

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ХИРУРГИЯ

Восточная Европа

surgery.recipe.by
recipe-russia.ru

2024, том 13, № 1

Основан в 2011 г.

Беларусь

Журнал зарегистрирован

Министерством информации Республики Беларусь
24 ноября 2011 г.
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
Тел.: +375 (17) 322 16 77, 322 16 78
e-mail: surgery@recipe.by

Россия

Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор) 19 октября 2023 г.
Свидетельство ПИ № ФС77-86185

Учредитель и издатель

ООО «Вилин – Профессиональные издания»

Редакция:

Директор Н.А. Рабкова

Адрес:

214522, Смоленская обл., Смоленский р-н,
с.п. Катынское, п. Авторемзавод, д. 1А, пом. 413
Тел.: +7 4812 51 59 23
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 «Кризиситив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс»

Электронная версия журнала доступна на сайтах surgery.recipe.by,
recipe-russia.ru, 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: 11.03.2024

Дата выхода в свет: 21.03.2024

Формат 70х100 1/16

Печать офсетная

Тираж 1500 экз. (Беларусь), 5000 экз. (Россия)

Заказ №

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013. Пл. Свободы, 23-103, г. Минск.
ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

© «Хирургия Восточная Европа»

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

© УП «Профессиональные издания», 2024

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2024

© ООО «Вилин – Профессиональные издания», 2024

Главные редакторы:

Гаин Юрий Михайлович, д.м.н., проф., заслуженный деятель науки Республики Беларусь, профессор кафедры военно-полевой хирургии Военно-медицинского института Белорусского государственного медицинского университета (Беларусь)

Ачкасов Сергей Иванович, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, директор Национального медицинского исследовательского центра колопроктологии имени А.Н. Рыжих (Россия)

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., акад. АН Азербайджана (Баку, Азербайджан)
Амирасланов А.Т., д.м.н., проф., акад. 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., чл.-корр. АН Азербайджана, Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)
Благовестнов Д.А., д.м.н., проф., Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)
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., чл.-корр. НАН Беларуси (Минск, Беларусь)
Гаджиев Н.Дж., д.м.н., доц., Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)
Дзязко 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)
Кригер А.Г., д.м.н., проф., Российский научный центр рентгенодиагностики (Москва, Россия)
Лызинов А.Н., д.м.н., проф., акад. РАЕН, Гомельский государственный медицинский университет (Гомель, 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., Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Подгайский В.Н., д.м.н., проф., Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Праздников Э.Н., д.м.н., проф., Российский университет медицины (Москва, Россия)

Прохоров А.В., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Рогаль М.Л., д.м.н., проф., Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского (Москва, Россия)
Руммо О.О., д.м.н., проф., акад. НАН Беларуси, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск, Беларусь)
Сажин А.В., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
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., акад. НАН Беларуси, Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Фёдоров Е.Д., д.м.н., проф., Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Хрыщанович В.Я., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Шаповальянц С.Г., д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Шахрай С.В., д.м.н., проф., Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Шестаков А.Л., д.м.н., проф., Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского (Москва, Россия)
Щерба А.Е., д.м.н., проф., Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск, Беларусь)

Редакционный совет:

Гарелик П.В., д.м.н., проф., Гродненский государственный медицинский университет (Гродно, Беларусь)
Герасименко М.А., д.м.н., проф., чл.-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)
Нарезкин Д.В., д.м.н., проф., Смоленский государственный медицинский университет (Смоленск, Россия)
Ниткин Д.М., д.м.н., проф., Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Ханевич М.Д., д.м.н., проф., Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства (Санкт-Петербург, Россия)
Щастный А.Т., д.м.н., проф., Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет (Витебск, Беларусь)

Рецензируемое издание

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

Включено в перечни Высших аттестационных комиссий Республики Беларусь и Российской Федерации.

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
recipe-russia.ru

2024 Volume 13 Number 1

Founded in 2011

Belarus

The journal is registered

by the Ministry of information of the Republic of Belarus
on November 24, 2011
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
Phones: +375 17 322 16 77, 322 16 78
e-mail: surgery@recipe.by

Russia

The journal is registered

by the Federal Service for Supervision of Communications,
Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor)
on October 19, 2023
Certificate ПИ No. ФЦ77-86185

Founder and Publisher

LLC Vilin – Professional Editions

Editorial office:

Director N. Rabkova

Address:

214522, Smolensk region, Smolensk district,
rural settlement Katynskoye, Avtoremzavod village, 1A, office 413
Phone: +7 4812 51 59 23
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,
recipe-russia.ru, 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: 11.03.2024

Release date: 21.03.2024

Format 70×100 1/16

Litho

Circulation is 1500 copies (Belarus), 5000 copies (Russia)

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.

© UE "Professional Editions", 2024

© Design and decor of UE "Professional Editions", 2024

© LLC Vilin – Professional Editions, 2024

Editors-in-Chief:

Yuri M. Gain, Dr. of Med. Sci., Prof., Honored Scientist of the Republic of Belarus, Professor of the Department of Military Field Surgery of the Institute of Military Medicine of the Belarusian State Medical University (Belarus)

Sergey I. Achkasov, Dr. of Med. Sci., Prof., Assoc. of the Russian Academy of Sciences, Director of the National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh (Russia)

Aliyev Mubariz 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)

Aliiev D., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of NAS of Azerbaijan (Baku, Azerbaijan)

Aliiev A., Dr. of Med. Sci., National Center of Oncology (Baku, Azerbaijan)

Aliiev A., Dr. of Med. Sci., Prof., Baku Branch of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (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)

Blagovestnov D., Dr. of Med. Sci., Prof., Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Bogdan V., Dr. of Med. Sci., Prof., National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Belarus)

Dzyadko A., Dr. of Med. Sci., Prof., Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (Minsk, Belarus)

Fedorov E., Dr. of Med. Sci., Prof., Research Institute of Clinical Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

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)

Kruger A., Dr. of Med. Sci., Prof., Russian Scientific Center of Roentgen Radiology (Moscow, Russia)

Lyzikov A., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of RANS, Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)

Mamedov R., Dr. of Med. Sci., Prof., Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)

Musaev H., Dr. of Med. Sci., Prof. (Baku, Azerbaijan)

Pikirenya I., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Podgaysky V., Dr. of Med. Sci., Prof., Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Prazdnikof E., Dr. of Med. Sci., Prof., Russian University of Medicine (Moscow, Russia)

Prokhorov A., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Rogal M., Dr. of Med. Sci., Prof., N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine (Moscow, Russia)

Rummo O., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of NAS of Belarus, Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (Minsk, Belarus)

Sazhin A., Dr. of Med. Sci., Prof., Assoc. of RAS, Research Institute of Clinical Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Shahrai S., Dr. of Med. Sci., Prof., Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Shapovalyanc S., Dr. of Med. Sci., Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Shcherba A., Dr. of Med. Sci., Prof., Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (Minsk, Belarus)

Shestakov A., Dr. of Med. Sci., Prof., Petrovsky National Research Centre of Surgery (Moscow, Russia)

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)

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)

Narezkin D., Dr. of Med. Sci., Prof., Smolensk State Medical University (Smolensk, Russia)

Nitkin D., Dr. of Med. Sci., Prof., Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Schastny A., Dr. of Med. Sci., Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)

Zubritsky V., Dr. of Med. Sci., Prof., Russian Biotechnological University (Moscow, Russia)

Peer-Reviewed Edition

Included in the databases Scopus, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, RSCI.

Included in the lists of the Higher Attestation Commissions of the Republic of Belarus and the Russian Federation.

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 "As advertisement" are advertisers.

Уважаемые читатели, коллеги! Дорогие друзья!

Вступил в свои законные права и начал неторопливый разбег 2024 год. В его начале традиционно выходит первый номер нашего журнала. Как обычно, вы сможете найти в нем актуальную научно-практическую информацию о заболеваниях, основным направлением лечения которых остается хирургический способ, а также ознакомиться с перспективными методами оказания медицинской помощи пациентам с разнообразной хирургической патологией. Специалисты получают информацию о возможности применения при лечении хирургической патологии перфторорганических соединений на фоне системного воспалительного ответа организма; проанализируют сведения о частоте встречаемости злокачественных новообразований околоушной слюнной железы у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу патологических доброкачественных образований; оценят влияние возраста на функцию печени до и после рукавной гастрэктомии при хирургическом лечении морбидного ожирения; получают информацию об особенностях влияния использования коллагеновой губки с доксициклином на результаты хирургического вмешательства при выполнении кожной пластики по Лимбергу; с иммуногистохимических позиций оценят возможность и перспективы применения ряда регенеративных технологий и высокоинтенсивного лазерного излучения в лечении хронических ран промежности; получают информацию о результативности применения модифицированной остеотомии Солтера в сравнении с операцией Дега при хирургическом лечении дисплазии тазобедренного сустава в возрасте после начала ходьбы; сравнят эффективность чрескожной нефростомии и стентирования мочеточника при лечении обструкции мочевыводящих путей; оценят влияние иссечения компрессирующих остеофитов и устранения мышечных контрактур на объем движений сустава, клинико-функциональные показатели и обеспечение баланса мягких тканей при тотальной пластике тазобедренного сустава у пациентов с диспластическим коксартрозом;



ознакомятся с новым методом моделирования хронической артериальной недостаточности кровоснабжения конечности в эксперименте; оценят эффективность клинического применения метода эндоскопического стентирования в лечении злокачественной дисфагии пищевода; получают информацию об эпидемиологии и вопросах диагностики гнойно-септических осложнений у пациентов с тяжелой ожоговой болезнью; ознакомятся с современными возможностями использования электронной обучающей программы «Дренажи в гнойной хирургии» при изучении модулей общей хирургии.

В настоящее время во всех странах как ближнего, так и дальнего зарубежья наблюдаются переосмысление роли сектора генерации знаний и его структурная модернизация для совершенствования системы оказания медицинской помощи пациентам с самой разнообразной патологией (в том числе и хирургической). Все это происходит на фоне серьезной реорганизации большинства систем здравоохранения, высшей школы и науки. Все перспективы дальнейшего развития хирургии при этом основываются на широком внедрении новых научных разработок, эффективных инновационных решений и перспективных технологий в клиническую практику. Совершенствование научной мысли на основе привлечения последних достижений физики, химии, молекулярной биологии и электроники к настоящему времени способствовало созданию уникальных технологий, изменивших устоявшееся представление о хирургическом вмешательстве как таковом, особенностях течения послеоперационного периода и вообще о возможностях и перспективах современной хирургии. Вместе с тем следует четко представлять ту грань, которая разделяет, казалось бы, безграничные возможности современной техники и глубокие, основанные на многовековых хирургических традициях, индивидуальном опыте и собственном авторитете врача-хирурга знания и навыки. При этом перед современными специалистами, так же как и перед их предшественниками, стоял и продолжает стоять вопрос: как наиболее рационально

совместить технический (технологический) прогресс с индивидуальным опытом хирурга для наиболее эффективного применения их на благо страдающих пациентов? Ответ на этот вопрос сформулирован всей историей медицины: хирургия – это неотъемлемый «сплав» науки, высочайшего профессионального искусства и великих знаний; хирург по своей сути – искусный врач (врач, обогащенный научными знаниями) и специалист, в совершенстве владеющий современными технологиями и всеми «тонкостями» инвазивного искусства врачевания. Как мы уже говорили ранее, именно такая интерпретация нашей специальности лежит в основе деятельности международного журнала «Хирургия Восточная Европа», носящей ярко выраженный научно-практический характер. Именно поэтому одной из важнейших задач журнала его редакция считает освещение современных научных достижений медицинской науки с целью динамичного совершенствования врача-специалиста и развития практической составляющей этого процесса – непрерывного повышения эффективности оказания медицинской помощи пациентам хирургического профиля.

В этом году наше ежеквартальное издание расширяет границы своей компетенции. С любезного согласия ученых Российской Федерации с этого года расширяется их присутствие в редакционной коллегии и начинается активное участие в работе журнала. За годы своего существования издание «Хирургия Восточная Европа» было включено в международные базы Scopus, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, РИНЦ, входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований. В соответствии с решением Министерства образования и науки Российской Федерации (приказ Минобрнауки России от 31 мая 2023 г. № 534, зарегистрированный Минюстом России 11 июля 2023 г., регистрационный № 74207) наш журнал включен в Перечень изданий, которые входят в международные реферативные базы данных и системы цитирования, и в соответствии с пунктом 5 правил формирования Перечня рецензируемых

научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, входит в него под номером 1190.

И в текущем году мы планируем продолжать следовать устоявшимся традициям, отражающим идеологию нашего издания, призывая к сотрудничеству в журнале как умудренных опытом хирургов, так и молодых ученых и специалистов, только начинающих свой путь в профессии и науке и стремящихся быть похожими на старшее поколение. В первую очередь это важно потому, что сегодняшняя молодежь – это завтрашнее будущее наших стран, их главный стратегический ресурс. По этому поводу известный индийский философ Завар Мирзо говорил: «Жизнь – эстафета, которая требует от каждого поколения своевременной передачи факела следующему, и, таким образом, он исполнит свое предназначение и оставит свой след в жизни будущих поколений». В этих словах заключается большой философский смысл, определяющий главную тенденцию развития человеческого общества. Этот же принцип лежит в основе деятельности и нашего издания, определяя его эволюцию и направления совершенствования.

Главный редактор в Беларуси
Юрий Михайлович Гаин



Уважаемые коллеги!

Избрав своей профессией хирургию, человек вступает на тяжкий путь познания, ибо врач вообще и хирург в частности должен учиться всю жизнь.

Без постоянного получения новых знаний нет возможности профессионального совершенствования, которое должно быть целью каждого врача. Махатма Ганди писал: «Найди цель – ресурсы найдутся». Один из таких ресурсов – медицинская периодика, которая в наш век интернета остается важнейшим источником знаний.

На страницах журнала «Хирургия Восточная Европа» читатель найдет актуальную информацию о различных аспектах лечения пациентов данного профиля. Приоритетом является высокий научный уровень публикаций и в то же время их практическая направленность.

Редакционная политика издания ориентирована на опубликование работ, основанных на принципах доказательной медицины. Это главным образом рандомизированные исследования, систематические обзоры литературы и мета-анализы, а также статьи с другим дизайном, но непременно с глубоко проработанной методологией и качественным современным статистическим анализом материала.

Не меньшее значение будут иметь отражение опыта практической работы, обмен мнениями, демонстрация интересных клинических наблюдений. По выражению Адама Торпа, «самая большая услуга, которую можно оказать человеку, это научить его больше не ошибаться». Именно поэтому особое место отдается публикациям, связанным с беспристрастной и взвешенной оценкой причин различных осложнений и порой фатальных ошибок, возникающих при лечении пациентов. Рассчитываю, что такой подход весьма интересен практикующим врачам, которые смогут использовать изложенную на страницах журнала информацию в своей повседневной хирургической деятельности.

Интеграция научных знаний и практического опыта позволит повысить безопасность и качество лечения пациентов хирургического профиля.



Выражаю уверенность в том, что введение в состав редколлегии ведущих российских хирургов будет способствовать успешной реализации данной идеи.

«Хирургия Восточная Европа» имеет интернациональный формат, что позволяет обмениваться бесценным опытом, накопленным в лечебных и научных учреждениях стран-участниц. Вместе с тем, несмотря на определенные сложности нашего времени, наука не имеет границ, и поэтому каждый номер журнала, безусловно, будет открыт для авторов из любой страны.

Нельзя не согласиться с профессором Л.Б. Лихтерманом, который справедливо сокрушался: «Сколько достойных мыслей погибло, оставшихся незаписанными!» Надеюсь, что наш журнал предоставит возможность коллегам поделиться своими достижениями и станет доступной площадкой для обсуждения наиболее острых и дискуссионных вопросов современной хирургии.

Главный редактор в России
Сергей Иванович Ачкасов



Экспериментальная хирургия

Гаин Ю.М., Бордаков П.В.,
Шахрай С.В., Гаин М.Ю.,
Владимирская Т.Э.
Иммуногистохимическая оценка
возможности применения ряда
регенеративных технологий
и высокоинтенсивного лазерного
излучения в лечении хронических
ран промежности 14

Богдан В.Г., Доронькина А.С.,
Жаворонок И.П., Федорова Е.В.,
Филиппович Т.А.,
Лепешко С.Г., Маньковская С.В.
Патогенетическая модель
хронической артериальной
недостаточности кровоснабжения
конечности в эксперименте 38

Земко В.Ю., Дзядзько А.М.,
Щерба А.Е., Пушкин С.Ю.,
Аршинцева Е.В.
Экспериментальное обоснование
применения перфторорганических
соединений при системном
воспалительном ответе 49

**Пластическая
и реконструктивно-восстановительная
хирургия**

Косаева Г.А.
Влияние использования
коллагеновой губки с доксициклином
во время пластики по Лимбергу
на результаты операции 58

Бариатрическая хирургия

Аль-Амири Р.М.,
Кадхум Х.С., Али Ф.М.
Оценка влияния возраста пациентов
на показатели функции печени
до и после рукавной гастрэктомии 68

Травматология и ортопедия

Мамедов Н.Я.
Влияние иссечения компрессирующих
остеофитов и устранения мышечных
контрактур на объем движений сустава,
клинико-функциональные
показатели и обеспечение
баланса мягких тканей при тотальной
пластике тазобедренного сустава
у пациентов с диспластическим
коксартрозом 77

Акбар М.А., Аль-Иедан А.А., Ясир М.А.
Сравнительный анализ модифицированной
остеотомии Солтера и остеотомии
Дега в лечении врожденной дисплазии
тазобедренного сустава у детей,
достигших возраста ходьбы 88

Онкология

Сафар А.А.А., Сауд Дж.Д., Салих М.Дж.
Частота встречаемости злокачественных
новообразований околоушной слюнной
железы у пациентов, перенесших
хирургическое вмешательство
по поводу патологических
доброкачественных образований 100

Урология

Ясин В.К.
Преимущества чрескожной нефростомии
перед стентированием мочеточника
в лечении обструкции мочевыводящих
путей на основании показателей
качества жизни и оценки боли 109

Комбустиология

Коньков С.В., Илюкевич Г.В.
Эпидемиология и диагностика гнойно-
септических осложнений у пациентов
с тяжелой ожоговой болезнью 115

Эндоскопия

Гасанова Х.Н.
Эффективность метода эндоскопического
стентирования в лечении злокачественных
дисфагий пищевода 126

Обучение хирургов

Казанцев А.Д., Липатов К.В.,
Саркисян И.П., Бычков Т.Д., Дондуков Е.В.,
Петраченко Е.Е., Хаджимурадов А.А.,
Пигалицына М.А., Ганиева Н.А., Алиева С.И.,
Васильева Л.С., Арнус М., Сахно Д.А.,
Долгова Л.А., Филимонов А.С.
Электронная обучающая программа
«Дренажи в гнойной хирургии» при
изучении модулей общей хирургии 139

**Применение лекарственных
средств и изделий медицинского
назначения в хирургии**

Квятковская О.А., Людчик А.В.,
Сердюченко Н.С., Климук С.А., Людчик Т.Б.
Гиалуроновая кислота – универсальный
препарат по восстановлению локального
гомеостаза (обзор литературы) 149

Experimental Surgery

Gain Yu., Bordakov P., Shakhrai S., Gain M., Vladimirskaia T.

Immunohistochemical Assessment of the Possibility of Using a Number of Regenerative Technologies and High-Intensity Laser Radiation in Chronic Perineal Wounds Treatment13

Bogdan V., Doronkina A., Zhavoronok I., Fedorova E., Filippovich T., Lepeshko S., Mankovskaya S.

Pathogenetic Model of Chronic Arterial Insufficiency of Blood Supply to a Limb in an Experiment39

Viktoryia Yu. Ziamko, Alexandr M. Dzyadzko, Alexey E. Shcherba, Sergey Yu. Pushkin, Elena V. Arshintseva

Experimental Rationale for the Use of Perfluoroorganic Compounds in Systemic Inflammatory Response50

Plastic and Reconstructive Surgery

Kosayeva G.

The Effect of Using a Collagen Sponge with Doxycycline during Limberg Plastic Surgery on the Results of Surgery59

Bariatric Surgery

Al-Amiri R.M., Kadhum H.S., Ali F.M.

Estimate the Effect of Age Pre and Post Sleeve Gastrectomy on Liver Functions67

Traumatology and Orthopedics

Mammadov N.

The Effect of the Excision of Compressive Osteophytes and Muscle Contractures at Total Hip Arthroplasty Surgery Due to Dysplastic Coxarthrosis on Joint Range of Motion, Clinical Functional Indicators, and Providing Soft Tissue Balance76

Akbar M.A., Al-Iedan A.A., Yasir M.A.

Modified Salter versus Dega Osteotomy for the Treatment of Developmental Dysplasia of the Hip after Walking Age87

Oncology

Safar A.A.A., Saud J.D., Salih M.J.

The Incidence of Parotid Gland Malignancy among Patients Who Underwent Surgery for Aberrantly Benign Lesions99

Urology

Yaseen W.K.

Percutaneous Nephrostomy is Superior to Ureteric Stenting in the Treatment of Urinary Obstruction in Regard to the Quality of Life and Pain Score108

Combustiology

Sergey V. Konkov, Georgy V. Ilukevich

Epidemiology and Diagnosis of Purulent-Septic Complications in Patients with Severe Burn Disease116

Endoscopy

Hasanova H.

Effectiveness of the Endoscopic Stenting Method in the Treatment of Malignant Dysphagia of the Esophagus127

Surgeon Training

Kazantsev A., Lipatov K., Sarkisyan I.,

Bychkov T., Dondukov E., Petrachenko E.,

Khadzhimuradov A., Pigalitsyna M.,

Ganieva N., Alieva S., Vasileva L.,

Arnous M., Sakhno D.,

Dolgova L., Filimonov A.

Electronic Training Program «Drainages in Septic Surgery» for Studying Modules of General Surgery140

The Use of Medicines**and Medical Products in Surgery**

Olga A. Kvyatkovskaya, Andrey V. Lyudchik,

Nikolay S. Serdyuchenko, Svetlana A. Klimuk,

Tatyana B. Lyudchik

Hyaluronic Acid is a Universal Drug for Restoring Local Homeostasis (A Literature Review)150



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.1.016>
UDC 616.353-001-036.12-089:615.849.19]-035-078



Gain Yu.✉, Bordakov P., Shakhrai S., Gain M., Vladimirskaia T.
Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel
of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Immunohistochemical Assessment of the Possibility of Using a Number of Regenerative Technologies and High-Intensity Laser Radiation in Chronic Perineal Wounds Treatment

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Gain Yu. – concept and design of the study, analysis of materials and results, writing the article; Bordakov P. – conducting research, collecting, analyzing materials and results, writing an article; Shakhrai S., Gain M., Vladimirskaia T. – conducting research, participating in the analysis of materials and results.

Funding: the work was carried out in accordance with the research plan of the Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (now – Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University); the authors did not receive financial support from manufacturing companies.

Ethics statement: the work was carried out in accordance with ethical standards, discussed at a meeting of the Committee on Ethics of Scientific Research of the Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Protocol No. 1 of 01/04/2016). The article is published in the author's edition.

Submitted: 06.11.2023

Accepted: 11.03.2024

Contacts: gain@tut.by

Abstract

Purpose. Based on the assessment of the expression of the main collagens and matrix metalloproteinases, to establish the effectiveness of the experimental use of local cell therapy and high-intensity laser radiation of certain parameters in the treatment of chronic perineal wounds.

