 and $2.1^{0}/_{0000}$, respectively) with a further decrease in its value in the age group of 70 years and older ($0.7^{0}/_{0000}$).

Keywords: ovarian cancer, morbidity, incidence, mortality, lethality, aggressiveness

■ ВВЕДЕНИЕ

Каждый год в мире злокачественные новообразования (рак) диагностируются у более чем 14 млн человек, большинство из которых проживают в странах с низким и средним уровнем дохода. В 2015 г. рак унес жизни 8,8 млн человек, став причиной каждой 6-й смерти во всем мире. Число смертей, обусловленных раком, в странах с низким и средним уровнем дохода превышает количество случаев смерти от ВИЧ/СПИДа, туберкулеза и малярии вместе взятых [1].

Примерно 2/3 случаев смерти от рака в мире происходят в развивающихся странах, где уровень летальности выше из-за выявления заболевания на поздних стадиях и менее доступного лечения. Последствия запоздалого начала оказания помощи и распространенного рака ужасны – вероятность смерти или инвалидности значительно возрастает по мере прогрессирования рака. Поэтому крайне важно выявлять барьеры, препятствующие своевременной диагностике и лечению рака, и внедрять программы, обеспечивающие всеобщую доступность медико-санитарной помощи [2].

Рак яичника занимает 3-е место среди всех злокачественных опухолей гинекологических органов, 8-е место среди всех злокачественных новообразований у женщин и составляет 3,4% всех злокачественных опухолей у женщин, согласно GLOBOCAN, 2020. В 2020 г. 313 959 (в 2012 г. – около 239 000) новых случаев рака яичника было зарегистрировано по всему миру (39 414 – в ЕС), что составило 1,6 % всех злокачественных заболеваний.

Риск развития рака яичника в течение жизни женщин составляет 1,3–1,4%. Это означает, что рак яичника может развиваться у каждой 75–78-й женщины в течение их жизни и каждая 100-я женщина может умереть от данного заболевания. Чаще всего рак яичника встречается в возрасте 55–64 лет (средний возраст пациентов – 63 года),

80% случаев рака яичника наблюдается в возрасте старше 50 лет. К сожалению, несмотря на проведение целенаправленных многоцентровых исследований, выявление больных на ранних стадиях остается низким. Более 60% пациентов поступают в специализированное онкологическое учреждение на III–IV стадиях.

Большое значение в развитии рака яичников в последние годы придают наследственным факторам. Наиболее частыми генетическими нарушениями, ассоциированными с повышенным риском развития рака яичников, являются мутации в генах BRCA1 и BRCA2. Риск развития рака яичников на протяжении жизни у носительниц мутации BRCA1 составляет 59%, BRCA2 – 16,5% [3].

Все вышесказанное является актуальным и для Азербайджанской Республики и становится важной предпосылкой для изучения заболеваемости и смертности от рака яичников в Азербайджане в целях выявления предполагаемых факторов риска и определения дальнейших возможностей профилактики заболевания.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение заболеваемости и смертности от рака яичников в Азербайджанской Республике за период 2007–2022 гг.