Materials and methods. After modeling a chronic wound of the perineum in animals of the first group A (n=24), the area of the chronic wound was exposed to defocused laser radiation with a wavelength of 1560 nm (0.1 s / 0.1 s, 5 W, light spot diameter 0.7 cm, distance 2 cm, total exposure 10 s). In the second group of animals B (n=24), a suspension of allogeneic adipose tissue mesenchymal stem cells (ATMSC) (1 ml, 500 thousand/ml) was injected into the edges and bottom of the wound. In the third group of animals B (n=24), 2 ml of allogeneic platelet- and leukocyte-rich plasma (L-PRP) was injected into the edges and bottom of the wound. In the fourth group G (n=24), 2 ml of physiological sodium chloride solution was injected once into the edges of the wound (placebo control). At various times after exposure, molecular biological markers in the tissues of laboratory animals were assessed using the immunohistochemical method using mono- and polyclonal antibodies.

Results. Immunohistochemical assessment of tissues with assessment of the level of expression of type I and III collagens at different times has established its multidirectional (multi-level) nature, depending on the type of therapeutic method used, the timing of the manifestation of the biological effect and the specifics of the individual reaction of laboratory animals to the therapeutic effect. At the same time, the use of all therapeutic technologies in dynamics reliably leads to a decrease in the activity of MMP-1 and MMP-9

production in comparison with the placebo control group, correlating with changes in the level of collagen expression, involution of inflammatory-degenerative processes in the wound and the level of microbial colonization of wounds. To a greater extent, this process is observed in the group of animals using laser radiation (at all times, starting from the 5th day of observation).

Conclusion. In view of the significant regenerative effect of the analyzed methods in relation to chronic perineal wounds identified in experimental studies, local use of laser radiation and cell therapy in clinical conditions should be considered appropriate.

Keywords: chronic wound, laser radiation, mesenchymal stem cells, platelet- and leukocyte-rich plasma, collagens, metalloproteinases

Гаин Ю.М.✉, Бордаков П.В., Шахрай С.В., Гаин М.Ю., Владимирская Т.Э.
Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Иммуногистохимическая оценка возможности применения ряда регенеративных технологий и высокоинтенсивного лазерного излучения в лечении хронических ран промежности

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Гаин Ю.М. – концепция и дизайн исследования, анализ материалов и результатов, написание статьи; Бордаков П.В. – проведение исследования, сбор, анализ материалов и результатов, написание статьи; Шахрай С.В., Гаин М.Ю., Владимирская Т.Э. – проведение исследования, участие в анализе материалов и результатов.

Финансирование: работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Белорусской медицинской академии последипломного образования (сейчас – Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета); финансовой поддержки со стороны компаний-производителей авторы не получали.

Этическое заявление: работа выполнялась в соответствии с этическими нормами, обсуждена на заседании комитета по этике научных исследований Белорусской медицинской академии последипломного образования (протокол № 1 от 4 января 2016 г.).

Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 06.11.2023

Принята: 11.03.2024

Контакты: gain@tut.by

Резюме

Цель. На основании оценки экспрессии основных коллагенов и матричных металлопротеиназ установить эффективность экспериментального использования при лечении хронических ран промежности локальной клеточной терапии и высокоинтенсивного лазерного излучения определенных параметров.

Материалы и методы. После моделирования хронической раны промежности у животных первой группы А (n=24) на область хронической раны осуществляли воздействие расфокусированным лазерным излучением длиной волны 1560 нм (0,1 с / 0,1 с, 5 Вт, диаметр светового пятна 0,7 см, дистанция 2 см, суммарная экспозиция 10 с). Во второй группе животных Б (n=24) в края и дно раны инъекционно вводили суспензию аллогенных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ)



(1 мл, 500 тыс/мл). В третьей группе животных В (n=24) в края и дно раны вводили 2 мл аллогенной обогащенной тромбоцитами и лейкоцитами плазмы (L-PRP). В четвертой группе Г (n=24) в края раны однократно вводили 2 мл физиологического раствора поваренной соли (плацебо-контроль). В различные сроки после воздействия проведена оценка молекулярно-биологических маркеров в тканях лабораторных животных иммуногистохимическим методом с использованием моно- и поликлональных антител.

Результаты. Иммуногистохимическая оценка тканей с оценкой уровня экспрессии коллагенов I и III типа в различные сроки выявила его разнонаправленный (разноуровневый) характер, зависящий от вида применяемого лечебного метода, сроков проявления биологического эффекта и специфики индивидуальной реакции лабораторных животных на лечебное воздействие. При этом использование всех лечебных технологий в динамике достоверно приводит к снижению активности продукции MMP-1 и MMP-9 в сравнении с группой плацебо-контроля, коррелируя с изменениями уровня экспрессии коллагенов, инволюцией воспалительно-дегенеративных процессов в ране и уровнем микробной колонизации ран. В большей степени этот процесс наблюдается в группе животных с использованием лазерного излучения (во все сроки, начиная с 5-х суток наблюдения).

Закключение. Ввиду выявленного в экспериментальных исследованиях значимого регенераторного эффекта в отношении хронических ран промежности анализируемых методов следует считать целесообразным местное использование в клинических условиях лазерного излучения и клеточной терапии.

Ключевые слова: хроническая рана, лазерное излучение, мезенхимальные стволовые клетки, обогащенная тромбоцитами и лейкоцитами плазма, коллагены, металло-протеиназы

■ INTRODUCTION

Today, chronic wounds are a significant medical and social problem for society, significantly reducing the quality of life of patients, leaving a special imprint on medical activities and a huge financial burden on the economies of most countries of the world. In the USA alone, medical care is provided annually to 6.5 million patients with this pathology, with financial costs from the state budget for these purposes exceeding 25 billion dollars [1, 2]. In economically developed countries, the cost of treating this category of patients amounts to 2–4% of the total government spending on health care [3, 4]. Chronic wounds place a heavy burden on both patients and their families, with pain, infection, loss of function and significant financial costs, often leading to major surgery, amputation or sepsis. Only in 30–75% of patients such ulcers heal after 6 months of intensive treatment [5]. Today, this pathology is considered at the level of the most important medical and biological problems of humanity, such as population aging, obesity and diabetes mellitus. Chronic wounds are spreading throughout the world as a "silent epidemic", annually affecting the quality of life of more than 40 million people around the world, creating a serious threat to public health and the economy of most civilized countries of the world [4, 6–8].

Currently, a chronic wound is described as a tissue defect in a state of regeneration with a disruption in the chain of one or more phases of this process [9]. Most often, in a chronic wound, the regeneration process is disrupted at the stage of the inflammation and/or regeneration phase [10, 11]. Systemic factors leading to the development of a chronic wound are: old age, immunodeficiency conditions, diseases of the circulatory system with symptoms of heart failure, arterial hypertension, vasculitis, cachexia, polyneuropathy, stress, angiopathy, angiodysplasia, cancer, carbohydrate metabolism disorders (diabetes mellitus), gout, antiphospholipid syndrome, collagenosis and other systemic (autoimmune) diseases [12–15]. Established local factors for the development of a chronic wound are: impaired arterial blood flow, impaired venous outflow, repeated tissue trauma, persistent infection, critical microbial colonization, local disruption of innervation, prolonged tissue edema, the presence of foreign bodies or fixed prostheses in the wound area, malignancy, continuous tension skin edges [2, 13, 14, 16].

A special place among the designated pathologies is occupied by chronic wounds of the perineum and sacrococcygeal region, characterized by a particular severity of the course and tolerance to many of the treatment methods used. The most important factors in their development are: constant mechanical traumatization of wounds and proximity to the natural excretory openings of the body with continuous or persistent contamination of the surface with pathogenic microflora (including anaerobic), as well as chemical components of urine and feces [2, 13]. In recent years, new data have been obtained indicating certain progress in understanding the cellular and molecular mechanisms of wound healing under normal conditions and in the presence of a number of diseases, as well as the causes leading to chronic transformation of wounds and the main factors contributing to this process.

■ PURPOSE OF THE STUDY

Based on the assessment of the expression of the main collagens and matrix metalloproteinases, to establish the effectiveness of the experimental use of local cell therapy and high-intensity laser radiation of certain parameters in the treatment of chronic perineal wounds.

■ MATERIALS AND METHODS

All experimental studies were carried out using white randombred rats of both sexes aged from 1 year to 2 years ($Me=1.53$ years, $Q_{25}-Q_{75}=1-2$) weighing from 210 to 286 g ($M=254.4 \pm 12.6$ d) in the conditions of the pathophysiological, pathomorphological and immunological groups of the Research Laboratory of the state educational institution "Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education". All studies were carried out in full accordance with modern principles and standards of bioethics [17, 18].

To simulate a chronic perineal wound under intramuscular anesthesia in the inguinal-femoral region at a distance of 1–1.5 cm from the anus, a microbial-fecal suspension was injected subcutaneously with a syringe at the rate of 0.5 ml per 200 g of animal weight. The suspension was prepared 10 minutes before the experiment from the contents of the animal's rectum (feces) by diluting it in a ratio of 1:4 with a physiological (0.9%) solution of table salt and subsequent filtration of the homogenate through 5 layers of medical gauze. After 3 days, an inflammatory infiltrate of 3.2 ± 1.1 cm in diameter was formed in the injection area; by the 7th day, central softening of the infiltrate was



noted with the formation of a subcutaneous abscess in this area with an average size of 1.2 ± 0.2 cm. During this period, under intramuscular anesthesia, an excision of the anterior wall of the abscess was performed with the transition of the incision line to the anal canal, resulting in the formation of a wound defect of the soft tissues of the anal-perianal area 1.5 ± 0.3 cm² with putrefactive edges and bottom. On the 3rd, 7th and 14th days after opening the abscess, a microbial-fecal suspension was injected into the soft tissues of the edges of the wound defect from the side of the wound with an insulin syringe in combination with a medical gel for ultrasound of medium density "Mediagel" (Brookfield viscosity 23.0–27.0 Paxs [corresponds to a viscosity of 12.0–14.0 Paxs at a shear rate of (16.8 ± 0.3) s⁻¹]) in a 1:1 ratio with a total volume of 0.6 ml. After modeling the pathological process in all animals, the wound did not heal spontaneously within 30 days or more. The average time for complete spontaneous regeneration of a chronic wound was $Me=39.7$ (95% CI 32–44). Due to the lack of significant differences (in morphology, cytology, size) on the 21st and 30th days, in order to increase the efficiency of the experiment, it is the 21st day from the beginning of modeling the pathological process that is defined as the period of formation of a chronic wound in a laboratory animal and "readiness" wounds for experimental evaluation of the effectiveness of new therapeutic technologies.

Animals with a simulated pathological process were randomly divided into 4 groups. In animals of the first group A (n=24), the area of a chronic wound was exposed to defocused laser radiation with a wavelength of 1560 nm (0.1 s / 0.1 s, 5 W, light spot diameter 0.7 cm, distance 2 cm, total exposure 10 s). In most cases, laser exposure to the wound was carried out once using a medical device "Mediola Compact" (FOTEK, Republic of Belarus) using special devices for delivering laser energy to tissues. In the second group of animals B (n=24), a suspension of allogeneic adipose tissue mesenchymal stem cells (ATMSC) (1 ml, 500 thousand/ml) was injected into the edges and bottom of the wound. ATMSC were injected into the wound area once. In the third group of animals B (n=24), 2 ml of allogeneic platelet- and leukocyte-rich plasma (L-PRP) was injected into the edges and bottom of the wound. L-PRP was injected into the edges of the wound once (usually at 4 points around the perimeter of the wound). In the fourth group Г (n=24), 2 ml of physiological sodium chloride solution was injected once into the edges of the wound (placebo control).

Assessment of the expression levels of molecular biological markers in the tissues of laboratory animals was carried out using the immunohistochemical method using mono- and polyclonal antibodies (Table 1) [19, 20]. Immunohistochemical (IHC) staining was carried out in accordance with the instructions of the antibody manufacturers and

Table 1
Characteristics of primary antibodies used in the study

Antibosy	Manufacturer's company	Type	Source	Dilution
Anti-Collagen I antibody	Abcam	Polyclonal	Polyclonal rabbit IgG	1 : 400
Collagen III Antibody	Thermo Fisher Scientific	Polyclonal	Polyclonal rabbit IgG	1 : 400
MMP-1 Antibody	Thermo Fisher Scientific	Monoclonal	Monoclonal murine IgG1	1 : 500
MMP-9 Antibody	R&D systems	Monoclonal	Monoclonal murine IgG	1 : 500

experimentally established titers. To do this, the sections were deparaffinized in xylene using 2 shifts of 10–15 minutes each. Next, the sections were rehydrated in alcohols of increasing concentration, using 2 shifts, 5 minutes each, followed by rinsing in distilled water. Unmasking of antigens was performed in a microwave oven in 0.01 M citrate buffer (pH 6.0) for 10 minutes or in a water bath for approximately 40 minutes, after preheating the unmasking buffer. After completion of treatment, the preparations were cooled in solution at room temperature for at least 15–20 minutes. Endogenous peroxidase was blocked with 3% H₂O₂ for 20 minutes.

Incubation with primary antibodies was carried out in a humidified chamber for approximately 1 hour at room temperature or 24 hours at 12°C. The sections were incubated with the imaging system with a sufficient amount of HRP polymer conjugate pre-dropped for about 60 minutes at room temperature. The "Super PicTure Polymer Detection Kit Invitrogen Polymer Detection System (Invitrogen)" and "Expose Mouse and Rabbit Specific HRP/DAB Detection IHC Kit (Abcam)" containing a complex of secondary antibodies and the chromogen diaminobenzidine (DAB) were used as imaging systems. Next, the chromogen diaminobenzidine (DAB) was applied to the sections at a concentration of 1 mg/ml with the addition of a 0.02% H₂O₂ solution. The incubation time was considered sufficient if the structures to be stained acquired a bright golden brown color while there was no background staining. After each procedure, sections were rinsed in several changes of phosphate-buffered saline (PBS). The preparations were placed in xylene for 1 minute, counterstained with Harris' hematoxylin, and embedded in Canada balsam. To control the activity of primary antibodies (excluding false-positive and false-negative results), one negative and one positive control staining were performed in each series. To obtain a negative control, instead of incubating with the primary antibody, sections were coated with 1% bovine serum albumin. For positive control, lung tissue (MMP-9) and skin (collagen I, III) were studied [19; 20].

The result of immunohistochemical (IHC) detection of collagen types I and III is presented in the form of homogeneous brown staining of the cytoplasm of smooth muscle cells, myofibroblasts, and extracellular matrix. Metalloproteinases are found in the cytoplasm of smooth muscle cells and fibroblasts in the form of uneven brown staining. The preparations were studied and microphotographs were taken using light microscopes Axio Imager (Zeiss, Germany) and DMLS (Leica, Germany). To carry out morphometry, micropreparations were photographed using a Leica DMLS microscope equipped with a JVC digital video camera (Japan) with a resolution of 7.0 MP at a magnification of 200 times and a minimum number of fields of view of 200. Digital images of non-overlapping fields of view with clear visualization of the nuclei and cytoplasm of cells were selected for analysis. Quantitative assessment of the expression of biomolecular markers was performed by analyzing a digital image using the "positive pixel count" algorithm and the morphometry program "Aperio Image Scope 12.1.0.5." [21]. In the process of software analysis of antibody expression, the intensity of brown color (DAB chromogen reaction products) was measured automatically by Aperio Image Scope and divided into 3 intensity levels and a negative reaction (red fields – pronounced expression, orange – moderately expressed, yellow – mild, blue and white color – lack of expression). To analyze the studied groups according to the nature of expression, positivity was calculated using the Aperio Image Scope program (in the positivity program interface), determined by the program using the standard algorithm for counting positive pixels "Positive Pixel Count v9".



The positivity index is the ratio of the number of positively stained pixels to the total number of pixels in the areas to be assessed; the expression index (EI) of biomolecular markers was calculated using the formula: $EI = \text{positivity} \cdot 100 (\%)$.

To obtain a random sample of sections, a minimum of 10 series of sections were prepared from each paraffin block (20 sections in each series), every third section was selected from one series (a total of 10 microslides per animal). Morphometric analysis of histological preparations was carried out at a magnification of 200 in 20 randomly selected fields of view for each microslide (total 200 fields of view per rat), the area of the visual field was constant and amounted to $1268860.50 \mu\text{m}^2$. Since the morphometric analysis data corresponded to a normal distribution, the mean EI value (M) $\pm$ standard deviation (S) was calculated for each rat based on 200 visual fields. Next, the EI indicators obtained for each subgroup of animals (n=6) were included in the statistical analysis (descriptive statistics). Thus, for each rat of the 6 rats in the subgroup, 200 visual fields were examined (10 microslides $\times$ 20 visual fields). In each field of view, the number of positive pixels and the total number of pixels were counted using the "positive pixel count" algorithm of the morphometric software Aperio Image Scope 12.1.0.5. Subsequently, the EI of the markers under study was calculated: $100 \cdot (\text{number of positive pixels} / \text{total number of pixels})$. The number of calculated indicators (EI) for each rat was ultimately 200, which was then averaged and one EI value was obtained, therefore, for each subgroup n=6 (average EI $\times$ number of rats in the subgroup).

When statistically processing the study results, the software package "Statistica 64 version 12" (2014) (StatSoft Inc., USA) was used. The non-normal nature of the distribution in the samples required the use of non-parametric methods to compare groups: for pairwise comparison of independent groups for one indicator, the Mann – Whitney U-test was used; when comparing three or more indicators, the Kruskal – Wallis H-test (Kruskal – Wallis ANOVA test); comparison of two dependent groups on one characteristic was carried out using the Wilcoxon test with Bonferroni correction, three or more – based on the Friedman method (Friedman ANOVA), to assess categorical data – the χ^2 test. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

■ RESULTS

Assessment of the dynamics of collagen type I and III expression in chronic perineal wounds in laboratory animals under various therapeutic options

When staining histological preparations with antibodies to type I collagen, a distinct brown staining of fibroblasts, myofibroblasts, elements of the extracellular matrix was determined, which was most pronounced in the stem cell treatment group on the 8th day, and in the control group of animals – on the 35th day of the experiment (Figures 1 b, d). Myoepithelial cells and fat cells showed light brown staining, which was most pronounced in the laser treatment group, and in the L-PRP treatment group – on the 12th day of the experiment (Figures 1 a, c). The sebaceous glands were stained unevenly.

When histological preparations were treated with antibodies to type III collagen, moderate light brown staining of fibroblasts, brown staining of myofibroblasts and extracellular matrix elements in the stem cell treatment group was determined, maximally expressed on the 8-9th day, and on the 10th day using L-PRP day of the experiment (Figures 2 b, c). Myoepithelial cells and fat cells showed faint light brown staining in the laser treatment group on day 11 and in the control group on day 35 (Figures 2 a, d), with weak and uneven staining of the sebaceous glands.

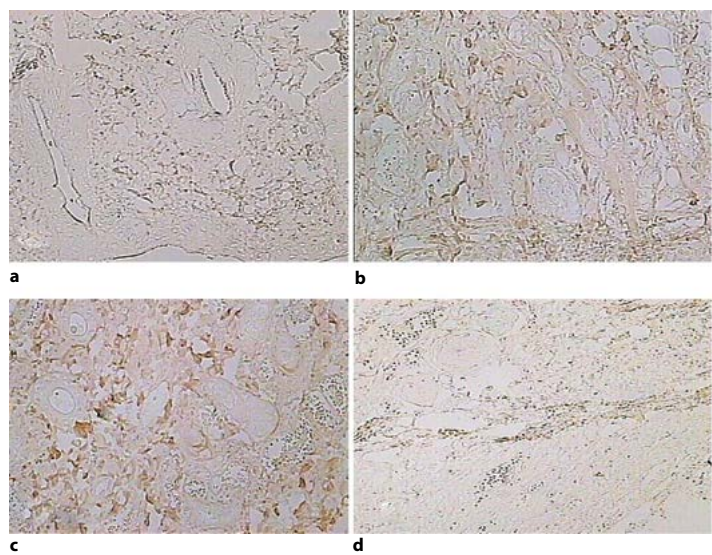


Fig. 1. Expression of type I collagen in the soft tissues of the perineum of rats. IHC staining with antibodies to collagen I, magnification ×200

Notes: a – expression of type I collagen in the laser treatment group on day 14; b – expression of type I collagen in the stem cell treatment group on day 12; c – expression of type I collagen in the L-PRP treatment group on day 12; d – expression of type I collagen in the control group on day 19.

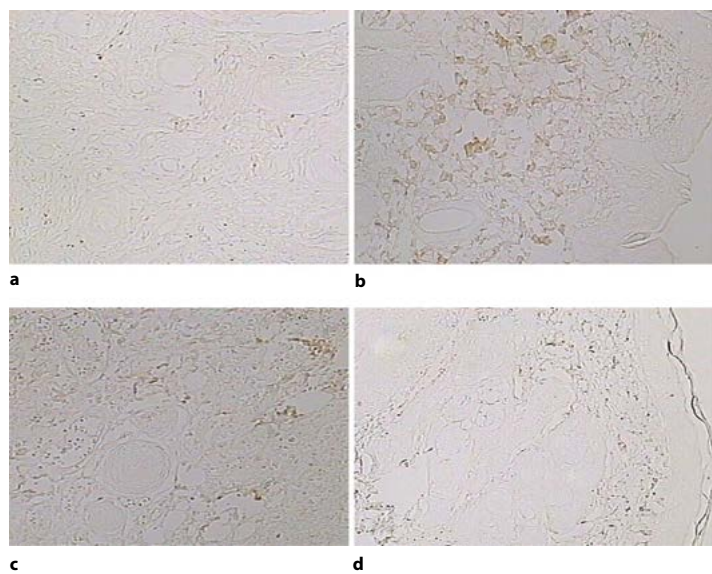


Fig. 2. Expression of type III collagen in the soft tissues of the perineum of rats. IHC staining with antibodies to collagen III, magnification ×200

Notes: a – expression of type III collagen in the laser treatment group on the 12th day; b – expression of type III collagen in the stem cell treatment group on the 12th day; c – expression of type III collagen in the L-PRP treatment group on day 12; d – expression of type III collagen in the control group on the 19th day of the experiment



The content of collagen I in group B (using L-PRP) on the 5th day of the experiment was significantly higher ($p<0.05$) compared to groups A [by 31.9%] and Б [by 36.5%], its expression index in group Б (use of ATMSC) was 2.49%, which was significantly lower compared to groups A (laser exposure) and Г (placebo control group). During the study, on the 5th day of the experiment, significant differences in the expression levels of type III collagen were established between groups B and A, B and Б, B and Г ($p<0.05$), with the maximum level of the expression index on the 5th day of the experiment detected in animals of group B (use of L-PRP) – 3.92%, minimal – 0.83% in group A (use of laser). Statistically significant differences in the indicators "ratio of type I collagen to type III collagen" were diagnosed between groups A and Б [by 46.5%], A and Г [by 57.9%] ($p<0.0001$), Б and B [by 58.1%], Б and Г [by 21.3%] ($p<0.05$). A significant increase in the level of expression of type I collagen compared to the production of type III collagen was noted in all analyzed groups of animals ($p<0.05$) (Table 2).

On the 8th day of the experiment, statistically significant differences in the expression levels of type I collagen were established between groups B and A, B and Г ($p<0.001$), while the EI of type I collagen in group B (use of L-PRP) exceeded the level of expression of this protein in comparison with group A (laser exposure) by 73.1% (3.72 times), and group Г (placebo control) by 70.2% (3.36 times). The expression of collagen I in group Б (use of ATMSC) was significantly higher ($p<0.001$) compared to groups A (laser exposure) [by 69.4%] and Г (placebo control) [by 66.1%]. Statistically significant differences in the expression levels of type III collagen were also revealed between groups Б and B, Б and Г ($p<0.05$). The maximum expression of collagen type III was detected in group Г (placebo control, $p<0.05$) – EI=2.41%, the minimum in group A (laser series, $p<0.001$) – EI=1.37%. During this observation period, statistically significant differences in the ratio of "type I collagen to type III collagen" were recorded between groups B and A, B and Г ($p<0.0001$), Б and A, Б and Г ($p<0.0001$). At the same time, there was an increase in the level of expression of type I collagen in relation to the expression of type III collagen in all analyzed groups (Table 3).

By the 12th day, the content of collagen I in the wound tissues in group B (use of L-PRP) was significantly higher compared to other comparison groups – by 13.2% compared to

Table 2
Comparative assessment of the expression levels of collagen types I and III depending on the type of exposure on the 5th day after the start of treatment (EI, %)*

Groups	Type I collagen		Type III collagen		Ratio of type I collagen to type III collagen	
	Me ($Q_{75}-Q_{95}$)	p	Me ($Q_{75}-Q_{95}$)	p	Me ($Q_{75}-Q_{95}$)	p
A (laser)	2,67 (1,94–5,17)	$p_{B-A, Б, Г} < 0,05$	0,83 (0,54–1,53)	$p_{B-A, Б, Г} < 0,05$	4,82 (2,66–7,64)	$p_{B-Б, Г} < 0,0001$ $p_{Б-A, Г} < 0,05$
Б (ATMSC)	2,49 (1,69–3,12)		1,09 (1,05–1,69)		2,58 (1,44–4,71)	
B (L-PRP)	3,92 (3,00–6,72)		2,45 (1,91–2,93)		1,08 (0,78–1,60)	
Г (control)	2,74 (2,13–3,17)		1,41 (0,97–1,75)		2,03 (1,55–2,89)	

Note: * the assessment was carried out at the light-optical level over 200 fields of view of the preparation for each animal.

Table 3
Comparative assessment of the expression levels of collagen types I and III depending on the type of exposure on the 8th day after the start of treatment (EI, %)*

Groups	Type I collagen		Type III collagen		Ratio of type I collagen to type III collagen	
	Me (Q ₇₅ –Q ₉₅)	p	Me (Q ₇₅ –Q ₉₅)	p	Me (Q ₇₅ –Q ₉₅)	p
A (laser)	2,32 (0,99–4,12)	p _{A–B,Γ} <0,001 p _{B–B,Γ} <0,001	1,37 (0,94–1,86)	p _{A–B,Б} <0,001 p _{B–B,Γ} <0,05	1,27 (0,41–2,36)	p _{B–A,Γ} <0,0001 p _{B–A,Γ} <0,0001
Б (ATMSC)	8,63 (7,06–10,46)		2,19 (1,46–2,49)		4,43 (3,20–5,89)	
В (L-PRP)	7,59 (5,43–8,56)		1,74 (1,48–2,84)		5,17 (3,62–6,76)	
Γ (control)	2,57 (1,74–3,42)		2,41 (1,10–3,25)		1,62 (0,95–2,11)	

Note: * the assessment was carried out at the light-optical level over 200 fields of view of the preparation for each animal.

group A (p<0.05), by 44.9% – compared to group Б (p<0.05) and 81.6% – compared to the placebo control group (p<0.05). Statistically significant differences in this indicator were also established between groups Б and A, Б and Γ (p<0.05). Moreover, the expression of this protein in group Γ (placebo control) was significantly (4.73 times) higher than in group A (laser series, p<0.05). During this observation period, there was a significant decrease in the level of expression of type III collagen in the wound tissues of the laser series of animals compared to groups B and Γ – 1.98 and 1.91 times, respectively (p<0.05). The maximum expression of this protein was found in animals of the laser series A – EI=1.15% (p<0.0001), the minimum – in animals after using ATMSC – EI=0.57% (p<0.05). By the 12th day, a significantly lower level of the indicator "ratio of type I collagen to type III collagen" was revealed between groups A and Б (by 84.2%), A and В (by 77.2%), A and Γ (by 79.1%) [p<0.0001]. In relation to the previous observation period, a varied change in the indicator "type I collagen: type III collagen" was noted in all presented comparison groups (Table 4).

Table 4
Comparative assessment of the expression levels of collagen types I and III depending on the type of exposure on the 12th day after the start of treatment (EI, %)*

Groups	Type I collagen		Type III collagen		Ratio of type I collagen to type III collagen	
	Me (Q ₇₅ –Q ₉₅)	p	Me (Q ₇₅ –Q ₉₅)		Me (Q ₇₅ –Q ₉₅)	p
A (laser)	4,49 (3,92–4,80)	p _{B–A,Б} <0,05 p _{B–A,Γ} <0,05 p _{A–Γ} <0,05	1,15 (0,81–1,50)	p _{A–Б} <0,0001 p _{B–B,Γ} <0,05	0,89 (0,54–1,65)	p _{A–Б,Б,Γ} <0,0001
Б (ATMSC)	2,85 (2,31–3,48)		0,57 (0,40–0,96)		5,64 (2,93–7,52)	
В (L-PRP)	5,17 (3,62–5,52)		1,13 (0,90–1,33)		3,90 (2,83–5,67)	
Γ (control)	0,95 (0,58–1,54)		1,09 (0,84–1,50)		4,25 (2,84–6,31)	

Note: * the assessment was carried out at the light-optical level over 200 fields of view of the preparation for each animal.



On the 14th day of observation, the expression of collagen I in group B (use of L-PRP) was significantly higher than in series Б (use of ATMSC) and Г (placebo control) – 2.99 and 3.34 times, respectively ($p<0.001$). During this period, the level of expression of collagen I in the wounds of the laser series significantly exceeded in comparison with the control group of animals – by 61.6% ($p<0.05$). The maximum expression of type I collagen was detected in group B – median EI=7.62%, the minimum – in group Г – median EI=2.28% ($p<0.001$). During this period, the level of expression of type III collagen in wounds was significantly higher in group A (laser use) (by 60%) compared to control group Г ($p<0.001$). The maximum expression of type III collagen on the 14th day was observed in the wounds of animals in group B (use of L-PRP) – median EI=2.28%, the minimum in the placebo control group – median EI=0.44% ($p<0.001$). Statistically significant differences in the ratio of type I collagen to type III collagen were revealed between groups B and A (by %), B and Б (by %), B and Г (by %) [$p<0.0001$]. Compared with the previous level of expression of collagens I and III, multidirectional changes in indicators were noted in all groups presented (Table 5).

Despite the epithelialization of the absolute majority of wounds in the main series on the 19th day of observation, the level of expression of tissue type I and III collagens in the competent zone was assessed. At the same time, in laser group A of animals, the median expression of collagen I was significantly lower compared to series Б (using ATMSC) – by 51.4%, and with series B (using L-PRP) – by 64.8% ($p<0.001$). Statistically significant differences were determined between groups Б and B, with the level of collagen I in group Б being 27.5% lower than in group B ($p<0.05$). The maximum expression of type I collagen was detected in the L-PRP group (series B) – median EI=5.85%, the minimum in the laser group (A) – median EI=2.06% ($p<0.001$). There was a significant increase in the level of expression of collagen type III in groups Б (by 51.1%) and C (by 48.9%) compared to series A ($p<0.001$). The maximum expression of this collagen on the 19th day was detected in the tissues of animals of group Б (ATMSC use) – median EI=5.85%, the minimum in group A (laser use) – median EI=1.51% ($p<0.001$). With regard to the indicator "ratio of type I collagen to type III collagen" no significant differences between the groups were established by this period. Compared with the previous levels of expression of collagens

Table 5
Comparative assessment of the expression levels of collagen types I and III depending on the type of exposure on the 14th day after the start of treatment (EI, %)*

Groups	Type I collagen		Type III collagen		Ratio of type I collagen to type III collagen	
	Me ($Q_{75}-Q_{95}$)	p	Me ($Q_{75}-Q_{95}$)		Me ($Q_{75}-Q_{95}$)	p
A (laser)	5,94 (5,20–7,37)	$p_{Б-Б,Г}<0,001$ $p_{А-Г}<0,05$	0,89 (0,72–1,10)	$p_{Б-А,Б,Г}<0,05$ $p_{Б-Г}<0,001$	3,51 (2,82–4,05)	$p_{Б-А,Б,Г}<0,0001$
Б (ATMSC)	2,55 (1,16–8,39)		1,10 (0,98–1,29)		2,28 (0,90–6,51)	
B (L-PRP)	7,62 (7,03–8,44)		2,27 (2,00–2,53)		6,48 (4,78–8,71)	
Г (control)	2,28 (2,01–2,64)		0,44 (0,38–1,02)		4,94 (2,71–5,99)	

Note: * the assessment was carried out at the light-optical level over 200 fields of view of the preparation for each animal.

Table 6
Comparative assessment of the expression levels of collagen types I and III depending on the type of exposure on the 19th day after the start of treatment (EI, %)*

Groups	Type I collagen		Type III collagen		Ratio of type I collagen to type III collagen	
	Me (Q ₇₅ –Q ₉₅)	p	Me (Q ₇₅ –Q ₉₅)		Me (Q ₇₅ –Q ₉₅)	p
A (laser)	2,06 (1,67–3,47)	p _{A–B, B} <0,001 p _{B–B} <0,05	1,51% (0,70–1,91)	p _{A–B, B} <0,001	1,76 (1,07–3,85)	p _{B–A, B, Γ} >0,05
Б (ATMSC)	4,24 (3,57–4,47)		3,09% (2,24–4,11)		1,43 (0,89–2,20)	
В (L-PRP)	5,85 (5,43–6,35)		2,96% (2,54–3,26)		2,09 (1,73–2,31)	
Г (control)	2,18 (1,52–2,85)		2,96 (2,54–3,26)		2,01 (1,44–3,26)	

Note: * the assessment was carried out at the light-optical level over 200 fields of view of the preparation for each animal.

I and III, and the value of the "ratio of type I collagen to type III collagen," multidirectional changes in indicators were noted in all analyzed groups (Table 6).

Thus, the expression levels of type I and III collagens identified during experimental studies at different times were multidirectional (multi-level) in nature, depending on the

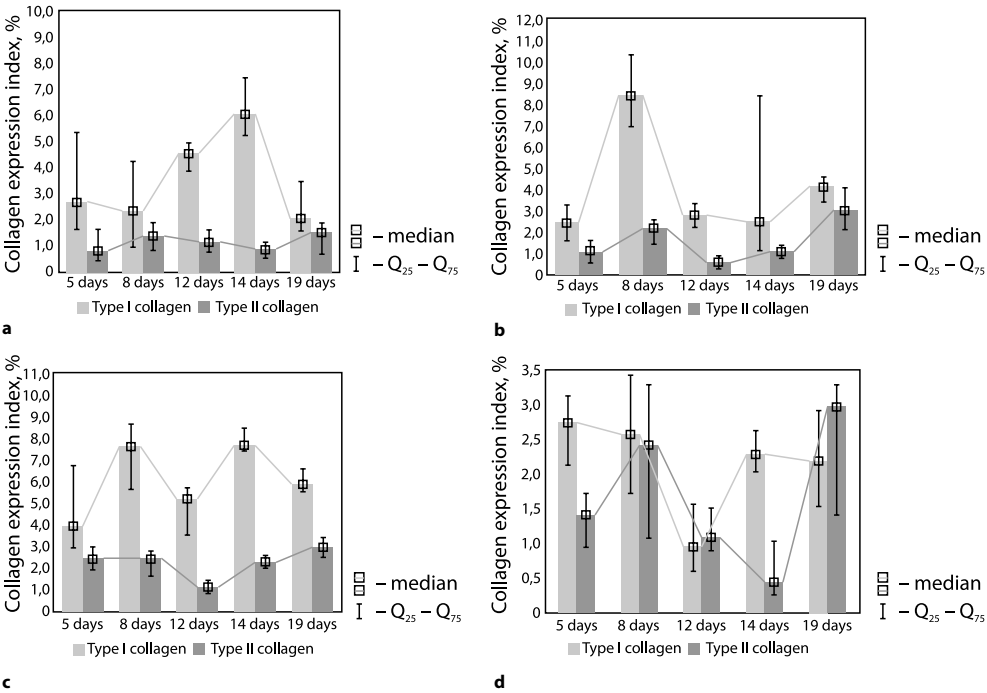


Fig. 3. Comparative assessment of the expression levels (EI) of type I and III collagen in chronic wounds of animals at various times after the application of individual therapeutic options and in the placebo control group

Notes: a – group A (use of laser); b – group B (use of ATMSC); c – group B (use of L-PRP); d – group G (placebo control).



nature of the applied treatment method, the timing of the manifestation of the biological effect and the specificity of the individual reaction of laboratory animals to the therapeutic effect (Figure 3).

Healing of acute and chronic wounds is a highly complex biological process that is largely regulated by the complex actions of several key classes of proteins, including growth factors, receptors, proteases, and extracellular matrix components. Molecular analysis of biopsies from chronic wounds reveals several types of proteins, the levels of which change dramatically compared to acutely healing wounds [22, 23]. Chronic wounds of the skin and soft tissue contain several types of collagens that perform not only a mechanical function (supporting cellular structures and tissue formation), but also ensure cell interaction, influencing various cellular processes (migration, proliferation, differentiation), as well as regeneration mechanisms connective tissue [24]. At the same time, collagen fibers regulate proliferation, differentiation, migration and apoptosis of cells by providing them with topographic, biochemical and mechanical signals [25, 26].

To date, information has been obtained on more than 28 types of collagens and more than 40 genes encoding them [24]. The main structural protein of skin and soft tissues (as well as bones, ligaments and other connective tissues) is type I collagen (it makes up 80–90% of total collagen), most often consisting of two $\alpha 1$ chains and one $\alpha 2$ chain. This is the most "ancient" collagen, which has the greatest strength and provides the basic biomechanical properties of the skin. Type III collagen (makes up 8 to 12% of collagen in the skin and soft tissues) has thinner fibers and intertwines with type I collagen fibers in the skin of an adult; most often it can be formed at the first stage of tissue regeneration after damage, being replaced by type I collagen fibers. Type III collagen fibers consist of three $\alpha 1$ chains and, together with the amorphous substance, form reticulin (reticular tissue), which is the basis for individual soft tissues. The collagen type III molecule is smaller in diameter compared to type I collagen, and in the presence of collagen types I and III in the same fibril, type III collagen regulates the fiber diameter. Type III collagen is a signaling molecule that promotes wound healing by participating in cell adhesion, migration, proliferation and differentiation through cell surface receptors (integrins). The regulatory role of type III collagen in the metabolism of type I collagen is known. With a deficiency of type III collagen, increased differentiation of fibroblasts into myofibroblasts is observed, wound contraction and abnormal fibrillogenesis of type I collagen are activated [24, 27].

The biochemical composition of type I and type III collagens does not differ significantly, but the presence of type III collagen, as well as changes in the "type I collagen / type III collagen" ratio during physiological and pathological processes can have a decisive effect on wound regeneration. It is type III collagen that is actively expressed during wound development and healing. Type III collagen can be co expressed with type I collagen fibers, forming heterotypic fibers, regulating the diameter of the fibrils, and affecting the mechanical properties of the skin and tissues in the damaged area [24, 28].

All changes in collagen metabolism in the wound identified during the experiment are consistent with the above data. At the same time, the use of all regenerative methods of influencing a chronic wound (main groups A, B and B) had a significant effect on the synthesis of the main collagens in it, which was reflected in their effect on proliferation, differentiation, migration and apoptosis of cellular structures, and, ultimately account, on the nature and timing of wound healing. Thus, on the 5th day of the experiment, only in group B (use of L-PRP) the EI of type I collagen reached a level of 3.92% (Me, Q75–

Q95=3.92–4.80), exceeding by 30.1–36.5% level of similar proteins in wound tissues of the control series and groups A and B ($p<0.05$). Also in the group using L-PRP at this period, the level of type III collagen was significantly higher compared to all other series ($p<0.05$). It is most likely that this process is associated with the activation of transcription of collagen synthesis genes by a whole group of growth factors contained in soluble platelet factors.

It is known from the literature that insulin-like growth factor-I (IGF-I) and transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) are strong inducers of collagen biosynthesis [29]. IGF-I is most active in collagen synthesis, and TGF- $\beta 1$ modulates other key components of the intercellular substance, such as fibrillar collagens [30]. In skin and soft tissue fibroblasts, TGF- β regulates collagen production and degradation to promote homeostasis by first binding to the TGF- β receptor type II (T β RII), phosphorylating receptor type I (T β RI). Thus, the formation of heteromeric Smad complexes is activated, moving into the nucleus and activating TGF- β target genes, including the genes of collagen, fibronectin, decorin and versican. Activation of matrix metalloprotease genes occurs when the activity of the Smad complex decreases, and matrix metalloprotease inhibitors occur when the activity increases [24, 31].

Probably, after the introduction of allogeneic ATMSC from adipose tissue (experimental group B) in the early period (on the 5th day after administration), there is a period of cellular adaptation and engraftment with a not very high level of expression of growth factors, providing an insufficiently pronounced induction of the synthesis of collagen types I and III (EI 2.49% and 1.09%, respectively).

The low level of expression of type I and III collagens on the 5th day is also largely due to the degenerative-inflammatory changes in tissues that persist during this period and the fairly high microbial contamination of most wounds. This is largely due to the fact that the main inflammatory mediators (cytokines) – IL-1, TNF- α and interferon- γ – through the p50/p65 heterodimer of the NF- κ B transcription factor – inhibit the transcription of genes of both chains of type I collagen [24, 32].

By the 8th day of the experiment, a significant progression of type I collagen synthesis was noted in the groups using cell therapy – 3.47 times in group B (using ATMSC) [$p<0.001$] and 1.94 times in group B (using L-PRP) [$p<0.05$]. During this period, the level of expression of type III collagen remained at a fairly low level in all analyzed groups.

By the 12th day of the experiment, a decrease in the expression of type I collagen was noted in the analyzed groups B, B and Γ (by 3.02, 1.46 and 2.71 times, respectively), with the exception of group A (laser use), where EI increased 1.94 times ($p<0.05$). This was probably due to a significant decrease in the degree of degenerative-inflammatory reaction in the wound, associated with a significant decrease in its microbial contamination. Meanwhile, in all main groups of animals (A, B and B), the IE of type I collagen during this period significantly exceeded the same indicator in the placebo control group (4.73, 3.0 and 5.44 times, respectively; $p<0.05$... $p<0.001$), which correlated with the degree of involution of degenerative and inflammatory phenomena in the wound, as well as the nature of its microbial contamination. In all main groups of experimental animals, by the 12th day, a slight decrease in the level of expression of type III collagen was recorded compared to the previous period, indicating a decrease in its regulatory role in the metabolism of type I collagen and increased differentiation of fibroblasts into myofibroblasts with activation of wound contraction and the appearance of atypical fibrillogenesis type I collagen [24, 27].



By the 14th day, in the wounds of animals of series A (laser application), B (L-PRP application) and Г (control), an increase in the expression of type I collagen was recorded (by 24.4%, 32.2% and 58.3%, respectively; $p < 0.05$) compared with the previous observation period, indicating an incomplete active process of wound regeneration against the background of active transcription of collagen synthesis genes, as well as a significant regression of inflammatory phenomena and the degree of microbial contamination in the wound. The lack of significant dynamics in the level of expression of type I collagen in group Б (ATMSC use) at this time can be associated with complete epithelization of the wound surface, as well as possible "fatigue" of the implanted cells in terms of their production of the main growth factors (decreased paracrine effect). A low level of expression of type III collagen ($EI=0.44\%$) persisted only in the placebo control group (Г), indicating the incompleteness of the regenerative process in this group of animals.

By the 19th day, all wound defects of the main series (A, Б and B) are covered with epithelium. A slight decrease in the expression of type I collagen was recorded in groups A, Б and Г. And only in series B (using ATMSC) an increase in the synthesis of this protein was noted (by 39.9%), apparently associated with the residual paracrine effect of implanted stem cells. In series using therapeutic technologies (A, Б and B), the level of expression of type III collagen was lower than the level of expression of type I collagen, and only in the control group (Г) was an inverse relationship noted, indicating the incompleteness of the wound regeneration process.

The dynamics of the "type I collagen / type III collagen" ratio, established on the basis of IHC assessment of tissues in the area of chronic wounds after the use of regenerative treatment technologies and in the control group, is very indicative (Figure 4). According to a number of authors, this indicator more accurately determines the activity of regenerative processes in the wound than an isolated assessment of individual classes of collagens [22, 24, 27]. When analyzing this indicator in the tissues of a white rat, it was noted that

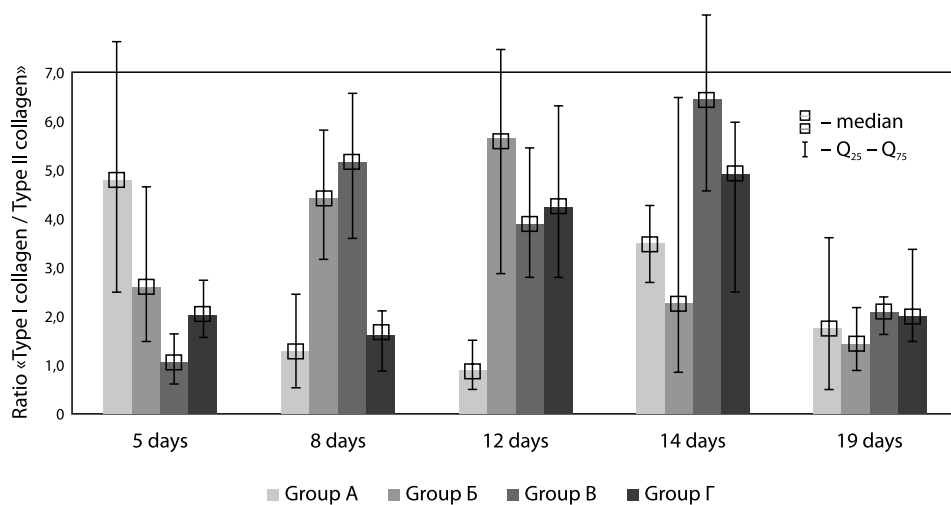


Fig. 4. Dynamics of the indicator "type I collagen / type III collagen" in chronic wounds of animals at different times after the application of certain therapeutic options and in the placebo control group

an increase in SCI-III above the level of 2.5 units. indicates an increase in the level of regenerative processes during the incomplete process of wound restoration. This process has a significant impact on the level of secretion in the tissues of inducers and inhibitors of collagen synthesis, as well as the severity of destructive-inflammatory processes in them. This indicator is at the level of 1.0–2.0 units. indicates the "stabilization" of the regenerative process with the restoration of the natural level of secretion of type I and III collagens.

Assessment of the dynamics of MMP-1 and MMP-9 expression in chronic perineal wounds in laboratory animals under various treatment options

Matrix metalloproteinases (MMP) are a family of extracellular zinc-dependent endopeptidases capable of degrading all types of extracellular matrix proteins (fibrillar and non-fibrillar collagen, proteoglycans, glycoproteins, denatured collagen, basement membranes and a number of cell surface proteins). They play a role in a number of physiological processes: tissue remodeling, reproduction, tissue resorption, angiogenesis, proliferation, migration and differentiation of cells, apoptosis, inhibition of tumor growth. Involved in the cleavage of membrane receptors, the release of apoptotic ligands such as FAS, as well as the activation and deactivation of chemokines and cytokines [33]. Multidirectional changes in MMP activity are observed in various pathological processes, incl. for trauma, acute and chronic inflammatory processes of organs and tissues. Literature data indicate dysregulation of the "MMP/TIMP" system (TIMP – tissue inhibitors of matrix proteinases) [34].

The ability of various serine proteases to initiate MMP activation leads to proteolysis of collagen, extracellular matrix and tissue regression. MMP-1 exhibits significant activity in the microenvironment of wounds, where proteinases are produced in excess by fibroblasts, macrophages and a number of granulation tissue cells [35]. The level of MMP-1 significantly increases in a number of pathological processes, incl. in conditions of chronic wounds of various origins. A clear relationship has been determined: high levels of most serine proteinases (kallikrein, trypsin, neutrophil elastase, cathepsin G, tryptase, chymase, etc.) correlate with increased levels of MMP-1. An increase in the level of proteinases activates the synthesis of MMP-1, and an increased level of metalloproteinase promotes an increase in the activity of proteinases, leading to activation of inflammation, degradation of the extracellular matrix, and reduction of the capillary network in the tissue [36].