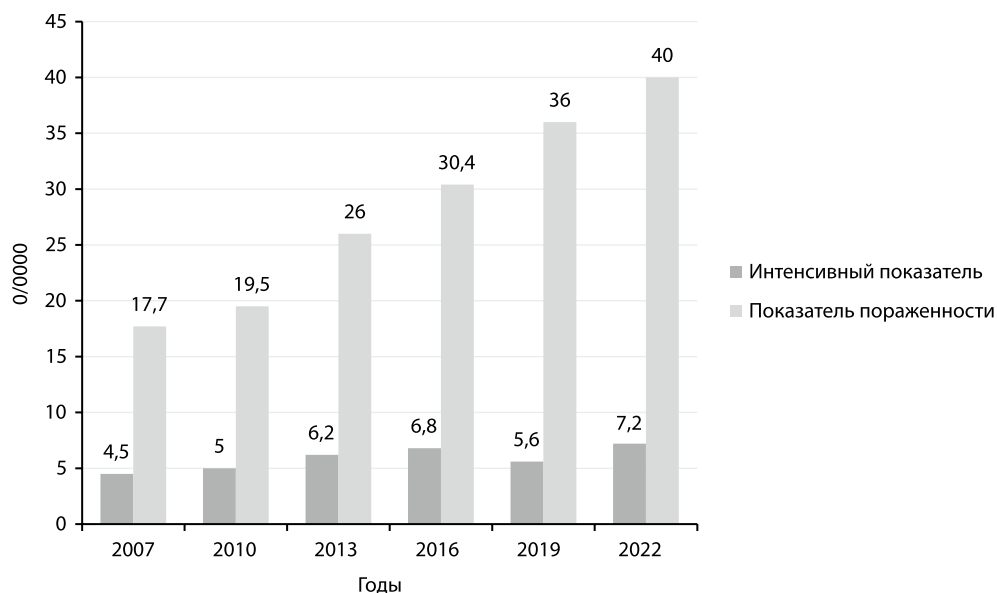
■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основой для изучения заболеваемости и смертности от рака яичников в республике послужили статистические данные отчетной формы № 7 за период 2007–2022 гг. Ситуационную характеристику оценивали на основе следующих показателей: экстенсивного показателя (%), интенсивного показателя ($^0/_{0000}$), показателя пораженности ($^0/_{0000}$), общего коэффициента смертности ($^0/_{0000}$), показателя летальности (%), стандартизованного по возрасту показателя. Для количественной оценки эпидемиологической ситуации были использованы методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии [4–6].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ заболеваемости населения Азербайджанской Республики раком яичников за 15-летний период наблюдения (2007–2022 гг.) выявил достаточно неблагоприятную ситуацию в отношении данной нозологии, что нашло отражение в расчете показателей оценки заболеваемости населения республики. Так, показатели экстенсивности заболевания у населения за последние 15 лет составили 5,5–5,0% с незначительной вариацией, причем наиболее высокий уровень данного показателя был отмечен в 2013 г. (6,3%), наименьший – в 2022 г. (5,0%).

Статистический анализ таких показателей заболеваемости, как коэффициенты интенсивности и пораженности, выявил их неуклонный рост за весь период наблюдения (2007–2022 гг.). Как видно из рисунка, значения коэффициента интенсивности заболеваемости раком яичников увеличивались на протяжении наблюдаемого периода в диапазоне 4,5–7,2 $^0/_{0000}$ (2007–2022 гг.), что говорит о росте заболеваемости к концу наблюдаемого периода в 1,6 раза. Аналогичная картина наблюдается и со стороны показателя пораженности, величина которого в 2007 г. составила 17,7 $^0/_{0000}$, а в 2022 г. – уже 40,0 $^0/_{0000}$, что говорит об увеличении данного показателя в 2,3 раза.



Показатели заболеваемости раком яичников в Азербайджанской Республике за период 2007–2022 гг.

Ovarian cancer morbidity rates in the Republic of Azerbaijan over the period 2007–2022.

Проведенный статистический анализ выявил достаточно высокие значения коэффициента смертности на протяжении всего изучаемого периода, причем налицо явная тенденция к увеличению данного показателя за последние 15 лет. Так, если в 2007 г. смертность от рака яичников составляла $2,6^{0/0000}$, то к 2022 г. значения этого показателя составили уже $4,3^{0/0000}$, что говорит об увеличении в 1,7 раза.

При изучении коэффициента летальности, как критерия оценки тяжести заболевания, выявлена относительно невысокая вариабельность его значений на протяжении всего исследуемого периода. Так, наименьшая величина коэффициента летальности была отмечена в 2019 г. (21,0%), наибольшая – в 2013 г. (28,3%).

При расчете коэффициента агрессивности (индекс достоверности учета) был выявлен достаточно стабильный уровень значений данного показателя за исследуемый период (2007–2022 гг.). На протяжении последних 15 лет величина коэффициента агрессивности находилась на среднем уровне (0,5–0,7).

С целью оценки суммарной характеристики заболеваемости, которую имела бы популяция при наличии стандартной возрастной структуры, были рассчитаны стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости (см. таблицу).