MMP-9 also plays a role in maintaining inflammation. It destroys collagen, leading to the generation of collagen fragments (the latter serve as chemoattractants for neutrophils and inducers of increased production of MMP-9 by neutrophils), determining the development of a "vicious circle" of inflammation in tissues [37].

Studies conducted with IHC staining of histological preparations with antibodies to MMP-1 showed weak expression in the epithelium and upper layer of the dermis on the 8th day after the use of laser radiation (group A) and more pronounced expression in group B (use of L-PRP) on 12th day of the experiment, as well as in the control group G – on the 19th day of the experiment. In this case, the sebaceous glands were uniformly stained light brown, and the fibroblasts were dark brown (Figure 5).

IHC staining with antibodies to MMP-9 demonstrated unexpressed (weak) expression of this proteinase in the epithelium and upper layer of the dermis on day 8 in group A (after application of laser radiation). At the same time, moderate brown staining of fibroblasts and extracellular matrix was observed in all experimental groups. Invisible (weak) brown

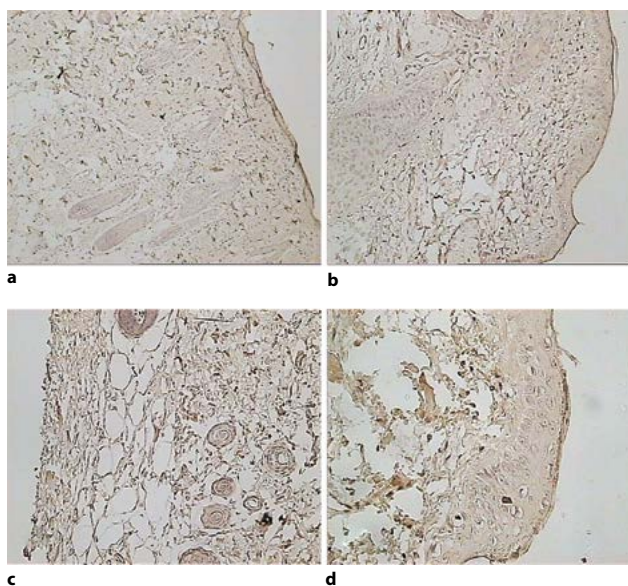


Fig. 5. MMP-1 expression in rat soft tissues. IHC staining with antibodies to MMP-9, magnification $\times 200$

Notes: a – expression of MMP-1 in wound tissues in animals of group A (use of laser treatment of the wound) on the 8th day after exposure; b – expression of MMP-1 in wound tissues in animals of group B (administration of ATMSC) on the 12th day after exposure; c – expression of MMP-1 in wound tissues in animals of group B (use of L-PRP) on the 12th day after exposure; d – expression of MMP-1 in wound tissues in animals of group G (placebo control) on the 19th day after exposure.

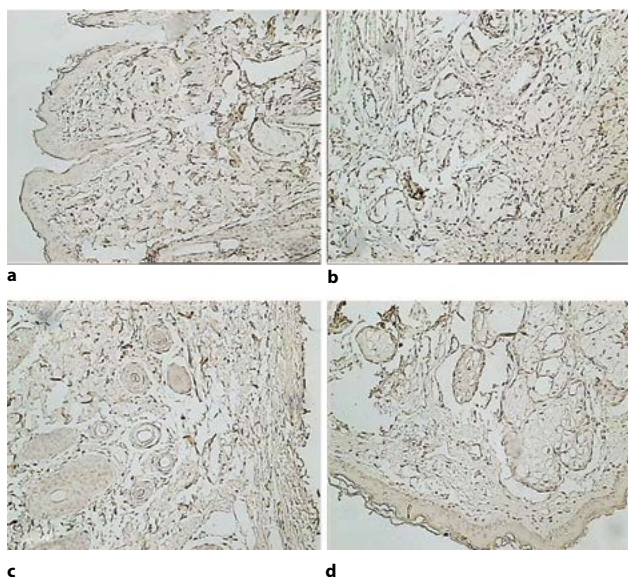


Fig. 6. MMP-9 expression in rat soft tissues. IHC staining with antibodies to MMP-9, magnification $\times 200$

Notes: a – expression of MMP-9 in wound tissues in animals of group A (use of laser treatment of the wound) on the 8th day after exposure; b – expression of MMP-9 in wound tissues in animals of group B (administration of ATMSC) on the 8th day after exposure; c – expression of MMP-9 in wound tissues in animals of group B (use of L-PRP) on the 8th day after exposure; d – expression of MMP-9 in wound tissues in animals of group G (placebo control) on the 14th day after exposure.

staining, indicating a low level of MMP-9 expression, was observed in the sebaceous glands of animals in group Б (application of ATMSC) on the 8th day and in the control group Г on the 14th day of the experiment (Figure 6).

Analysis of the expression levels of MMP-1 and MMP-9 in chronic wounds of laboratory animals showed multidirectional and multi-level tissue reactions in groups using various methods of therapeutic treatment on the wound and in the control series. Thus, on the 5th day of the experiment, the lowest level of MMP-1 expression was noted in group А (laser use): it was 36.2% lower than in series Б using ATMSC; 33.5% lower than in series В (use of L-PRP), and 56.6% lower than in the control group ($p<0.05$). Also on the 5th, the lowest expression of MMP-9 was observed in the laser group ($IE=4.78\%$). In other comparison groups (Б, В and Г) there were also high levels of MMP-9 expression: 5.40%, 5.21% and 6.54%, respectively, not significantly different from each other ($p>0.05$). This effectiveness of laser treatment on a chronic wound may be due to the effect of pronounced microbial decontamination and a decrease in overall infection of the tissue and wound surface, as well as the possible inactivation by laser radiation of a group of proteolytic enzymes (primarily serine proteases, on which the expression of MMPs depends) (Table 7).

On the 8th day of the experiment, the animals showed an increase in the expression of MMP-1 and MMP-9 ($p<0.05$), with the exception of the group using ATMSC (where the IE decreased insignificantly compared to the previous period – from 4.61 to 3.39%). The same trend was registered on the part of MMP-9 (Table 8). These changes generally correspond to the dynamics of the expression of type I and III collagens, and are also largely associated with the level of microbial colonization of wounds and the degree of inflammatory changes in wound tissues.

By the 12th day, multidirectional dynamics of MMP-1 and MMP-9 indicators were noted in the wounds of the main series and control. Moreover, only in group Б there was a significant increase in the level of MMP-1 expression compared to the previous period – by 49.5% ($p<0.05$). An insignificant decrease in MMP-1 IE in this period was recorded in groups А (laser use), В (L-PRP use) and Г (placebo control) [$p>0.05$]. The phenomenon of the 12th day for series В using ATMSC, even despite the fact that during this period in 11% of animals in this group the wound surface was epithelialized, and the average area of the wound surface was minimal, amounting to $Me=0.34\text{ cm}^2$ ($Q_{25}-Q_{75}=0.22-0.47$),

Table 7
Comparative assessment of the expression levels of MMP-1 and MMP- depending on the type of exposure on the 5th day after the start of treatment (EI, %)*

Groups	MMP-1		MMP-9	
	Me ($Q_{75}-Q_{95}$)	p	Me ($Q_{75}-Q_{95}$)	p
А (laser)	2,94 (1,57–4,36)	$p_{A-B}<0,05$ $p_{B-Г}<0,05$ $p_{B-Г}<0,05$	4,78 (4,11–6,40)	$p > 0,05$
Б (ATMSC)	4,61 (2,33–6,76)		5,40 (4,14–6,48)	
В (L-PRP)	4,42 (3,87–5,86)		5,21 (4,37–6,51)	
Г (control)	6,77 (4,77–8,13)		6,54 (5,40–8,23)	

Note: * the assessment was carried out at the light-optical level over 200 fields of view of the preparation for each animal.



allows us to speak, on the one hand, about the persistence of degenerative-inflammatory processes in tissues "under the cover of the epithelium", and on the other hand, about the intensification in this period of the processes of proliferation and migration of keratinocytes in the regional wound area due to weakening of the contact between collagen and integrins [38, 39]. Also on the 12th day, the expression of MMP-9 in the wounds of animals of groups A, B and Г decreased – by 48.4%, 47.2% and 9.36%, respectively (Table 9). Considering that at the recovery stage, MMP-9 "cuts adhesion molecules, allowing a number of cells (including keratinocytes) to centripetally migrate to the wound area" [38, 39], the established fact of a slight increase in the expression of gelatinase B in the ATMSC group confirms the increase in the marginal epithelization of the wound detected at this time.

On the 14th day of observation in groups A, Б and B, there was a significant decrease in the expression of MMP-1 compared to the previous period (by 27.9%, 45.9% and 16.1%, respectively; $p < 0.05$), indicating a significant reduction in degenerative, inflammatory and proteolytic processes in the wound (Table 10). In the control group Г, a fairly high level of MMP-1 expression remained during this period ($Me = 14.91$, $Q_{25} - Q_{75} = 12.51 - 16.61$), indicating a continued high destructive and inflammatory potential in wounds, which

Table 8
Comparative assessment of the expression levels of MMP-1 and MMP- depending on the type of exposure on the 8th day after the start of treatment (EI, %)*

Groups	MMP-1		MMP-9	
	Me ($Q_{75} - Q_{95}$)	p	Me ($Q_{75} - Q_{95}$)	p
A (laser)	5,95 (2,39–8,33)	$p_{A-B} < 0,05$ $p_{A-Г} < 0,05$ $p_{B-B} < 0,05$ $p_{B-Г} < 0,05$	5,70 (4,70–7,25)	$p_{B-B} < 0,05$ $p_{A-Г} < 0,05$ $p_{B-Г} < 0,05$
Б (ATMSC)	3,39 (2,34–5,35)		4,50 (2,80–5,56)	
B (L-PRP)	7,58 (6,60–9,45)		6,52 (5,49–7,79)	
Г (control)	9,68 (8,00–12,34)		7,91 (6,64–9,03)	

Note: * the assessment was carried out at the light-optical level over 200 fields of view of the preparation for each animal.

Table 9
Comparative assessment of the expression levels of MMP-1 and MMP- depending on the type of exposure on the 12th day after the start of treatment (IE, %)*

Groups	MMP-1		MMP-9	
	Me ($Q_{75} - Q_{95}$)	p	Me ($Q_{75} - Q_{95}$)	p
A (laser)	5,42 (4,58–6,67)	$p_{A-Г} < 0,05$ $p_{B-Г} < 0,05$ $p_{B-Г} < 0,05$	2,94 (0,97–4,12)	$p_{A-B} < 0,05$ $p_{A-Г} < 0,05$ $p_{B-Г} < 0,05$
Б (ATMSC)	6,71 (5,94–8,19)		5,13 (4,12–6,14)	
B (L-PRP)	7,06 (5,94–8,30)		3,44 (1,99–5,43)	
Г (control)	8,92 (6,60–10,08)		7,17 (6,14–8,57)	

Note: * the assessment was carried out at the light-optical level over 200 fields of view of the preparation for each animal.

Table 10
Comparative assessment of the expression levels of MMP-1 and MMP- depending on the type of exposure on the 14th day after the start of treatment (EI, %)*

Groups	MMP-1		MMP-9	
	Me (Q ₇₅ –Q ₉₅)	p	Me (Q ₇₅ –Q ₉₅)	p
A (laser)	3,91 (3,21–4,97)	p _{A-B} <0,05 p _{A-Γ} <0,05 p _{B-Γ} <0,05 p _{B-Γ} <0,05	5,82 (5,26–7,13)	p _{A-Γ} <0,05 p _{B-Γ} <0,05 p _{B-Γ} <0,05
Б (ATMSC)	3,63 (2,39–6,96)		6,09 (4,52–8,34)	
В (L-PRP)	5,92 (3,54–9,24)		7,49 (5,21–8,91)	
Γ (control)	14,91 (12,51–16,61)		9,11 (7,70–12,07)	

Note: * the assessment was carried out at the light-optical level over 200 fields of view of the preparation for each animal.

Table 11
Comparative assessment of the expression levels of MMP-1 and MMP- depending on the type of exposure on the 19th day after the start of treatment (EI, %)*

Groups	MMP-1		MMP-9	
	Me (Q ₇₅ –Q ₉₅)	p	Me (Q ₇₅ –Q ₉₅)	p
A (laser)	3,72 (1,76–4,44)	p _{A-B} <0,05 p _{A-Γ} <0,05 p _{B-Γ} <0,05	2,69 (1,97–4,03)	p _{A-B} <0,05 p _{A-B} <0,05 p _{A-Γ} <0,05
Б (ATMSC)	5,92 (4,97–7,07)		5,08 (4,72–6,25)	
В (L-PRP)	3,66 (1,88–6,44)		4,48 (2,36–6,96)	
Γ (control)	10,00 (8,94–12,66)		5,82 (4,88–6,33)	

Note: * the assessment was carried out at the light-optical level over 200 fields of view of the preparation for each animal.

corresponded to the identified morphological and cytological changes and correlated with the expression levels of the main types of collagens and their ratio. The expression of MMP-9 by the 12th day increased in all series (to varying degrees), indicating inhibition of the processes of active proteolysis of collagen and glycosaminoglycans with the utilization of damaged components of the extracellular matrix in the area of an epithelized or persistent chronic wound [40].

By the 19th day of the experiment, the majority of animals of the main groups (A-B) showed complete epithelization of the wound defect. At the same time, stabilization of the expression levels of metalloproteinases type 1 and 9 was noted in the tissues of the regeneration zone (Table 11). MMP-1 expression indices in these series varied from 3.66% (group B) to 3.72% (group A) and 5.92% (group B). Only in the control series (Γ) in the presence of wound defects, the median EI of MMP-1 was 10.0% (8.94–12.66), significantly exceeding the expression levels of the main groups (p<0.05).

Assessing the intensity of MMP-9 production, it should be noted that the lowest level of expression of this enzyme was recorded on the 19th day in tissues after laser exposure to the wound – 2.69% (1.9–4.03). This was significantly lower than in the control group, as well as in series Б and В. By the 19th day of observation, the expression of MMP-9

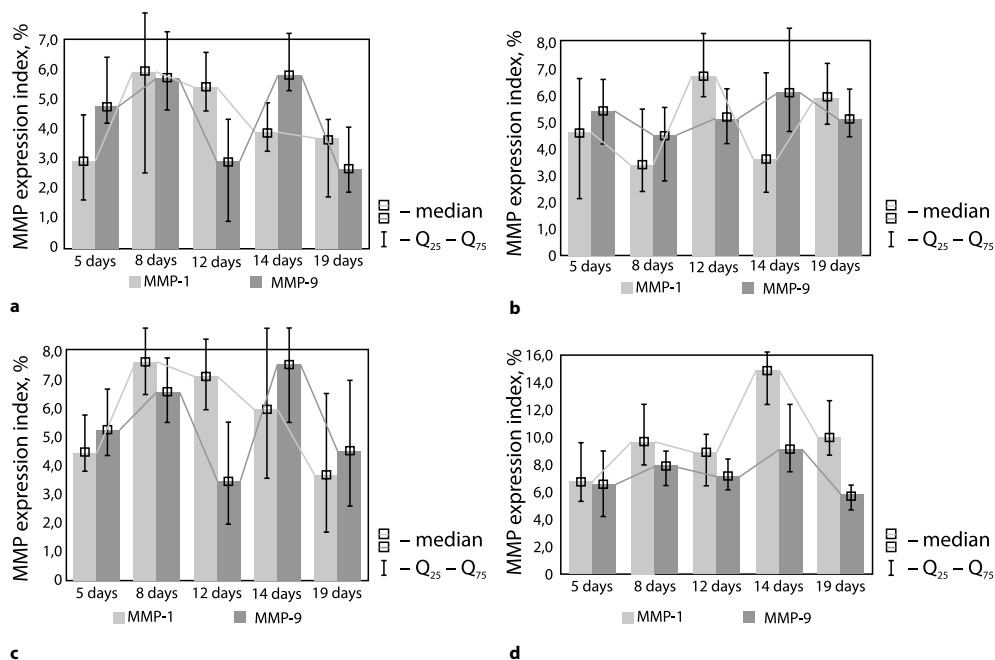


Fig. 7. Dynamics of expression of MMP-1 and MMP-9 in the tissues of chronic wounds after various types of therapeutic effects

Notes: a – group A (use of laser wound treatment); b – group B (administration of ATMSC); c – group B (use of L-PRP); d – group G (placebo control).

decreased in all series (to varying degrees), indicating suppression of the processes of active proteolysis of collagen and glucoseaminoglycans with the utilization of damaged components of the extracellular matrix in the area of an epithelialized or persistent chronic wound [40].

An assessment of the dynamics of the expression of MMP-1 and MMP-9 in wounds after the use of various therapeutic technologies and a control series showed multidirectional effectiveness of the use of regenerative methods of treatment in the main series of the experiment (Figure 7).

DISCUSSION

After the introduction of allogeneic ATMSC (experimental group Б), in the early period there is a period of cellular adaptation and engraftment with a not very high level of expression of growth factors, providing a weak induction of the synthesis of collagen types I and III (EI 2.49% and 1.09%, respectively). This is largely due to persistent degenerative-inflammatory changes in tissues and fairly high microbial contamination of most wounds, as well as inhibition of the transcription of genes of both chains of type I collagen by the main inflammatory mediators (cytokines). By the 8th day of the experiment, a significant progression of type I collagen synthesis was recorded in the groups using cell therapy (ATMSC and L-PRP groups).

By the 12th day of the experiment, there is a slight decrease in the expression of type I collagen in groups Б, В and Г (by 3.02, 1.46 and 2.71 times, respectively), with the exception of group А (laser use), where EI increased 1.94 times ($p<0.05$), which is associated with a significant decrease in the degree of degenerative-inflammatory reaction in the wound, associated with a significant decrease in the level of its microbial contamination. During this period, in all main groups of animals, the index of type I collagen expression significantly exceeded the same indicator in the placebo control group (4.73, 3.0 and 5.44 times, respectively; $p<0.05 \dots p<0.001$), which correlated with the degree of involution of degenerative and inflammatory phenomena in the wound, as well as the nature of its microbial contamination.

By the 14th day, a new wave of increased expression of type I collagen is recorded in the wounds of animals of the main series, indicating an incomplete active process of wound regeneration against the background of active transcription of collagen synthesis genes, as well as a significant regression of inflammatory phenomena and the degree of microbial contamination in the wound. The lack of significant dynamics in the level of expression of type I collagen in group Б (ATMSC use) at this time can be associated with complete epithelization of the wound surface, as well as possible "fatigue" of the implanted cells in terms of their production of the main growth factors (decreased paracrine effect). At the same time, the low level of expression of type III collagen (EI=0.44%) during this period remained only in the placebo control group, indicating the incompleteness of the regenerative process in this group of animals.

After the wound defects are closed by the epithelium, by the 19th day in animals of the main series (А, Б and В), a slight decrease in the expression of type I collagen is recorded. And only in series В (using ATMSC) is there an increase in the synthesis of this protein (by 39.9%), associated with the prolonged paracrine effect of implanted stem cells. Moreover, in series using therapeutic technologies (А, Б and В), the level of expression of type III collagen during this period is lower than the level of expression of type I collagen. In the control group (Г), an inverse relationship was registered, indicating the incompleteness of the wound regeneration process. The dynamics of the "type I collagen / type III collagen" ratio largely follows the trends established for the expression of type I collagen.

Under conditions of a simulated chronic perineal wound in laboratory animals, a high level of expression of matrix metalloproteinases (primarily MMP-1) is recorded, which initiates in the tissues and microenvironment of the wound excessive production of serine proteinases (kallikrein, trypsin, neutrophil elastase) by fibroblasts, macrophages and a number of granulation tissue cells, cathepsin G, tryptase, chymase, etc.). In turn, an increase in the level of proteinases activates the synthesis of metalloproteinases, the increased level of which contributes to an increase in the activity of serine proteinases, leading to activation of inflammation, degradation of the extracellular matrix, and reduction of the capillary network in tissues [36].

The established high level of MMP-9 expression in the tissues of a simulated chronic perineal wound emphasizes its negative role in maintaining the inflammatory process. MMP-9, destroying collagen, leads to the generation of collagen fragments (the latter serve as chemoattractants for neutrophils and inducers of increased production of MMP-9 by neutrophils), determining the development and progression of the "vicious circle" of inflammation in tissues [37].



Thus, the use of regenerative technologies in the treatment of an experimental chronic wound (exposure to high-intensity laser radiation with a wavelength of 1560 nm, injection of allogeneic ATMSC and L-PRP, makes it possible to reduce the median time of epithelization of a wound defect by 1.84–2.5 times in comparison with the group placebo control (Mann – Whitney U Test $Z=5.641231$, $p=0.0000001$).

The mechanisms of this wound-healing effect are different in the main groups. For series A, they are largely associated with the bactericidal effect of high-intensity laser radiation of certain parameters on the wound, as well as the formation of a peptide-coagulation film on the wound surface, which subsequently prevents exogenous infection of tissues in this area and promotes wound regeneration in conditions of insignificant (limited) microbial contamination. Also likely factors for the accelerated regeneration of a chronic wound after laser exposure are: inactivation of the pool of proteolytic enzymes by laser light, as well as "aftereffects" as a result of treatment of pathologically altered tissues with laser light (electromagnetic and ultrasonic waves, cellular oscillation, changes in the antioxidant and electrostatic properties of tissues, and etc.). For series Б and В, accelerated wound healing is associated with a powerful paracrine effect, caused by multiple and prolonged effects on the marginal zone and tissue in the area of the wound bottom of a large group of growth factors, cytokines, inducers of collagen synthesis, stimulating, first of all, marginal epithelialization due to the activation of progenitive cells of the border zone and enhancing the centripetal movement of epithelial cells (epithelial blasts). At the same time, longer functioning of implanted ATSM in wound tissues provides a more powerful and long-lasting paracrine effect, leading to an unreliable decrease in the median time of epithelization of the wound defect compared to the L-PRP group (Mann – Whitney U Test $Z=1.165010$, $p=0.244016$) and a significant reduction (by 26.3%) – compared with animals of the laser series (Mann – Whitney U Test $Z=3.92804$, $p=0.000086$).

■ CONCLUSIONS

1. All methods of therapeutic effects on a chronic wound evaluated in the experiment (in animals of group A – using defocused laser radiation with a wavelength of 1560 nm, group Б – with injection into the bottom and edges of the wound of a suspension of allogeneic mesenchymal stem cells of adipose tissue 500 thousand / ml and group В – with injection into the bottom and edges of the wound of allogeneic plasma enriched with platelets and leukocytes) should rightfully be classified as regenerative technologies, since they significantly and reliably accelerate its healing, reducing the median time of epithelization of the wound defect in comparison with the placebo group – control by 1.84–2.5 times (Wilcoxon $Z=4.285714$, $p=0.000018$).
2. Immunohistochemical assessment of tissues with assessment of the level of expression of type I and III collagens at different times has established its multidirectional (multi-level) nature, depending on the type of therapeutic method used, the timing of the manifestation of the biological effect and the specificity of the individual reaction of laboratory animals to the therapeutic effect. All changes in collagen metabolism in a chronic wound identified during the experiment using regenerative technologies and the control series largely correlate with the morphological and cytological changes identified. The use of all regenerative methods of action on a chronic wound (groups A, Б and В) has a significant effect on the synthesis of basic collagens in it, which is reflected in their effect on proliferation, differentiation, migration and apoptosis

of cellular structures, and, ultimately, on nature and timing of wound healing. Thus, already on the 5th day of the experiment in group B (use of L-PRP), the expression index of type I collagen exceeded by 30.1–36.5% the level of similar proteins in the tissues of wounds of the control series and groups A and B ($p<0.05$), also when using L-PRP in this period, the level of type III collagen was significantly higher compared to all other series ($p<0.05$), which indicated the activation of transcription of collagen synthesis genes by a whole group of growth factors contained in soluble platelet factors.

3. Analysis of the expression levels of MMP-1 and MMP-9 in chronic wounds of laboratory animals demonstrates multidirectional and multi-level tissue reactions in groups using various methods of therapeutic treatment on the wound and in the control series. At the same time, the use of all therapeutic technologies in dynamics reliably leads to a decrease in the activity of their products in comparison with the placebo control group, correlating with changes in the level of collagen expression, the involution of inflammatory-degenerative processes in the wound and the level of microbial colonization of wounds. To a greater extent, this process is observed in the group of animals using laser radiation (at all times, starting from the 5th day of observation). This effectiveness of laser treatment on a chronic wound may be due to the effect of pronounced microbial decontamination and a decrease in overall infection of the tissue and wound surface, as well as the possible inactivation by laser radiation of a group of proteolytic enzymes (primarily serine proteases, on which the expression of MMPs depends).
4. In view of the significant regenerative effect revealed in experimental studies in relation to chronic wounds of the perineum, it should be considered appropriate to use locally in clinical conditions defocused laser radiation with a wavelength of 1560 nm (0.1 s / 0.1 s, 5 W, light spot diameter 0.7 cm, distance 2 cm, exposure from 3 to 5 seconds per 1 field) with possible combined injection into the edges and bottom of the wound of allogeneic adipose tissue mesenchymal stem cells or platelet- and leukocyte-rich plasma. Taking into account the established high level of MMP-1 (and, accordingly, serine proteinases) in a chronic wound, the complex of therapeutic measures should also be supplemented with local or systemic use of proteolysis inhibitors.

■ REFERENCES

1. Crovetti G., Martinelli G., Issi M., Barone M., Guizzardi M., Campanati B., Moroni M., Carabelli A. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfus. Apher. Sci.*, 2004;30(2):145–151. doi: 10.1016/j.transci.2004.01.004.
2. Gain Y.M., Tretiak S.I., Bogdan V.G. *Chronic wound: monograph. National Academy of Sciences of Belarus, Department of Medical Sciences*. Minsk: Belarusian Science, 2023;367 p. (in Russian).
3. Richmond N.A., Maderal A.D., Vivas A.C. Evidence-based management of common chronic lower extremity ulcers. *Dermatol. Ther.*, 2013;26:187–196. doi: 10.1111/dth.12051.
4. Frykberg R.G., Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*, 2015;1.4(9):560–582. doi: 10.1089/wound.2015.0635.
5. Rice J.B., Desai U., Cummings A.K.G., Birnbaum H.G., Skornicki M., Parsons N. Burden of venous leg ulcers in the United States. *J. Med. Econ.*, 2014;17:347–356. doi: 10.3111/13696998.2014.903258.
6. Potekae N.N., Frigo N.V., Petersen E.V. Artificial leather: types, areas of application. *Clinical Dermatology and Venereology*, 2017;6:7–15. doi: <https://doi.org/10.17116/klinderma.20171667-15>. (In Russian).
7. Hamm R.L. *Wounds. Diagnosis and treatment. Atlas-reference book*. Moscow: GEOTAR-Media, 2021;536 p. doi:10.33029/9704-5950-8-WDT-2021-1-536. (in Russian).
8. Driscoll P. Wound prevalence and wound management, 2012-2020.2013. Accessed on 14 September 2015. Available online: <http://blog.medifigence.com/2013/01/29/wound-prevalence-and-wound-management-2012-2020/>.
9. Enoch S., Price P. Cellular, molecular and biochemical differences in the pathophysiology of healing between acute wounds, chronic wounds and wounds in the aged. *World Wide Wounds [Electronic resource]*. 2004. Mode of access: <http://www.worldwidewounds.com/2004/august/Enoch/Pathophysiology-Of-Healing.html>. Date of access: 15.07.2022.



10. Harding K.G., Morris H.L., Patel G.K. Healing chronic wounds. *BMJ*, 2002;19(324):160–163.
11. Schultz G.S., Mast B.A. Molecular analysis of the environment of healing and chronic wounds: cytokines, proteases and growth factors. *Wounds*, 1998;10 (sup F):1F–9F. https://www.awma.com.au/files/journal/0701_01.pdf.
12. Khramilin V.N. *Local treatment of wounds*. Moscow: Publishing house «Prosvet», 2012;64 p. (in Russian).
13. Pleshkov V.G., Privolnev V.V., Golub A.V. Treatment of chronic wounds. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*, 2015;14(2):58–65. (in Russian)
14. Potekaev N.N., Frigo N.V., Michenko A.V., Lvov A.N., Panteleev A.A., Kitaeva N.V. Chronic, long-term non-healing ulcers and wounds of the skin and subcutaneous tissue. *Clinical Dermatology and Venereology*, 2018;17(6):7–12. doi: 10.17116/klinderma2018170617. (in Russian).
15. Shanmugam V.K., Angra D., Rahimi H., McNish S. Vasculitic and autoimmune wounds. *Venous Lymphat. Disord.*, 2017;5(2):280–292. doi: 10.1016/j.jvsv.2016.09.006.
16. Lam G., Ross F.L., Chiu E.S. Nonhealing ulcers in patients with tophaceous gout: a systematic review. *Adv. Skin Wound Care*, 2017;30(5):230–237. doi: 10.1097/01.ASW.0000515456.65405.56.
17. Denisov S.D., Morozkina T.S. Requirements for a scientific experiment using animals. *Health*, 2001;4:40–42. (in Russian).
18. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes: Protocol of Amendment to the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Purposes: 18.03.1986. Strasbourg: Council of Europe, 1986. 53 p.
19. Immunohistochemical methods: manual. Ed. by G.L. Kumar, L. Rudbeck : DAKO / trans. from English edited by G.A. Frank and P.G. Malkov. Moscow, 2011. 224 p. (In Russian).
20. Korzhevsky D.E., Kirik O.V., Karpenko M.N. *Theoretical foundations and practical application of immunohistochemistry methods: a guide*. 2nd edition, expanded. edited by D.E. Korzhevsky. Moscow: SpetsLit, 2014. 119 p. (In Russian).
21. Cornish T.C. Clinical Application of Image Analysis in Pathology. *Advances in Anatomic Pathology*, 2020;27(4):227–235. doi: 10.1097/PAP.0000000000000263.
22. Gibson D.J., Schultz G.S. Chronic wound diagnostic for matrix metalloproteinase. *Wound Healing Southern Africa*, 2009;2(2):68–70. <https://journals.co.za/doi/pdf/10.10520/EJC82752>.
23. Gibson D.J., Schultz G.S. Molecular Wound Assessments: Matrix Metalloproteinases. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*, 2013;2(1):18–23. doi: 10.1089/wound.2011.0359.
24. Borzykh O.B., Schneider N.A., Karpova E.I., Petrova M.M., Demina O.M., Nasyrova R.F. Collagen synthesis in the skin, its functional and structural features. *Medical Bulletin of the North Caucasus*, 2021;16(4):443–450. doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16108>. (In Russian).
25. Wahyudi H., Reynolds A.A., Li Y., Owen Sh.C., Yu S.M. Targeting collagen for diagnostic imaging and therapeutic delivery. *J. Control Release*, 2016;240:323–331. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.01.007>.
26. Ozcelikale A., Dutton J.C., Grinnell F., Han B. Effects of dynamic matrix remodelling on en masse migration of fibroblasts on collagen matrices. *J. R. Soc. Interface*, 2017;14(135):20170287. <https://doi.org/10.1098/rsif.2017.0287>.
27. Tracy L.E., Minasian R.A., Caterson E.J. Extracellular Matrix and Dermal Fibroblast Function in the Healing Wound. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*, 2016;5(3):119–136. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0561>.
28. Asgari M., Latifi N., Heris H.K., Vali H., Mongeau L. In vitro fibrillogenesis of tropocollagen type III in collagen type I affects its relative fibrillar topology and mechanics. *Sci. Rep.*, 2017;7(1):1392. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01476-y>.
29. Cheong M.L., Lai T.H., Wu W.B. Connective tissue growth factor mediates transforming growth factor β -induced collagen expression in human endometrial stromal cells. *PLoS One*, 2019;14(1):e0210765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210765>.
30. Shin J.W., Kwon S.H., Choi J.Y., Na J.I., Huh C.H. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(9):2126. <https://doi.org/10.3390/ijms20092126>.
31. Nigdelioglu R., Hamanaka R.B., Meliton A.Y., et al. Transforming Growth Factor (TGF)- β Promotes de Novo Serine Synthesis for Collagen Production. *J. Biol. Chem.*, 2016;291(53):27239–27251. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.756247>.
32. Vinnik Yu.S., Salmina A.B., Drobushkevskaya A.I., Teplyakova O.V., Pozhilenkova E.A., Kotikov A.R. Features of the pathogenesis of long-term non-healing wounds. *Surgery News*, 2011;19(3):101–110. (In Russian)
33. Van Lint P., Libert C. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation. *J. Leukoc. Biol. journal*, 2007;82(6):1375–1381. doi: 10.1189/jlb.0607338.
34. Tan R.J., Liu Y. Matrix metalloproteinases in kidney homeostasis and diseases. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;302(11):1351–1361. doi: 10.1152/ajprenal.00037.2012.
35. Amălinei C., Căruntu I.D., Giuşcă S.E., Bălan R.A. Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions. *Rom. J. Morphol. Embryol.*, 2010;51(2):215–228.
36. Saunders W.B., Bayless K.J., Davis G.E. MMP-1 activation by serine proteases and MMP-10 induces human capillary tubular network collapse and regression in 3D collagen matrices. *J. Cell Sci.*, 2005;15;118(Pt 10):2325–2340. doi: 10.1242/jcs.02360.
37. Xu X., Jackson P.L., Tanner S., Hardison M.T., Abdul Roda M., Blalock J.E., Gaggar A. A self-propagating matrix metalloprotease-9 (MMP-9) dependent cycle of chronic neutrophilic inflammation. *PLoS One*. 2011;6(1):e15781. doi: 10.1371/journal.pone.0015781.
38. Parks W.C., Wilson C.L., López-Boado Y.S. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2004 Aug;4(8):617–29. doi: 10.1038/nri1418.
39. Sawicki G., Marcoux Y., Sarkhosh K., Tredget E.E., Ghahary A. Interaction of keratinocytes and fibroblasts modulates the expression of matrix metalloproteinases-2 and -9 and their inhibitors. *Mol Cell Biochem.* 2005 Jan;269(1–2):209–16. doi: 10.1007/s11010-005-3178-x.
40. Tokmakova A.Yu., Doronina L.P., Strakhova G.Yu. Chronic wounds and diabetes mellitus: modern concept and prospects for conservative treatment. *Diabetes*. 2010;13(4):63–68. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6060>. (in Russian)



Богдан В.Г.¹✉, Доронькина А.С.², Жаворонок И.П.², Федорова Е.В.², Филиппович Т.А.²,
Лепешко С.Г.², Маньковская С.В.²

¹ Национальная академия наук Беларуси, Минск, Беларусь

² Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Патогенетическая модель хронической артериальной недостаточности кровоснабжения конечности в эксперименте

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Богдан В.Г. – концепция и дизайн исследования, участие в проведении исследования, анализе материалов и результатов, корректировка содержания статьи; Доронькина А.С., Жаворонок И.П., Федорова Е.В., Филиппович Т.А., Лепешко С.Г., Маньковская С.В. – участие в проведении исследования, сборе, анализе материалов и результатов, подготовке статьи.

Финансирование: работа выполнялась в рамках задания отдельного проекта фундаментальных и прикладных научных исследований № 20230877 «Изучение безопасности и ангиогенной активности генноинженерных плазмидных конструкций в условиях моделирования ишемии нижних конечностей в экспериментах *in vivo*».

Этическое заявление: работа выполнялась в соответствии с этическими нормами, одобрена комитетом по биоэтике Института физиологии Национальной академии наук Беларуси (протокол № 1 от 26 января 2023 г.).

Подана: 29.12.2023

Принята: 11.03.2024

Контакты: bogdan-5@mail.ru

Резюме

Цель. Разработка и комплексное обоснование патогенетической модели хронической недостаточности артериального кровоснабжения (ишемии) конечности в эксперименте.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проводилось на 54 половозрелых крысах-самцах линии Wistar в возрасте 6–8 месяцев. Моделирование хронической недостаточности артериального кровоснабжения конечности у лабораторного животного выполняли по разработанному способу путем перевязки и иссечения участка бедренной артерии длиной не менее 12 мм с ограничением подвижности крысы в течение 28 суток после операции. У всех животных до операции, а также на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е, 42-е, 56-е и 70-е сутки после оперативного вмешательства оценивали показатели порога ноцицептивной реакции, изменения паттернов походки, биохимического анализа крови, выполняли гистологическое исследование мышц бедра и голени.

Результаты. Экспериментальная модель хронической артериальной недостаточности конечности характеризовалась стойким снижением порога ноцицептивной реакции с уменьшением площади и интенсивности отпечатка лапы оперированной конечности, необратимой структурной перестройкой капиллярного русла и уменьшением в ишемизированных скелетных мышцах голени и бедра количества кровеносных сосудов, приходящихся на одно мышечное волокно. Указанные признаки сохранялись до 70 суток наблюдения. Восстановление двигательной активности лабораторных животных с артериальной недостаточностью конечностей оказывает положительное влияние на показатели болевой чувствительности.



Заключение. Разработанный способ моделирования формирует развитие хронической артериальной ишемии конечности и позволяет достоверно воспроизвести патогенетические нарушения кровообращения мышечной ткани в эксперименте. Использование нового метода моделирования позволит обоснованно оценивать возможные способы коррекции данной патологии с применением различных медицинских технологий.

Ключевые слова: хроническая недостаточность артериального кровоснабжения конечности, эксперимент, крысы, ишемия, кровеносные сосуды, ноцицептивная реакция

Bogdan V.¹✉, Doronkina A.², Zhavoronok I.², Fedorova E.², Filippovich T.², Lepeshko S.², Mankovskaya S.²

¹ National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

² Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Pathogenetic Model of Chronic Arterial Insufficiency of Blood Supply to a Limb in an Experiment

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Bogdan V. – the concept and design of the study, participation in the research, analysis of materials and results, correction of the content of the article; Doronkina A., Zhavoronok I., Fedorova E., Filippovich T., Lepeshko S., Mankovskaya S. – participation in the research, collection, analysis of materials and results, preparation of the article.

Funding: the work was carried out within the framework of the task of a separate project of fundamental and applied scientific research № 20230877 "Studying the safety and angiogenic activity of genetically engineered plasmid structures in conditions of modeling lower limb ischemia in in vivo experiments".

Ethics statement: the work was carried out in accordance with ethical standards, approved by the Bioethics Committee of the Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (protocol No. 1 dated January 26, 2023).

Submitted: 29.12.2023

Accepted: 11.03.2024

Contacts: bogdan-5@mail.ru

Abstract

Purpose. Development and comprehensive substantiation of a pathogenetic model of chronic insufficiency of arterial blood supply (ischemia) of the limb in an experiment.

Materials and methods. The experimental study was conducted on 54 sexually mature male Wistar rats aged 6–8 months. Modeling of chronic insufficiency of arterial blood supply to the limb in a laboratory animal was performed according to the developed method by ligation and excision of a section of the femoral artery with a length of at least 12 mm with limited mobility of the rat for 28 days after surgery. In all animals before surgery, as well as on 7, 14, 21, 28, 35, 42, 56 and on the 70th day after surgery, the indicators of the nociceptive response threshold, changes in gait patterns, biochemical blood analysis, and histological examination of the thigh and lower leg muscles were evaluated.

Results. The experimental model of chronic arterial limb insufficiency was characterized by a persistent decrease in the threshold of nociceptive reaction with a decrease in the area and intensity of the paw print of the operated limb, irreversible structural restructuring of the capillary bed and a decrease in the number of blood vessels per muscle fiber in the ischemic skeletal muscles of the lower leg and thigh. These signs persisted for up to

70 days of observation. Restoration of motor activity of laboratory animals with arterial limb insufficiency has a positive effect on pain sensitivity indicators.

Conclusion. The developed modeling method forms the development of chronic arterial limb ischemia and makes it possible to reliably reproduce pathogenetic circulatory disorders of muscle tissue in an experiment. The use of a new modeling method will make it possible to reasonably assess possible ways to correct this pathology using various medical technologies.

Keywords: chronic insufficiency of arterial blood supply to the limb, experiment, rats, ischemia, blood vessels, nociceptive reaction

■ ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия хроническая ишемия нижних конечностей – одна из самых распространенных патологий сердечно-сосудистой системы человека. Несмотря на успехи сосудистой хирургии, в 20% случаев наблюдается прогрессирование заболевания и возникает опасность потери конечности [1–3]. Поэтому необходимы дальнейшее изучение механизмов развития данного заболевания, поиск эффективных средств и методов его лечения. Однако эти задачи можно решать только при наличии воспроизводимых экспериментальных моделей *in vivo*, обеспечивающих адекватность результатов доклинических испытаний для дальнейших клинических исследований.

В литературе описан ряд способов хирургического моделирования хронической недостаточности артериального кровоснабжения (ишемии), в основе которых лежит формирование условий, приводящих к нарушению кровотока в бедренной артерии задней конечности лабораторного животного. Наиболее простая модель формируется путем наложения на подвздошную артерию кетгутовой нити в виде спирали с сужением просвета сосуда на $\frac{1}{2}$ диаметра. Хроническая ишемия возникает постепенно в результате набухания кетгутовой нити и дальнейшего сужения просвета сосуда, однако уже через 2–3 недели кровоток восстанавливается из-за рассасывания лигатуры [4]. Юдин М.А. и соавторы осуществляли лигирование бедренной артерии двумя лигатурами, после чего применяли пересечение сосуда между ними [5]. Зарубежные авторы предложили проводить перевязку бифуркации бедренной артерии, из-за которой прекращался кровоток по поверхностной и глубокой артерии бедра [6]. Воронов Д.А. с соавторами создали более агрессивную модель хронической ишемии путем наложения четырех лигатур: на бедренную вену и на подвздошную, подколенную, бедренную артерии с иссечением последней [7]. При этом отличительной чертой большинства экспериментальных исследований являлось использование молодых животных (возраст 2–3 месяца), тогда как пациенты с заболеванием периферических артерий обычно принадлежат к группе лиц старшего возраста, имеющих определенную коморбидную патологию. Кроме того, анатомо-топографические особенности кровоснабжения конечностей у грызунов в случаях моделирования нарушения артериального кровоснабжения обеспечивают высокий уровень компенсаторных механизмов и быстрое восстановление кровотока, что затрудняет оценку терапевтических эффектов. Подобная ситуация с самостоятельным регрессом моделируемого патологического процесса может также возникнуть в случаях



недостаточного нарушения артериального кровотока у крыс. Вместе с тем ключевым фактором модели хронической недостаточности артериального кровоснабжения задней конечности считается постепенное и необратимое развитие нарушений, без признаков острой ишемии.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка и комплексное обоснование патогенетической модели хронической недостаточности артериального кровоснабжения (ишемии) конечности в эксперименте.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на белых половозрелых крысах-самцах Wistar ($n=54$), содержащихся в условиях вивария ГНУ «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси» при температуре $22,0 \pm 1,0$ °C и 12/12 ч. цикле ночь/день со свободным доступом к воде и пище.

Нами разработан способ моделирования хронической недостаточности артериального кровоснабжения у лабораторного животного (заявка на патент № а20230305 от 01.12.2023). Хирургическое вмешательство на правой задней конечности крыс возрастом 6–8 месяцев проводили под общей анестезией (тиопентал натрия, 30 мг/кг внутривенно) в комплексе с местным обезболиванием (40 мкл 1% раствора лидокаина гидрохлорида подкожно) вдоль места разреза. Затем крыс фиксировали на спине и после подготовки операционного поля (сбривание шерсти триммером и обработка 5% спиртовым раствором йода) выполняли разрез кожи скальпелем в проекции прохождения сосудисто-нервного пучка на внутренней поверхности бедра. Бедренную артерию (*arteria femoralis*) отделяли от вены (*vena femoralis*) и нерва (*nervus femoralis*), пересекали отходящие от нее ветви первого порядка (рис. 1А). У места начала артерии (ниже уровня паховой связки (*ligamentum inguinale*)) накладывали одну лигатуру (полимерный нерассасывающийся шовный материал) (рис. 1В), другую лигатуру – на расстоянии не менее 12 мм от предыдущей у подколенной бифуркации бедренной артерии (рис. 1С) с последующим иссечением бедренной артерии между ними.



Рис. 1. Лигирование бедренной артерии задней правой конечности крысы. Выделение бедренной артерии (А) и наложение первой лигатуры в верхней трети (В), наложение второй лигатуры на расстоянии 12 мм (С)

Fig. 1. Ligation of the femoral artery of the right posterior limb of a rat. Isolation of the femoral artery (A) and application of the first ligature in the upper third (B), applying a second ligature at a distance of 12 mm (C)

Рану на бедре ушивали с использованием рассасывающегося полимерного шовного материала. Швы обрабатывали 1% раствором бриллиантового зеленого и подкожно в течение трех дней вводили цефтриаксон (200 мг/кг) для профилактики развития инфекционных осложнений. До полного пробуждения от наркоза животные находились под постоянным визуальным контролем. Далее крыс помещали на 28 дней в индивидуальные клетки размером 325×245×157 мм для ограничения подвижности, обеспечивая снижение возможности формирования компенсаторных механизмов кровообращения.

В послеоперационном периоде проводили наблюдение за развитием симптомов хронической ишемии конечности крысы путем оценки показателей порога ноцицептивной реакции, изменения паттернов походки, гистологического исследования мышц бедра и голени, биохимического анализа крови.

Оценку порога ноцицептивной реакции (ПНР) у экспериментальных животных выполняли с использованием теста Рандалла – Селитто («Давление на лапу») – измерения силы надавливания (в граммах) пластикового остроконечного конуса на стопу крыс, в результате чего отмечали специфическую болевую реакцию (отдергивание лапы животным либо вокализацию) [8]. Тест проводили поочередно на обеих задних конечностях для каждой особи на аппарате PanLab (Испания) для измерения силы надавливания на лапу.

Изменения паттернов походки изучали на аппаратно-программном комплексе CatWalk XT версии 10.6 (Noldus, Голландия). Запись пробежек проводили в темном вентилируемом помещении при низком уровне шума. Каждое животное тестировали до получения трех адекватных пробежек (вариация <75%, время пробежки <5 с.). Оценивали площадь отпечатка (см²) и интенсивность отпечатка в абсолютных единицах (абс. ед.).

Биохимический анализ крови выполняли с помощью анализатора BS-200 (MINDRAY, Китай) и коммерческих наборов «Диасенс» (Беларусь). В сыворотке крови определяли: общий белок, мочевины, общий билирубин, глюкозу, креатининфосфокиназу, лактатдегидрогеназу.

Все измерения проводили до операции, а также на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е, 42-е, 56-е и 70-е сутки после оперативного вмешательства.

Животных (по 6 особей) выводили в вышеуказанные сроки для изучения морфологической картины ишемизированных мышц бедра и голени, проводя стандартное гистологическое исследование. Также дополнительно регистрировали количество сосудов в скелетных мышцах в поле зрения при увеличении ×200.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Statistica 10. При нормальном распределении признака данные представлены в виде среднего значения ± стандартного отклонения ($M \pm Sd$), при распределении признака, отличном от нормального, – в виде медианы и межквартильного интервала ($Me [25\%; 75\%]$). Для оценки результатов, полученных при регистрации ноцицептивных реакций и паттернов походки, использовали критерии Вилкоксона для зависимых и Манна – Уитни – для независимых выборок в парных сравнениях, а при оценке морфологических параметров – t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.