Как видно из таблицы, наименьшие значения величины заболеваемости отмечены в возрастной группе 0–17 лет ($0,05^{0/0000}$). Начиная с возрастной группы 18–29 лет, выявлено увеличение данного показателя, пик которого приходится на возрастные группы 50–59 лет и 60–69 лет ($2,4$ и $2,1^{0/0000}$ соответственно) с дальнейшим уменьшением его значения в возрастной группе 70 лет и старше ($0,7^{0/0000}$). Величина стандартизованного показателя независимо от возраста составила $7,2^{0/0000}$.

Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости раком яичников в Азербайджанской Республике в 2022 г.

Age-standardized ovarian cancer morbidity rate in the Republic of Azerbaijan in 2022

Возраст	Интенсивный показатель (‰/0000)	Средний стандарт	Стандартизованный показатель (‰/0000)
0–17	0,2	24217,4	0,05
18–29	1,1	17732,9	0,7
30–39	3,8	16476,9	0,4
40–49	8,5	13220,7	1,0
50–59	17,8	13390,8	2,4
60–69	22,9	9231,5	2,1
≥70	13,9	5100,7	0,7
Σ	7,3	100000	7,2

■ **ВЫВОДЫ**

1. Анализ заболеваемости населения Азербайджанской Республики раком яичников за период 2007–2022 гг. выявил достаточно неблагоприятную ситуацию в отношении данной нозологии. Так, показатели экстенсивности заболевания у населения за последние 15 лет составили 5,5–5,0‰, причем наиболее высокий уровень был отмечен в 2013 г. (6,3‰), наименьший – в 2022 г. (5,0‰).
2. Статистический анализ выявил неуклонный рост таких показателей заболеваемости, как коэффициенты интенсивности и пораженности, значения которых увеличивались на протяжении наблюдаемого периода с диапазоном 4,5–7,2‰/0000 в случае коэффициента интенсивности и 17,7–40,0‰/0000 в случае коэффициента пораженности.
3. Выявлены достаточно высокие значения коэффициента смертности на протяжении всего изучаемого периода, диапазон которых составил 2,6‰/0000 в 2007 г. и 4,3‰/0000 в 2022 г.
4. При изучении коэффициента летальности была выявлена относительно невысокая вариабельность его значений. Так, наименьшая величина коэффициента летальности была отмечена в 2019 г. (21,0%), наибольшая – в 2013 г. (28,3%).
5. Величина коэффициента агрессивности на протяжении наблюдаемого периода находилась на среднем уровне (0,5–0,7).
6. Наиболее высокие величины стандартизованного показателя заболеваемости были отмечены в возрастных группах 50–59 лет и 60–69 лет (2,4 и 2,1‰/0000 соответственно) с дальнейшим уменьшением его значения в возрастной группе 70 лет и старше (0,7‰/0000).

■ **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. *Global health observatory: the data repository (website)*. Geneva: World Health Organization; 2017. Available at: <http://www.who.int/gho/database/en> (accessed 30 January 2017).
2. *Guide to cancer early diagnosis*. Geneva: World Health Organization; 2018. 38 p. (in Russian)
3. Bayramov R. *Factors and diseases contributing to the development of malignant tumors*. Baku: APOSTROF-A; 2021. 552 p. (in Russian)
4. Beaglehole R., Bonita R., Kjellstrom T. *Fundamentals of epidemiology*. Geneva: WHO; 1994. P. 17–47. (in Russian)
5. Merabishvili V.M. *Breast cancer: incidence, mortality, survival (population study)*. (in Russian)
6. Petrova G.V., Gretsova O.P., Kaprin A.D., Starinsky V.V. *Characteristics and methods for calculating medical and statistical indicators used in oncology. Methodological recommendations*. M.: FGBU MNIOI named after P.A. (in Russian)

НАШИ ОПЫТ, ТЕХНИЧНОСТЬ, ЭСТЕТИКА —
ВАШЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ!



220049, г. Минск, ул. Кнорина, 17
+375 17 3221678; +375 29 3499732
e-mail: office@recipe.by



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