■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение ПНР. На 7-е сутки регистрировалось значимое снижение значений ПНР с 128,0 [121,0; 135,5] до 85,0 [78,0; 89,0] г ($p=0,005$), что указывает на развитие гипералгезии. Схожую динамику наблюдали в течение последующих 3 недель эксперимента, и на 28-е сутки ПНР составил всего 83,0 [79,5; 89,5] г, что на 35,1% меньше относительно значений до операции ($p=0,004$). На 35-е сутки зафиксировано увеличение данного показателя на 14,1% (с 85,0 [78,0; 89,0] до 94,5 [91,3; 103,3] г; $p=0,005$), обусловленное развитием функциональных компенсаторных механизмов в ишемизированной мышце из-за восстановления свободного передвижения животного путем перевода его из индивидуальных клеток в клетки большего размера. В дальнейшем динамика данного параметра существенно не менялась. На 70-е сутки статистически достоверная разница между оперированной (ипсилатеральной) и здоровой (контралатеральной) конечностью составила 44,9% (97,5 [94,0; 103,3] и 135,5 [129,3; 142,0] г соответственно; $p=0,004$), что свидетельствовало об отсутствии компенсаторных механизмов ишемии (рис. 2).

При оценке площади и интенсивности отпечатка оперированной конечности экспериментальных животных в указанные сроки отмечали аналогичные изменения. Статистически значимые снижения площади на 55,2% (с 1,4 [1,1; 1,7] до 0,7 [0,5; 0,8] см²; $p=0,002$) и интенсивности отпечатка на 56,8% (с 175,8 [160,9; 180,1] до 72,2 [69,9; 81,2] абс. ед.; $p=0,002$) регистрировали на 7-е сутки. В дальнейшем зафиксированы

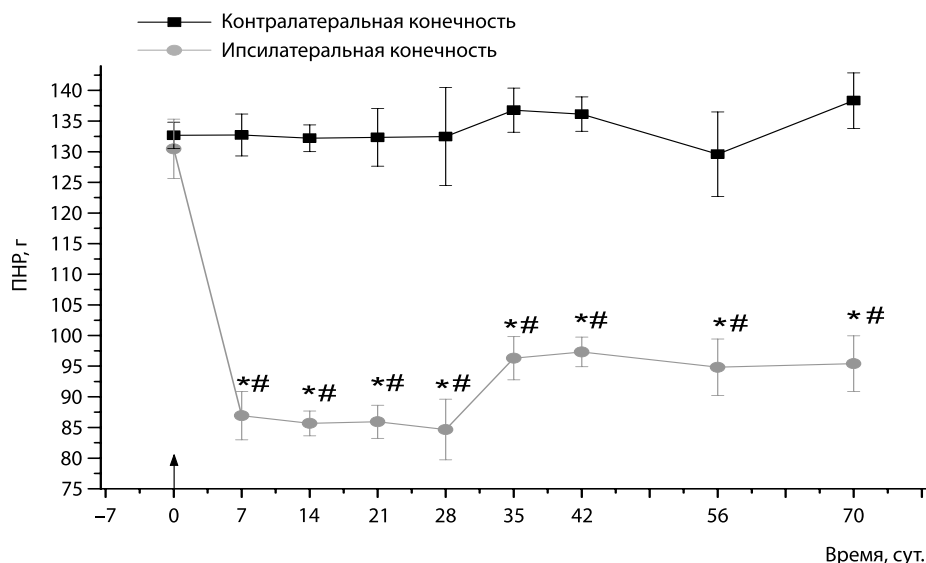


Рис. 2. Изменение порога ноцицептивной реакции задних конечностей у крыс после моделирования ишемии, Ме [25%; 75%]

Примечания: * $p<0,05$ по сравнению со значениями до операции; # $p<0,05$ по сравнению со значениями контралатеральной конечности.

Fig. 2. Change in the threshold of the nociceptive reaction of the hind limbs in rats after modeling ischemia, Me [25%; 75%]

незначительные колебания вышеописанных параметров. К 28-м суткам площадь отпечатка оперированной конечности уменьшилась на 53,2% (с 1,4 [1,1; 1,7] до 0,7 [0,5; 0,7] см²; $p=0,002$), а интенсивность отпечатка – на 56,8% (с 175,8 [160,9; 180,1] до 80,7 [67,9; 81,2] абс. ед.; $p=0,003$) относительно данных до моделирования патологии. В последующие сутки наблюдался незначительный рост этих значений для оперированной (ипсилатеральной) конечности, но данные оказались статистически не достоверны. На 70-е сутки площадь отпечатка оперированной конечности уменьшилась на 53,2% (с 1,4 [1,1; 1,7] до 0,7 [0,6; 0,8] см²; $p=0,002$), а интенсивность отпечатка – на 56,8% (со 175,8 [160,9; 180,1] до 79,9 [65,2; 82,4] абс. ед.; $p=0,003$) относительно данных до моделирования, что указывало на сохранение аллодинии (рис. 3 и 4 соответственно).

По результатам биохимического анализа крови статистически значимых изменений не установлено.

При морфологическом исследовании скелетных мышц бедра дистальнее зоны оперативного воздействия на 7-е сутки обнаруживались клетки с признаками некроза и острого воспаления, спазм артериол, периваскулярный отек; на 14-е – появлялись участки разрастания фиброзно-грануляционной ткани, признаки регенерации миобластов, пролиферации клеток эндо- и перимизия, сохранялись редкие очаги воспалительной инфильтрации; на 21-е – прогрессировали ишемические изменения миоцитов, фиброз стромы, пролиферация клеток эндо- и перимизия, возникали единичные очаги неоваскуляризации; на 28-е – наблюдалось нарастание атрофических

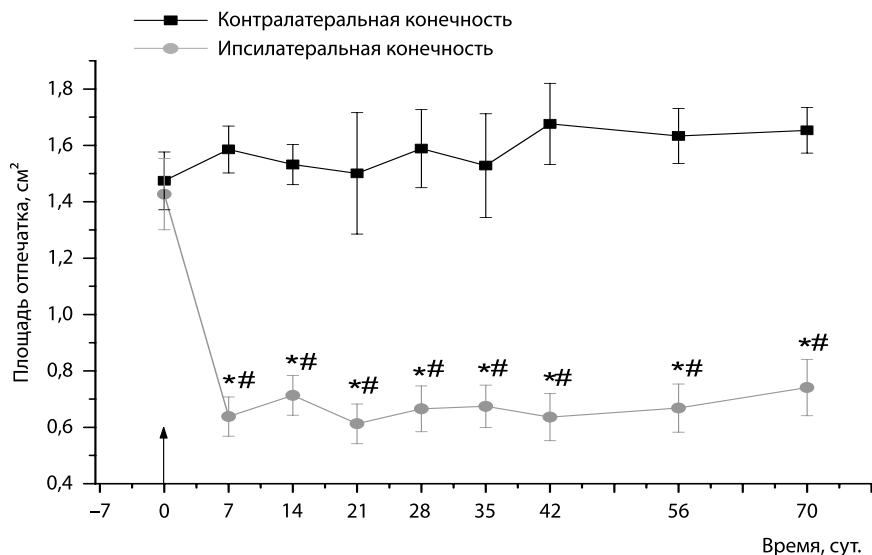


Рис. 3. Изменение площади отпечатка задних конечностей у крыс после моделирования ишемии, Ме [25%; 75%]

Примечания: * $p<0,05$ по сравнению со значениями до операции; # $p<0,05$ по сравнению со значениями контралатеральной конечности.

Fig. 3. Change in the area of the imprint of the hind limbs in rats after modeling ischemia, Me [25%; 75%]

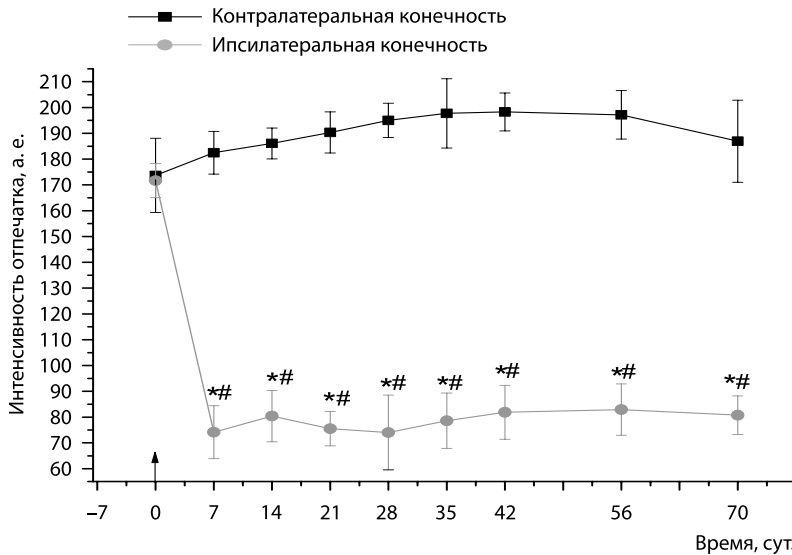


Рис. 4. Изменение интенсивности отпечатка задних конечностей у крыс после моделирования ишемии, Ме [25%; 75%]

Примечания: * $p < 0,05$ по сравнению со значениями до операции; # $p < 0,05$ по сравнению со значениями контралатеральной конечности.

Fig. 4. Change in the intensity of the imprint of the hind limbs in rats after modeling ischemia, Me [25%; 75%]

изменений мышечных клеток и отсутствие воспалительной реакции; на 35-е – увеличивалось количество мышечных клеток с центрально расположенными ядрами; на 42-е – выявляли обширные скопления регенерирующих миобластов, возрастание количества сосудов микроциркуляторного русла; на 56-е – сохранялись дистрофические и атрофические изменения отдельных мышечных волокон, выявляли более выраженную регенерацию мышечной ткани, пролиферацию микрососудов; на 70-е – отмечались усиленное новообразование сосудов микроциркуляторного русла и очаговая активация клеток эндомизия (рис. 5A–D).

Выраженность морфологических признаков ишемии скелетных мышц увеличивается по направлению дистальнее от бедра. Так, в голени на 7-е сутки отмечалась более выраженная атрофия мышц с кариопикнозом и незначительными очагами воспалительной инфильтрации; на 14-е – появлялись участки разрастания фиброзно-грануляционной ткани и признаки неоваскуляризации; на 21-е – прогрессировали ишемические изменения миоцитов, фиброз стромы и отсутствие воспалительной реакции; на 28-е – нарастали атрофические изменения мышечных клеток; на 35-е – наблюдали выраженную активацию клеток эндомизия и регенерацию миобластов; на 42-е – выявляли увеличение количества сосудов микроциркуляторного русла и признаки гиперплазии соединительной ткани; на 56-е – отмечали выраженную регенерацию миоцитов, пролиферацию микрососудов и фиброз стромы; на 70-е – усиленное новообразование сосудов микроциркуляторного русла (рис. 5E–H).

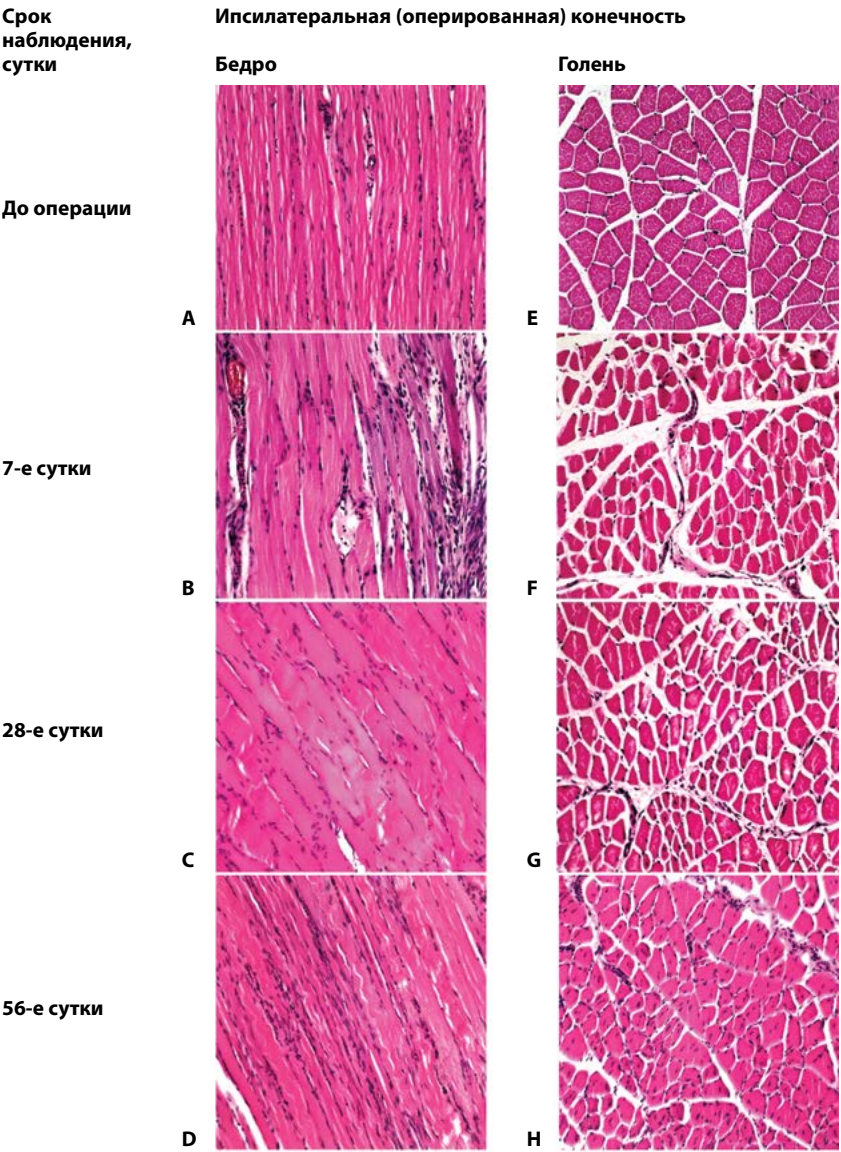


Рис. 5. Морфологическая характеристика скелетных мышц бедра и голени крыс (окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$). А, Е – гистологическая картина без особенностей; В, F – мышечные клетки с признаками некроза, отека и острого воспаления, спазм артериол; С, G – мышечные волокна с признаками ишемии; D, H – мышечные волокна с признаками ишемии и атрофии, пролиферация сосудов и клеток эндо- и перимизия, очаги регенерирующих миобластов
Fig. 5. Morphological characteristics of the skeletal muscles of the thigh and lower leg of rats (hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 200$). A, E – histological picture without features; B, F – muscle cells with signs of necrosis, edema and acute inflammation, spasm of arterioles; C, G – muscle fibers with signs of ischemia; D, H – muscle fibers with signs of ischemia and atrophy, proliferation of blood vessels and endo- and perimysial cells, foci of regenerating myoblasts

Количество кровеносных сосудов, приходящихся на одно мышечное волокно, в скелетных мышцах задней нижней конечности крыс, M±Sd
Number of blood vessels per muscle fiber in the skeletal muscles of the hind lower limb of rats, M±Sd

Срок наблюдения, сутки	Контралатеральная (здоровая) конечность		Ипсилатеральная (оперированная) конечность	
	бедро	голень	бедро	голень
до операции	4,62±0,79	3,97±0,71	4,61±0,79	3,99±0,69
7-е сутки	4,60±0,83	3,98±0,68	2,08±0,78*	2,06±0,71*
14-е сутки	4,61±0,78	3,99±0,70	2,03±0,94*	1,99±0,90*
21-е сутки	4,63±0,80	3,98±0,69	2,22±0,95*	1,85±0,90*
28-е сутки	4,63±0,78	3,97±0,72	1,89±0,86*	1,78±0,86*
35-е сутки	4,63±0,84	3,98±0,68	1,98±0,87*	2,03±1,03*
42-е сутки	4,64±0,81	3,99±0,69	2,23±0,86*	2,06±0,93*
56-е сутки	4,61±0,80	3,99±0,78	2,44±0,81*	2,20±0,87*
70-е сутки	4,63±0,82	3,99±0,68	2,50±1,05*	2,41±0,98*

Примечание: * p<0,05 по сравнению со значениями до операции и значениями здоровой конечности.

При проведении морфометрического исследования скелетных мышц бедра и голени у лабораторных крыс после оперативного воздействия установлены статистически значимые различия в количестве кровеносных сосудов, приходящихся на одно мышечное волокно (см. таблицу).

Так, в скелетных мышцах бедра количество сосудов на 7-е сутки оказалось сниженным в сравнении с интактной группой в среднем на 54,78%, на 14-е – на 55,95%, на 21-е – на 52,05%, на 28-е – на 59,18%, на 35-е – на 57,24%, на 42-е – на 51,94%, на 56-е – на 47,07% и на 70-е – на 46,00% (p=0,001 для всех групп). А в мышечной ткани голени в вышеуказанные временные точки – в среднем на 48,24%, 50,12%, 53,52%, 55,16%, 48,99%, 48,37%, 44,86% и 39,60% соответственно (p=0,001 для всех групп). Полученные морфологические данные демонстрируют, что в течение первых 4 недель наблюдается постепенное развитие признаков ишемии скелетных мышц бедра и голени оперированной конечности. При этом наименьшее количество кровеносных сосудов, приходящихся на одно мышечное волокно, зафиксировано на 28-е сутки эксперимента при отсутствии признаков воспалительной реакции. В дальнейшем за счет функциональных и структурных компенсаторных механизмов наблюдалась тенденция к незначительному увеличению числа сосудов микроциркуляторного русла в ишемизированных мышцах. Однако исследуемые показатели так и не достигли контрольных значений к 70-м суткам, что подтверждало наличие хронической артериальной недостаточности задней конечности у лабораторных животных.

■ **ВЫВОДЫ**

1. Разработанный способ моделирования, включающий иссечение участка бедренной артерии длиной не менее 12 мм у животных старше 6 месяцев с последующим ограничением их подвижности, формирует развитие хронической артериальной ишемии конечности и позволяет достоверно воспроизвести данную патологию в эксперименте.

2. Наличие патогенетических нарушений кровообращения мышечной ткани у лабораторных животных подтверждается электрофизиологическими, морфологическими и биохимическими методами исследования.
 3. Экспериментальная модель характеризуется необратимой структурной перестройкой капиллярного русла с редукцией кровеносных сосудов, отсутствием воспаления и отека, стойким снижением порога ноцицептивной реакции с уменьшением площади и интенсивности отпечатка лапы оперированной конечности. Указанные признаки сохраняются до 70 суток наблюдения.
 4. Восстановление двигательной активности лабораторных животных с артериальной недостаточностью конечностей оказывает положительное влияние на показатели болевой чувствительности.
 5. Использование нового метода моделирования позволит обоснованно оценивать возможные способы коррекции данной патологии с применением различных медицинских технологий.
-

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Grigorieva A.I. Chronic obliterating diseases of the arteries of the lower extremities. Modern outpatient treatment. *Moscow Surgical Journal*. 2022;special Issue:43–51. (in Russian)
2. Bogdan V.G., Lepeshko S.G. Stimulation of angiogenesis in the complex treatment of patients with chronic arterial insufficiency of the lower extremities. *Military medicine*. 2017;2:117–19. (in Russian)
3. Adam D.J., Beard J.D., Cleveland T. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1925–34.
4. Shevtsov Yu.N., Kolesnikov S.A., Denisov I.V. *Method for modeling chronic ischemia of the lower extremities in experimental animals: patent № 99125157 RU, G 09 B23/28*. 2001. (in Russian)
5. Yudin M.A., Plaksa I.L., Mzhavanadze N.D. Estimation of systemic distribution and angiogenic effect of pl-VEGF165 in the model of limb ischemia. *Circulatory pathology and cardiac surgery*. 2015;19(4–2):33–42. (in Russian)
6. Lawall H., Bramlage P., Amann B. Stem cell and progenitor cell therapy in peripheral artery disease. A critical appraisal. *Thromb Haemost*. 2010;103(4):696–709.
7. Voronov D.A., Gavrilenko A.V., Bochkov N.P. Stimulation of angiogenesis improves the results of surgical treatment of lower limb ischemia: experimental study and clinical effectiveness. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2009;2(3):45–9. (in Russian)
8. Randall L.O., Selitto J.J. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther*. 1957;111:409–19.



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.1.018>
УДК 57.083.3:547



Земко В.Ю.¹✉, Дзядзько А.М.², Щерба А.Е.², Пушкин С.Ю.³, Аршинцева Е.В.³

¹ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

² Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

³ ООО «Эмульсии медицинские», Серпухов, Россия

Экспериментальное обоснование применения перфторорганических соединений при системном воспалительном ответе

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Земко В.Ю. – концепция и дизайн исследования, выполнение эксперимента, сбор материалов и анализ, статистическая обработка результатов, написание статьи; Дзядзько А.М. – планирование исследования, концепция и дизайн исследования, редактирование; Щерба А.Е. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Пушкин С.Ю., Аршинцева Е.В. – предоставление лекарственного средства для проведения эксперимента, редактирование, интерпретация данных.

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

Финансирование: исследование проведено в рамках темы НИР «Влияние печеночной дисфункции на развитие системного воспалительного ответа», договор с БРФФИ № M23M-046 от 02.05.2023.

Подана: 02.10.2023

Принята: 11.03.2024

Контакты: viktoryiazia@gmail.com

Резюме

Цель. Изучить влияние перфторорганических соединений на функциональные показатели печени и уровень интерлейкина-2, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа при системном воспалительном ответе.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на трех группах лабораторных крыс-самцов линии Wistar: интактной (n=8), контрольной (n=8) и опытной (n=10). Контрольной и опытной группам моделировали системный воспалительный ответ путем внутрибрюшинного введения $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл культуры *Klebsiella pneumoniae*. Опытной группе в латеральную хвостовую вену вводили перфторорганические соединения из расчета 4 мл/кг массы тела, контрольной – 0,9%-ный NaCl в том же объеме. Интактная группа не подвергалась воздействиям. Животных выводили из эксперимента на 14-е сутки путем декапитации под легким эфирным наркозом. Исследованы лабораторные показатели, интерлейкин-2, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли альфа в сыворотке крови.

Результаты. При системном воспалительном ответе в контрольной группе наблюдалось развитие цитолитического синдрома, на что указывали рост общего билирубина и лактатдегидрогеназы, а также снижение показателей трансаминаз как маркеров повреждения печени. В опытной группе данные показатели находились в пределах референсных значений нормы. Уровень интерлейкина-2, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа повышался при системном воспалительном ответе как в контрольной, так и опытной группах по сравнению с интактной, не различаясь между

группами. Усиленный синтез вышеупомянутых цитокинов обусловлен проникновением в организм микроорганизмов и подтверждает развитие системного воспалительного ответа, однако ПФО-соединения не оказывают влияния на их продукцию.

Заключение. Перфторорганические соединения ингибируют развитие цитолитического синдрома, при этом не оказывая влияния на продукцию цитокинов и не подавляя процессы регенерации печени при ее повреждении, что оказывает положительный эффект на течение и прогноз при системном воспалительном ответе.

Ключевые слова: печень, перфторорганические соединения, интерлейкин-2, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа, системный воспалительный ответ

Viktoryia Yu. Ziamko¹✉, Alexandr M. Dzyadzko², Alexey E. Shcherba², Sergey Yu. Pushkin³, Elena V. Arshintseva³

¹ Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

² Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

³ Medical Emulsions LLC, Serpukhov, Russia

Experimental Rationale for the Use of Perfluoroorganic Compounds in Systemic Inflammatory Response

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Viktoryia Yu. Ziamko – concept and design of the study, execution of the experiment, collection of materials and analysis, statistical processing, writing the article; Alexandr M. Dzyadzko – study planning, study concept and design, editing; Alexey E. Shcherba – study concept and design, editing; Sergey Yu. Pushkin, Elena V. Arshintseva – provision of the drug for the experiment, editing, interpretation of data.

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

Funding: the study was carried out within the framework of the research topic "The influence of liver dysfunction on the development of a systemic inflammatory response", agreement with the BRFFR No. M23M-046 dated 05/02/2023.

Submitted: 02.10.2023

Accepted: 11.03.2024

Contacts: viktoryiazia@gmail.com

Abstract

Purpose. To study the effect of perfluoroorganic compounds on liver functional parameters and the level of cytokines interleukin-2, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha during a systemic inflammatory response.

Materials and methods. The experiment was carried out on three groups of laboratory male Wistar rats: intact (n=8), control (n=8) and experimental (n=10). The control and experimental groups were modeled for a systemic inflammatory response by intraperitoneal injection of 1.5×10^8 CFU of *Klebsiella pneumoniae* culture. The experimental group was injected with perfluoroorganic compounds (4 ml/kg) into the lateral tail vein of a rat, the control group was injected with 0.9% NaCl in the same volume. The intact group was not exposed to any influences. The animals were removed from the experiment on the 14th day by decapitation under light ether anesthesia. The results of laboratory parameters and cytokines interleukin-2, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in blood serum were studied.



Results. With a systemic inflammatory response in the control group the development of cytolytic syndrome was observed, as indicated by an increase in total bilirubin and lactate dehydrogenase, as well as a decrease of transaminases as markers of liver damage. In the experimental group these indicators were within the reference normal values. The level of interleukin-2, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha increased during the systemic inflammatory response in control and experimental groups compared with intact group, without differing between groups. The enhanced synthesis of the above-mentioned cytokines was due to the penetration of microorganisms into the body and confirmed the development of a systemic inflammatory response, however, perfluoroorganic compounds didn't affect their production.

Conclusion. Perfluoroorganic compounds inhibit the development of cytolytic syndrome without affecting the production of cytokines and suppressing processes of liver regeneration when damaged, which has a positive effect on the course and prognosis of the systemic inflammatory response.

Keywords: liver, perfluoroorganic compounds, interleukin-2, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, systemic inflammatory response

■ ВВЕДЕНИЕ

Ключевую роль в развитии системного воспаления любой этиологии играют интерлейкины (ИЛ) – индукторы и регуляторы иммунного ответа. Вне воспалительной реакции и иммунного ответа цитокины в крови содержатся в чрезвычайно малом количестве. Усиленный синтез цитокинов начинается в ответ на проникновение в организм микроорганизмов или повреждение тканей [1].

По ряду одних литературных источников, гиперпродукция фактора некроза опухоли (ФНО) и ИЛ-6 вызывает повреждение печени и сопровождается тяжелое течение цирроза печени [2]. С другой стороны, они участвуют в репаративных процессах печени. Инициирование регенерации печени также обусловлено состоянием иммунной системы, выработкой и высвобождением цитокинов. Среди них ФНО, транскрипционный регуляторный белок NF-κB и ИЛ-6 являются важными медиаторами, которые приводят к активации сигнального белка STAT3 в гепатоцитах. ФНО считается одним из важных маркеров повреждения паренхимы печени и наряду с другими цитокинами имеет как диагностическое, так и прогностическое значение. После резекции печени ФНО связывается с рецептором ФНО-1 на непаренхиматозных клетках печени, и в первую очередь на клетках Купфера. Это приводит к активации внутриклеточного сигнального пути и продукции ИЛ-6 [3]. Этот цитокин действует на гепатоциты через рецептор ИЛ-6, активируя в ответ сигнальный преобразователь и активатор STAT3, а также внеклеточные сигнальные киназы 1 и 2 (ERK 1 и 2 путей) [4]. Многочисленные исследования доказали, что именно этот путь связан с началом регенерации печени, несмотря на существование около 20 параллельных транскриптомо-молекулярных механизмов регенерации. Дополнительное количество антител против ФНО после гепатэктомии ингибирует продукцию ИЛ-6 и репликацию ДНК в модели на крысах [5]. У мышей, ингибированных по ИЛ-6, происходит задержка регенерации печени [6]. При этом пролиферация гепатоцитов и экспрессия генов

могут быть скорректированы в этой модели с помощью одной предоперационной инъекции.

Особую роль в инициации цитокинового каскада играет врожденный иммунитет. Так, липополисахарид (ЛПС), С3а и С5а, все компоненты врожденного иммунитета, связываются с их соответствующими рецепторами на клетках Купфера, вызывая регенерацию печени [7]. Доказано, что у крыс с ограниченной продукцией ЛПС регенерация печени задерживается. J. Campbell и соавт. исследовали иммуноопосредованные сигнальные пути, участвующие в инициации регенерации печени, и определили, что у мышей с дефектом Myd88 после резекции печени уровни мРНК, ИЛ-6 и ФНО снизились, однако это не повлияло на задержку репликации ДНК [8]. При этом авторы пришли к выводу, что рецептор ЛПС, CD14, толл-подобный рецептор 2 не играют существенной роли в регуляции продукции цитокинов или репликации ДНК, однако Myd88-зависимые пути участвуют в продукции ФНО и ИЛ-6 [9]. Что касается роли комплемента в инициации регенерации печени мышей с дефицитом комплемента С3а и С5а, то выявлены существенные дефекты регенерации после резекции печени [10]. При этом наблюдали снижение активации цитокинового пути, снижение уровней ФНО и ИЛ-6, а также уменьшение активности транскрипционного фактора NF- κ B и STAT3. Отмечено, что ИЛ-6 выполняет множество функций во время регенерации печени, в том числе участвует в реакции острой фазы, гепатопротекции и митогенной стимуляции [11–13]. Согласно исследованию Okamura и соавт., ИЛ-2, наоборот, блокирует пролиферацию печени, в то время как его антагонисты циклоспорин А и FK506 повышают митотические показатели регенерирующей печени, хотя механизм данного процесса до конца не изучен [14].

Изучение цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α позволяет определить возможность лекарственных средств, таких как перфторорганические (ПФО) соединения, поливинилпирролидон и другие, управлять пролиферацией клеток печени как одним из механизмов регенерации. В связи с интенсивным развитием исследований перфторуглеродов в биологии и медицине появилась возможность их применения при сепсисе, что могло бы быть полезным в этом случае [15]. Известно, что часть ПФО-соединений поглощается системой мононуклеарных фагоцитов селезенки, печени, костного мозга и постепенно выводится мигрирующими макрофагами по кровотоку в легкие, перфторан изменяет детоксицирующую функцию печени, может использоваться для ослабления чрезмерной интенсивности иммунного ответа [16]. Однако исследований, посвященных изучению его возможности модулировать амплитуду реакций системного воспалительного ответа, проведено недостаточно. Более того, отсутствуют четкие данные о влиянии ПФО-соединений на функциональные показатели печени и уровень цитокинемии, поэтому исследования в данном направлении представляются актуальными.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние ПФО-соединений на функциональные показатели печени и уровень цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α при системном воспалительном ответе.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено интервенционное, сравнительное исследование на 26 лабораторных крысах-самцах линии Wistar на базе научно-исследовательской лаборатории



учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». В работе соблюдены требования гуманного обращения с экспериментальными животными, содержащиеся в методических указаниях «Положение о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе учреждения образования «Витебский государственный медицинский университет» и мерах по реализации требований биомедицинской этики» 2010 г. (протокол № 7 от 02.02.2023). Постановка экспериментального исследования с использованием лабораторных животных соответствовала рекомендациям Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях. За день до проведения эксперимента методом случайного распределения лабораторные животные были разделены на 3 группы: интактную ($n=8$), контрольную ($n=8$) и опытную ($n=10$). Контрольной и опытной группам инициировали системный воспалительный ответ путем внутривентрального введения 0,5 мл взвеси суточной культуры *Klebsiella pneumoniae*, предварительно приготовленной на бульоне Мюллера – Хинтона плотностью 0,5 оптической единицы МакФарланда, что соответствовало $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл. Интактную группу составили крысы, не подвергавшиеся каким-либо воздействиям. Критерием моделирования системного воспалительного ответа служил уровень прокальцитонина 0,5–2 нг/мл (BRAHMS PCT, Франция). Опытной группе вводили ПФО-соединения из расчета 4 мл/кг массы тела в латеральную хвостовую вену. Контрольной группе вводили 0,9%-ный NaCl в том же объеме, что и лекарственное средство. В качестве препарата использовали оксифтем (Эмульсии медицинские, Российская Федерация), не содержащий быстровыводящийся перфтордекалин, средний размер частиц 6,7 нм. Ежедневно в течение 14 дней проводили наблюдение за крысами, оценивая общее состояние животных, их активность, поведение, питье и кормление. Выведение из эксперимента производили под легким эфирным наркозом путем декапитации. После декапитации производили забор крови для последующего биохимического исследования показателей глюкозы, общего белка, альбумина, аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), общего билирубина, амилазы, мочевой кислоты, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), мочевины, креатинина, кальция, фосфора, магния, прокальцитонина, а также исследования провоспалительных интерлейкинов ФНО- α , ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-2 посредством иммуноферментного анализа (наборы для ИФА, Вектор-Бест, Российская Федерация).

Полученные данные обрабатывали с использованием программы Statistica 10 (лицензия № СТАФ999К347156W, StatSoft Inc., США). Данные были проверены на нормальность, распределение материала характеризовалось по закону Гаусса как ненормальное. В связи с ненормальностью распределения для проверки равенства медиан всех выборок использовали критерий Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни с представлением полученных результатов в виде медианы, 25-го и 75-го квартилей. Для количественного определения силы связи между двумя группами рассчитывали отношение шансов. Результаты принимали за статистически значимые при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все лабораторные животные на 14-е сутки выжили, причем в группе, получавшей ПФО-соединения, животные были более активны по сравнению с контрольной.

Таблица 1
Сравнение лабораторных показателей сыворотки крови лабораторных животных, Ме; LQ-UQ
Table 1
Comparison of laboratory parameters of blood serum of laboratory animals, Me; LQ-UQ

Показатель	Интактная группа	Контрольная группа	Опытная группа	$P_{\text{Манна - Уитни}}$
Глюкоза, ммоль/л	6,8; 6,43–7,28	6,95; 6,65–7,18	7,11; 6,83–7,58	$p_{\text{ИК}}=0,08$ $p_{\text{ИО}}=0,45$ $p_{\text{КО}}=0,37$
Общий белок, г/л	75,4; 74,73–77,63	81,6; 74,3–88,93	83,1; 79,28–86,03	$p_{\text{ИК}}=0,69$ $p_{\text{ИО}}=0,3$ $p_{\text{КО}}=0,73$
Альбумины, г/л	37,45; 35,7–38,18	40,6; 37,6–43,25	40,85; 35,63–42,68	$p_{\text{ИК}}=0,2$ $p_{\text{ИО}}=0,14$ $p_{\text{КО}}=0,8$
АлАТ, U/L	38,1; 29,53–97,7	23,8; 20,83–26,68	20,2; 11,8–22,88	$p_{\text{ИК}}<0,0001$ $p_{\text{ИО}}=0,01$ $p_{\text{КО}}=0,11$
АсАТ, U/L	113,95; 108,75–117	100,9; 89,2–115,98	75,8; 59,93–96,78	$p_{\text{ИК}}=0,49$ $p_{\text{ИО}}=0,036$ $p_{\text{КО}}=0,24$
Билирубин общий, мкмоль/л	13,35; 12,75–13,98	16,7; 15,63–17,13	14,5; 13,33–15,3	$p_{\text{ИК}}=0,02$ $p_{\text{ИО}}=0,373$ $p_{\text{КО}}=0,373$
Амилаза, U/L	634,5; 523,25–803,75	435; 317,75–568,25	584; 524–713	$p_{\text{ИК}}=0,114$ $p_{\text{ИО}}=0,73$ $p_{\text{КО}}=0,19$
Мочевая кислота, мкмоль/л	286,2; 256,05–292,2	316,3; 305,75–322,35	299,75; 280,9–312,55	$p_{\text{ИК}}=0,2$ $p_{\text{ИО}}=0,4$ $p_{\text{КО}}=0,23$
ЛДГ, МЕ	3352; 2225–4766	6090; 5081–7125	5512; 4178–7270	$p_{\text{ИК}}=0,04$ $p_{\text{ИО}}=0,23$ $p_{\text{КО}}=0,86$
Мочевина, ммоль/л	2,85; 2,53–3,16	2,91; 2,73–3,2	4,14; 3,59–4,67	$p_{\text{ИК}}=0,89$ $p_{\text{ИО}}=0,036$ $p_{\text{КО}}=0,078$
Креатинин, мкмоль/л	75,15; 69,03–83,65	55,8; 53–59,95	92,05; 88,3–95,8	$p_{\text{ИК}}=0,029$ $p_{\text{ИО}}=0,024$ $p_{\text{КО}}=0,54$
Ca, ммоль/л	1,36; 1,28–1,57	1,09; 1,03–1,12	1,19; 1,08–1,21	$p_{\text{ИК}}=0,028$ $p_{\text{ИО}}=0,003$ $p_{\text{КО}}=0,19$
P, ммоль/л	0,88; 0,79–0,98	0,75; 0,71–0,77	0,77; 0,73–0,79	$p_{\text{ИК}}=0,11$ $p_{\text{ИО}}=0,14$ $p_{\text{КО}}=0,54$
Mg, моль/л	286,2; 256,05–292,2	316,3; 305,75–322,35	299,75; 280,9–312,55	$p_{\text{ИК}}=0,2$ $p_{\text{ИО}}=0,4$ $p_{\text{КО}}=0,23$



Для подтверждения бактериальной инфекции и развития системного воспалительного ответа проводили полуколичественный анализ уровня прокальцитонина в сыворотке крови. В контрольной и опытной группах он составил 0,5–2 нг/мл и не различался, $p > 0,05$.

В табл. 1 представлены результаты уровней глюкозы, общего белка, альбумина, АсАТ, АлАТ, общего билирубина, амилазы, мочевой кислоты, ЛДГ, мочевины, креатинина, кальция, фосфора, магния, прокальцитонина в сыворотке крови лабораторных животных.

При системном воспалительном ответе в контрольной группе наблюдалось развитие цитолитического синдрома, о чем свидетельствовало достоверное повышение уровней общего билирубина в 1,3 раза (16,7; 15,63–17,13 мкмоль/л, $p < 0,05$) и ЛДГ в 1,8 раза (6090; 5081–7125 МЕ, $p < 0,05$) по сравнению с интактной группой, не подвергавшейся воздействиям (общий билирубин 13,35; 12,75–13,98 мкмоль/л и ЛДГ 3352; 2225–4766 МЕ соответственно). Медианы уровней ЛДГ (5512; 4178–7270 МЕ) и общего билирубина (14,5; 13,33–15,3 мкмоль/л) снижались в опытной группе по сравнению с контрольной, однако достоверных различий между группами не выявлено ($p > 0,05$). При сравнении данных показателей между интактной и опытной группами статистически значимых различий между показателями также получено не было, что в свою очередь свидетельствовало об отсутствии роста вышеупомянутых показателей при применении ПФО-соединений и о положительном влиянии последнего на функциональные показатели печени при развитии системного воспалительного ответа.

При развитии системного воспалительного ответа в контрольной группе наблюдалось достоверное снижение показателей трансаминаз АсАТ и АлАТ как маркеров повреждения печени в 1,1 (100,9; 89,2–115,98 U/L) и 1,6 раза (23,8; 20,83–26,68 U/L), что могло свидетельствовать о развитии очагов некроза гепатоцитов ($p < 0,05$). Показатели трансаминаз были статистически значимо ниже и составили 75,8; 59,93–96,78 U/L для АсАТ и 20,2; 11,8–22,88 U/L для АлАТ в опытной группе, где также моделировали системный воспалительный ответ, по сравнению с группой практических здоровых крыс, однако значимых различий между опытной и контрольной группами не было. Более того, показатели трансаминаз всех исследуемых групп крыс были в пределах референсных значений нормы, что подтверждает отсутствие негативного влияния ПФО-соединений на функцию печени.

В табл. 2 представлены результаты уровней провоспалительных ИЛ-6, ФНО- α и противовоспалительного ИЛ-2.

Таблица 2
Сравнение уровня интерлейкинов в сыворотке крови, Ме; LQ–UQ
Table 2
Comparison of serum levels of interleukins, Ме; LQ–UQ

Показатель	Интактная группа	Контрольная группа	Опытная группа	$p_{\text{Краскела - Уоллиса}}$
ИЛ-6, пг/мл	7; 4,75–8	8; 6–10	8; 5–20	$p_{\text{ил}} < 0,05$ $p_{\text{он}} < 0,05$ $p_{\text{но}} > 0,05$
ИЛ-2, пг/мл	3; 1,75–5	4; 4–4	4; 1–10	
ФНО- α , пг/мл	3; 2–20	7; 2,5–17	5; 3–15	

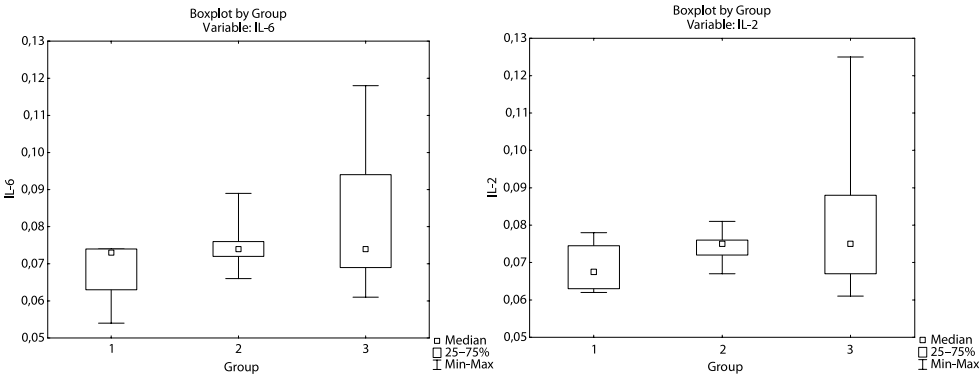


Рис. 1. Результаты уровней ИЛ-6 и ИЛ-2 в сыворотке крови, пг/мл

Примечания: 1 – интактная группа, 2 – контрольная, 3 – опытная.

Fig. 1. Results of IL-6 and IL-2 levels in blood serum, pg/ml

Notes: 1 – intact group, 2 – control group, 3 – experimental group.

Уровень ИЛ-2, ИЛ-6 был достоверно выше при системном воспалительном ответе в 1,1 и 1,3 раза как в контрольной, так и опытной группах по сравнению с интактной ($p<0,05$), однако между собой уровни не различались ($p>0,05$) (рис. 1).

В контрольной группе уровень ФНО- α вырос в 2,3 раза ($p<0,05$), в опытной – в 1,6 раза ($p<0,05$) по сравнению с интактной, не различаясь между группами (рис. 2).

Усиленный синтез вышеупомянутых цитокинов обусловлен проникновением в организм микроорганизмов, в описанном случае внутрибрюшинным введением

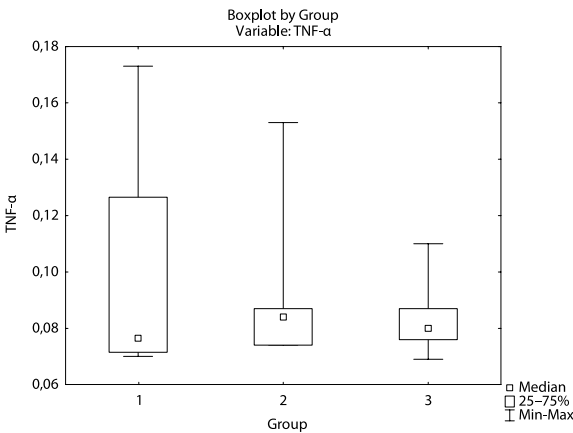


Рис. 2. Результаты уровня ФНО- α в сыворотке крови, пг/мл

Примечания: 1 – интактная группа, 2 – контрольная, 3 – опытная.

Fig. 2. Results of TNF- α level in blood serum, pg/ml

Notes: 1 – intact group, 2 – control group, 3 – experimental group.



культуры K. pneumoniae, что подтверждает в свою очередь развитие системного воспалительного ответа. В то же время, несмотря на то что ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α являются ключевыми медиаторами воспаления, ПФО-соединения не оказывают влияния на их продукцию. Учитывая тот факт, что ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-2 участвуют в репаративных процессах печени, отсутствие влияния ПФО-соединений на продукцию цитокинов не ингибирует процессы регенерации печени при развитии цитолитического синдрома, о чем свидетельствовало повышение ЛДГ и общего билирубина и снижение трансаминаз, что в свою очередь представляет научно-практический интерес для их использования в практической медицине.

К ограничениям проведенного нами исследования следует отнести небольшой объем выборки животных, а также моделирование системного воспалительного ответа, а не сепсиса с синдромом полиорганной недостаточности, что подтверждалось отсутствием летальных исходов при постановке эксперимента. В связи с этим остается не ясным, будет ли отличным эффект от применения ПФО-соединений при более выраженной амплитуде реакций системного воспалительного ответа, что требует продолжения научного исследования в данном направлении.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПФО-соединения оказывают положительное влияние на функциональную активность печени и позволяют ингибировать развитие цитолитического синдрома, при этом не влияя на продукцию цитокинов и не подавляя процессы регенерации печени при ее повреждении, что оказывает положительный эффект на течение и прогноз при системном воспалительном ответе.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brochner A.C., Toft P. Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2009;17(1):43. Available at: <https://doi.org/10.1186/1757-7241-17-43>
2. Kulikov V. Concentration and dynamics of interleukin-2, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in the blood in chronic liver diseases. *News of higher educational institutions. Volga region. Medical Sciences*. 2015;3(35):71–77. (in Russian)
3. Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*. 2004;5(10):836–884. (in Russian)
4. Akerman P., Cote P., Yang S.Q. Antibodies to tumor necrosis factor- α inhibit liver regeneration after partial hepatectomy. *American Journal of physiology – gastrointestinal and liver physiology*. 1992;263(4):579–585.
5. Cressman D.E., Greenbaum L.E., De Angelis R.A. Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice. *Science*. 1996;274(5291):1379–1383.
6. Cornell R.P., Liljequist B.L., Bartizal K.F. Depressed liver regeneration after partial hepatectomy of germ-free, athymic and lipopolysaccharide-resistant mice. *Hepatology*. 1990;11(6):916–922. doi: 10.1002/hep.1840110603.
7. Campbell J.S., Riehle K.J., Brooling J.T. Proinflammatory cytokine production in liver regeneration is Myd88-Dependent, but independent of Cd14, Tlr2, and Tlr4. *The Journal of Immunology*. 2006;176(4):2522–2528. doi: 10.4049/jimmunol.176.4.2522.
8. Riehle K.J., Campbell J.S., McMahan R.S. Regulation of liver regeneration and hepatocarcinogenesis by suppressor of cytokine signaling 3. *The Journal of Experimental Medicine*. 2008;205(1):91–103. doi: 10.1084/jem.20070820
9. Strey C.W., Markiewski M., Mastellos D. The Proinflammatory mediators C3a and C5a are essential for liver regeneration. *The Journal of Experimental Medicine*. 2003;198(6):913–923. doi: 10.1084/jem.20030374
10. Lai R., Xiang X., Mo R. Protective effect of Th22 cells and intrahepatic IL-22 in drug induced hepatocellular injury. *J Hepatol*. 2015;63(1):148–155. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.004
11. Plekhanov A., Tovarshinov A. Liver regeneration: solved and problem issues. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2020;(11):101–106. (in Russian) <https://doi.org/10.17116/hirurgia202011101>
12. Lim T.Y., Perpinan E., Londono M.C. Low dose interleukin-2 selectively expands circulating regulatory T cells but fails to promote liver allograft tolerance in humans. *J Hepatol*. 2023;78(1):153–164. doi: 10.1016/j.jhep.2022.08.035.
13. Tsyrukunov V., Andreev V., Kravchuk R. Clinical liver cytology: ITO stellate cells. *Journal of GrSMU*. 2017;4(56):90–9. (in Russian)
14. Okamura N., Tsukada K., Sakaguchi T. Enhanced liver regeneration by FK 506 can be blocked by interleukin-1 α and interleukin-2. *Transplant Proc*. 1992;24:413–415.
15. Martyshkina E. Evaluation of the effectiveness of local use of perforan for peritonitis of genital origin. *Bulletin of VolgSMU*. 2006;4:63–65. (in Russian)
16. Kulikov V., Toneeva M., Kornilova V. Concentration and dynamics of interleukin-2, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in the blood in chronic liver diseases. *News of higher educational institutions. Volga region. Medical Sciences*. 2015;3(35):71–77. (in Russian)



Косаева Г.А.

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Влияние использования коллагеновой губки с доксициклином во время пластики по Лимбергу на результаты операции

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 30.09.2023

Принята: 11.03.2024

Контакты: surgeon-scientist@mail.ru

Резюме

Введение. Несмотря на постоянное развитие хирургической техники, не было достигнуто согласия относительно идеального хирургического метода лечения болезни пионидального синуса.

Цель. Сравнительное исследование эффективности совместного применения коллагеновой губки с доксициклином и кожной пластики при хирургическом лечении пионидального синуса.

Материалы и методы. Материалы исследования составили результаты обследования и лечения 105 пациентов в возрасте от 16 до 72 лет с диагнозом «пионидальный синус» в течение 2019–2022 гг. Ретроспективно был проведен анализ истории болезни и амбулаторных карт 54 пациентов (контрольная группа), перенесших операцию традиционными методами. Операции в контрольной группе в основном проводились по 4 методикам: у 30 пациентов рана оставалась открытой после удаления пионидального синуса; у 8 пациентов рана была полностью закрыта; 9 пациентам проведена Z-образная пластика кожи; у 7 пациентов операция была завершена полужакрытым методом. В основной группе были изучены данные 51 пациента, перенесшего операцию по новой методике с введением коллагеновой губки с доксициклином в полость раны во время пластики по Лимбергу.

Результаты. Среди 54 человек в контрольной группе у 6 пациентов (11,1%) отмечалось осложнение из-за операционной раны. Частота возникновения осложнений по видам операций: 37,5% после полного закрытия раны (расхождение краев раны у 2 пациентов и некроз кожи у 1 человека); при открытой ране – 3,3%; при Z-образной пластике – 11,1%; при полужакрытом методе – 14,3%. В основной группе пластика кожи выполнялась методом Лимберга после введения в рану коллагеновой губки с доксициклином. У 6 пациентов не было сильной боли в течение дня после операции. 45 человек (89%) сообщили о возникновении боли при надавливании на область раны, а 5 из них – только при попытке сесть. В связи с угасанием воспалительного процесса на 5-й день после операции у пациентов основной группы наблюдалось рассасывание очагов инфильтрации.

Заключение. Использование метода пластики по Лимбергу с применением губки, пропитанной доксициклином, оказалось эффективным методом по сравнению с традиционными методами лечения.



Ключевые слова: пилонидальный синус, хирургия, доксициклин, коллагеновая губка, кожная пластика, осложнения

Kosayeva G.
Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

The Effect of Using a Collagen Sponge with Doxycycline during Limberg Plastic Surgery on the Results of Surgery

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 30.09.2023

Accepted: 11.03.2024

Contacts: surgeon-scientist@mail.ru

Abstract

Introduction. Despite the constant development of surgical techniques, there was no agreement on the ideal surgical method for the treatment of pilonidal sinus disease.

Purpose. Comparative study of the effectiveness of the combined use of collagen sponge with doxycycline and skin grafting in the surgical treatment of pilonidal sinus.

Materials and methods. The study material consisted of the results of examination and treatment of 105 patients aged 16 to 72 years with a diagnosis of pilonidal sinus during 2019–2022. A retrospective analysis of the medical history and outpatient records of 54 patients (control group) who underwent surgery using traditional methods was carried out. Operations in the control group were mainly carried out according to 4 methods: in 30 patients, the wound remained open after removal of the pilonidal sinus; in 8 patients, the wound was completely closed; in 9 patients, Z-shaped skin grafting; in 7 patients, the operation was completed by a semi-closed method. In the main group, the data of 51 patients who underwent surgery using a new technique with the introduction of a collagen sponge with doxycycline into the wound cavity during Limberg plastic surgery were studied.

Results. Among 54 people in the control group, 6 patients (11.1%) had a complication due to an operating wound. The incidence of complications by type of surgery: 37.5% after complete closure of the wound; divergence of the wound edges in 2 patients and skin necrosis in 1 person; with an open wound – 3.3%; with Z-shaped plastic surgery – 11.1%; with a semi-closed method – 14.3%. In the main group, skin plastic surgery was performed by the Limberg method after the introduction of a collagen sponge with doxycycline into the wound. 6 patients had no severe pain during the day after surgery. 45 people (89%) reported pain when pressing on the wound area, and 5 of them – only when trying to sit down. Due to the extinction of the inflammatory process on the 5th day of the operation, resorption of infiltration foci was observed in patients of the main group.

Conclusion. The use of the Limberg plastic surgery method using a sponge impregnated with doxycycline proved to be an effective method compared to traditional methods of treatment.

Keywords: pilonidal sinus, surgery, doxycycline, collagen sponge, skin plastic surgery, complications

■ ВВЕДЕНИЕ

Частота возникновения болезни пилонидального синуса составляет в среднем 25 человек на каждые 100 000 в разных странах, и известно, что около 0,7% населения мира страдает этим заболеванием. Для хирургического лечения пилонидальной болезни было предложено множество хирургических методов и вмешательств. Во всех случаях основная цель операции заключалась в иссечении синуса и воспаленных эпителиальных ходов, расположенных по средней линии в крестцово-копчиковой области [1–3].

После того как очаг воспаления и эпителиальные ходы были полностью иссечены, вопрос о том, какой из 2 подходов дает лучшие результаты – закрытие дефекта ткани, оставшегося после наложения первичных швов, или ожидание второго заживления, оставляя дефект открытым, – остается предметом постоянных дискуссий среди хирургов [4–6]. Несмотря на то, что заживление ран при полном закрытии занимает более короткое время, риск рецидива и других осложнений остается высоким. В последние годы появились многочисленные сообщения об эффективности кожной пластики. Смещение линии рубца во время пластики в сторону от средней линии приводит к тому, что ягодичная складка формируется в новом положении поновому, предотвращая скопление волос и уменьшая вероятность рецидивов заболевания [7–9].

Несмотря на постоянное развитие хирургической техники, не было достигнуто согласия относительно идеального хирургического метода лечения болезни пилонидального синуса. У каждого метода есть свои преимущества и недостатки, при этом процент осложнений и рецидивов остается высоким [10–12]. Обзор литературы свидетельствует о том, что эта тема все еще актуальна для хирургии сегодня. Изучение эффективности инновационных подходов в этом направлении представляет большой интерес и является перспективным.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительное исследование эффективности совместного применения коллагеновой губки с доксициклином и кожной пластики при хирургическом лечении пилонидального синуса.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материал исследования составили результаты обследования и лечения 105 пациентов в возрасте от 16 до 72 лет, получавших стационарное лечение в учебной хирургической клинике АМУ и Республиканской клинической больнице имени академика М.А. Миргасимова с диагнозом «пилонидальный синус» в течение 2019–2022 гг. Ретроспективно был проведен анализ истории болезни и амбулаторных карт 54 пациентов (контрольная группа), перенесших операцию традиционными методами. Операции в контрольной группе в основном проводились по 4 методикам:



у 30 пациентов рана оставалась открытой после удаления пилонидального синуса; у 8 пациентов рана была полностью закрыта; 9 пациентам проведена Z-образная пластика кожи; у 7 пациентов операция была завершена полужакрытым методом. В основной группе были изучены данные 51 пациента, перенесшего операцию по новой методике с введением коллагеновой губки с доксициклином в полость раны во время пластики по Лимбергу.

У пациентов основной и контрольной групп в течение 1, 3 и 7 дней после операции выслушивались их жалобы, проводились объективные и субъективные обследования. Изучались параметры воспаления в общем анализе крови, температура тела, показатели гемодинамики, интенсивность боли в области раны, время заживления раны, послеоперационная активация и качество жизни в отдаленном периоде.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 54 человек в контрольной группе у 6 пациентов (11,1%) отмечалось осложнение из-за операционной раны. Частота возникновения осложнений по видам операций: 37,5% после полного закрытия раны (расхождение краев раны у 2 пациентов и некроз кожи у 1 человека); при открытой ране – 3,3%; при Z-образной пластике – 11,1%; при полужакрытом методе – 14,3%.

В результате многовариантного анализа были выявлены следующие факторы риска возникновения осложнений: наличие геморроидальных узлов как сопутствующего заболевания; длительность болезни более 1 года; наличие 2 или более свищевых отверстий; выход свищевого отверстия на поверхность кожи более чем на 2 см от средней линии.

В контрольной группе в первый день после операции все пациенты жаловались на боль. Постоянные боли в крестцово-копчиковой области наблюдались у 26 человек (44,4%); нестабильная боль, которая периодически усиливается и относительно утихает при изменении положения тела, – у 6 человек (11,1%); боль при переходе в сидячее или полусидячее положение – у 9 пациентов (16,7%); боль, усиливающаяся при вставании с постели, – у 13 человек (24,1%) (рис. 1).

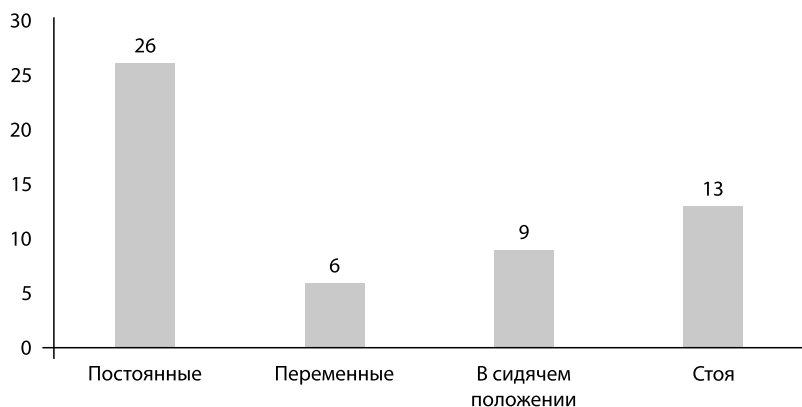


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от характера боли через 1 сутки после операции в контрольной группе

Fig. 1. Distribution of patients depending on the nature of pain 1 day after surgery in the control group

В контрольной группе через 1 сутки после операции у 22 человек (40,7%) наблюдалось мокнутие повязки, наложенной на рану, воспалительные выделения. 48 пациентов испытывали ограничение движений в течение первого дня после операции. Из 54 пациентов контрольной группы 46 регулярно по плану назначали обезболивающие. У 70,4% пациентов отмечается повышение температуры тела как признак воспалительного процесса. Пациентам с лихорадкой и выделениями из раны увеличена длительность антибиотикотерапии, назначены противовоспалительные препараты.

Среднее количество лейкоцитов в крови в течение первого дня после операции составляет $16,9 \pm 0,31 \times 10^3/\mu\text{L}$, лейкоцитоз был зарегистрирован у 38 из 54 пациентов. В лейкоформуле наблюдалось уменьшение количества лимфоцитов, увеличение количества нейтрофилов и смещение влево. Через 1 день после операции РОЭ была $17,6 \pm 0,58$ мм/ч, а во время анализов крови, проведенных через 3 дня, было зарегистрировано, что, несмотря на снижение до $15,8 \pm 0,37$ мм/ч, она все еще выше нормальных значений. Пациентам в контрольной группе, у которых рана оставалась открытой после удаления пилонидального синуса, потребовалось 2–3 месяца, чтобы она полностью закрылась рубцово-соединительной тканью. Пациентам без осложнений, перенесшим операцию методом полного закрытия раны, кожные швы снимались через 14 дней после операции, а полная эпителизация раны происходила в течение $21,5 \pm 2,1$ дня (рис. 2). Однако в тяжелых случаях после полного закрытия, снятия всех швов она затягивалась до 30 дней после операции. У пациентов с нарушениями заживления ран для полной эпителизации требовалось время от 27 до 35 суток. Однако у пациентов при пересадке лоскута заживление ран шло лучше, и только у 1 пациента было отмечено осложнение со стороны раны.

В зависимости от того, оставалась ли рана закрытой или открытой, продолжительность восстановления работоспособности у пациентов контрольной группы различалась. Так, у пациентов с полностью закрытой раной после иссечения пилонидального синуса работоспособность наступала в среднем через $18,5 \pm 1,3$ дня после операции, у пациентов с открытой раной – через $21,2 \pm 3,1$ дня, а у пациентов, которым была проведена трансплантация лоскута, – через $12,8 \pm 3,4$ дня.



Рис. 2. Вид после операции методом полного закрытия раны: А – ранний послеоперационный период; В – вид раны на 20-е сутки

Fig. 2. View after surgery using complete wound closure: A – early postoperative period; B – type of wound on the 20th day



Для изучения качества жизни пациентов в контрольной группе в послеоперационном периоде использовалась анкетная форма SF-36 (Short Form-36), которая широко применяется в ходе клинических исследований. Среди показателей физического здоровья пациентов после хирургических методов открытого и полужакрытого сохранения раны средний показатель физической работоспособности составил $73,5 \pm 4,2$; ежедневная физическая активность – $71,1 \pm 2,8$; боли в теле – $79,4 \pm 5,1$; а общий показатель здоровья – $78,1 \pm 3,6$. Из показателей, отражающих психологическое состояние, активность в жизни равнялась $80,8 \pm 2,3$; социальная активность – $72,1 \pm 3,2$; эмоциональное состояние – $84,5 \pm 2,9$, а последний показатель психического здоровья – $83,1 \pm 4,3$. В группе пациентов, у которых рана была закрыта швами Донати после иссечения синуса и которым была сделана Z-пластика с трансплантацией лоскута, показатели качества жизни были следующими: показатель физической работоспособности в среднем составлял $80,2 \pm 1,3$; ежедневная физическая активность – $76,2 \pm 3,5$; боли в теле – $81,1 \pm 3,4$; общий показатель здоровья – $77,3 \pm 4,1$. Из показателей, отражающих психологическое состояние, активность в жизни составила $87,4 \pm 2,8$; социальная активность – $71,3 \pm 3,5$; эмоциональное состояние – $86,2 \pm 3,4$; показатель психического здоровья – $86,3 \pm 3,5$. На рис. 3 представлены показатели качества жизни пациентов контрольной группы через 6 месяцев после операции.

В целом ближайшие и отдаленные результаты лечения после традиционных хирургических вмешательств, проводимых у пациентов контрольной группы, не могут быть оценены удовлетворительно. Частота осложнений после операций традиционными методами составила 11,1%. Отсутствие предварительной диагностики сопутствующих заболеваний сыграло свою роль в возникновении неудовлетворительных результатов хирургического лечения. Каким бы привлекательным ни было применение закрытого метода, он открывает путь к осложнениям с более высоким процентом. Длительное сохранение раны открытой и заживление раны (в среднем 2 месяца) после операции, ежедневные перевязки и возникающие в связи с этим физические ограничения, психологические потрясения приводят к снижению качества жизни пациентов. Полужакрытый метод, однако, не считался благоприятным с точки зрения присоединения вторичной инфекции и образования деформирующих рубцов.

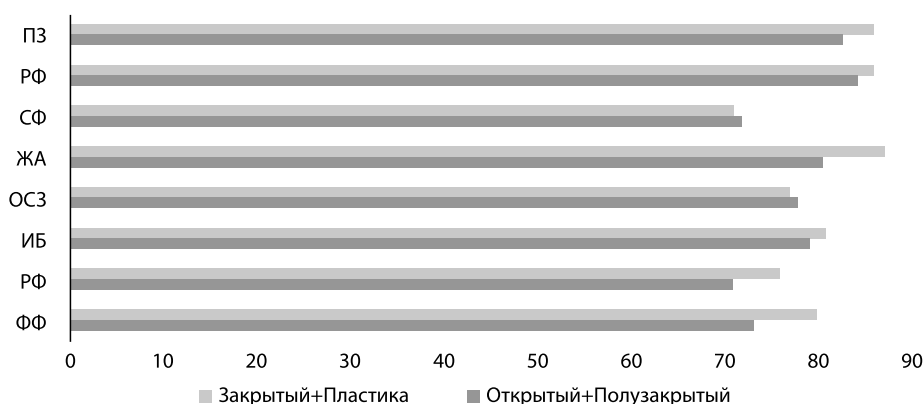


Рис. 3. Показатели качества жизни в контрольной группе через 6 месяцев после операции
Fig. 3. Quality of life indicators in the control group 6 months after surgery

Неудовлетворительные результаты традиционных хирургических методов лечения, примененных в контрольной группе, подтолкнули нас к проверке эффективности предложенного нами нового метода с целью совершенствования методики лечения пионидального синуса.

В основной группе пластика кожи выполнялась методом Лимберга после введения в рану коллагеновой губки с доксициклином. У 6 пациентов не было сильной боли в течение дня после операции. 45 человек (89%) сообщили о возникновении боли при надавливании на область раны, а 5 из них – только при попытке сесть. Из 45 пациентов 27 были прописаны плановые обезболивающие инъекции (в основном нестероидные противовоспалительные препараты), а 18 получили достаточное количество обезболивающих в форме таблеток. В основной группе число пациентов с болями в разные дни после операции было меньше, чем в контрольной группе, при сравнении количественных показателей разница между результатами отбиралась со статистической достоверностью. С другой стороны, результаты были лучше в основной группе по такому параметру, как использование обезболивающих, в то время как в контрольной группе обнаружено статистически достоверное различие при сравнении применения обезболивающих по частоте и типу ($p < 0,05$).

У пациентов основной группы на третий день операции наблюдалась мягкость краев раны, наличие небольших участков инфильтрации в ограниченных участках по линии пластики. На третий день после операции по сравнению с контрольной группой было отмечено, что края раны были отечными и воспаленными, а при пальпации – высокочувствительными и болезненными. В связи с угасанием воспалительного процесса на пятый день операции у пациентов основной группы наблюдалось рассасывание очагов инфильтрации. В послеоперационном периоде осложнения со стороны раны были обнаружены всего у 4 пациентов: серома – у 2 пациентов, гематома – у 1 пациента и разрыв раны в ограниченной области – у 1 пациента, что составило 7,8%. Через 1 день после операции только у 13 из 51 пациента (25,5%) наблюдался отек вокруг раны. В результате воздействия доксициклина, содержащегося в ране, с третьего послеоперационного дня появляется отек. Через 7 дней после операции у 6 человек (11,8%) наблюдались отеки и чувство напряжения в области раны.

Было отмечено, что пациенты становятся активными с первых дней после операции из-за меньшей боли и отека. Ограничение активных движений на первый день после операции отмечалось у 35 человек из 51 пациента (68%), на третий день – у 21 человека, а на седьмой день – у 7 человек. В ходе анализа выяснилось, что пациенты с ограничением двигательной активности в основном пожилые люди. При сравнении с контрольной группой цифры изменились следующим образом: первый день после операции – 48 пациентов (88,9%); третий день – 39 пациентов (72,2%), седьмой день – 21 пациент (38,9%). В ходе сравнительного анализа, проведенного между основной и контрольной группами, результаты показали, что одна из них статистически достоверно отличалась от другой ($p < 0,01$).

В основной группе наблюдался противовоспалительный эффект, связанный с использованием губки, пропитанной доксициклином, на уровне местного рубца, а также на уровне всего организма в дополнение к профилактике воспаления. При ежедневном измерении температуры через 1 день после операции у 31 человека (60,8%) отмечалась нормальная температура, у 19 – субфебрильная температура и только у 1 человека температура была выше 38 °C. По сравнению с контрольной группой



количество людей с высокой температурой и показатели температуры были ниже на первый день после операции в основной группе ($t=4,54$; $p<0,001$). В основной группе в последующие дни число пациентов с нормальной температурой тела увеличилось еще больше. Так, через 3 дня после операции у 42 из 51 пациента основной группы температура находилась в пределах нормы, а у 9 (17,6%) наблюдалось эпизодическое повышение температуры.

Таким образом, проведенные исследования доказали, что в результате применения губки с доксициклином происходит не только уменьшение воспалительных признаков вокруг раны, но и значительное улучшение на уровне организма. Через 1 день после операции лейкоцитоз в основной группе был у 39,8%, а в контрольной группе – у 71% пациентов ($p<0,01$). С другой стороны, общее количество лейкоцитов в основной группе было значительно меньше ($p<0,001$) по сравнению с количеством лейкоцитов в контрольной группе ($18,9\pm0,3\times10^3/\mu\text{L}$), что эквивалентно $12,8\pm0,3\times10^3/\mu\text{L}$. Через 3 дня после операции лейкоциты пришли в норму. Левосторонняя тенденция в лейкоформуле на первый день после операции наблюдалась у 15 пациентов (30,1%) в основной группе и у 34 пациентов (62,5%) в контрольной группе ($t=3,65$; $p<0,01$); на третий день после операции – у 6 пациентов (12,7%) в основной группе, у 17 пациентов (32%) в контрольной группе ($t=2,45$; $p<0,05$); однако на седьмой день после операции она была зарегистрирована у 4 пациентов (7,3%) в основной группе и у 7 пациентов (14%) в контрольной группе ($t=1,12$; $p>0,05$) (рис. 4).

В результате первичного и недеформированного заживления раны у пациентов основной группы наблюдался косметический эффект в крестцово-копчиковой области. При сравнительном исследовании эпителизации раны и темпа развития рубцовой ткани с контрольной группой лучшие результаты были получены у пациентов основной группы.

За счет достижений в процессе заживления ран ускорился темп восстановления трудоспособности и интеграции пациентов в социальную среду основной группы.

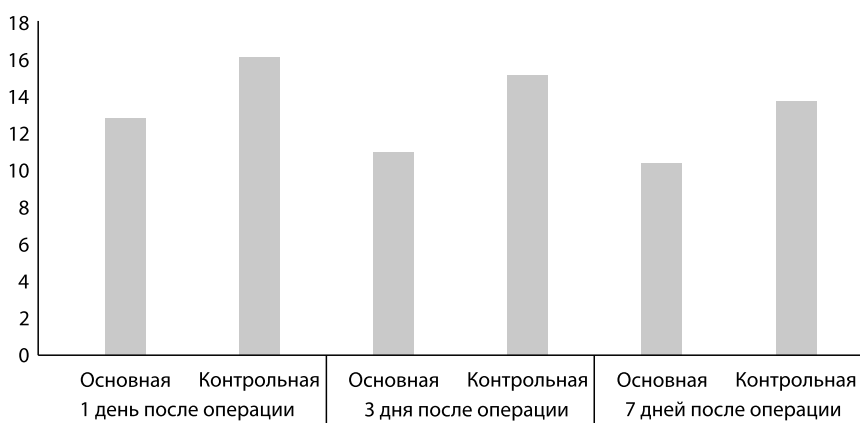


Рис. 4. Изменение количества лейкоцитов в крови в основной и контрольной группах в течение послеоперационных дней
Fig. 4. Changes in the number of leukocytes in the blood in the main and control groups during the postoperative days

По новой методике восстановление трудоспособности у прооперированных пациентов занимало в среднем $11,2 \pm 2,4$ дня. Для сравнения: восстановление работоспособности в контрольной группе заняло больше времени ($p < 0,05$).

Основные показатели качества жизни у основной группы пациентов по отношению к физическому здоровью: физическая работоспособность $85,8 \pm 3,2$; ежедневная физическая активность $83,1 \pm 2,7$; общее состояние здоровья $96,5 \pm 1,1$; боль в теле $65,8 \pm 5,1$, что статистически достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с показателями в контрольной группе. Из показателей, отражающих психологическое состояние, активность в жизни была $85,1 \pm 1,4$; социальная активность $95,2 \pm 2,1$; эмоциональное состояние $89,7 \pm 3,4$ и психическое здоровье $88,6 \pm 1,7$. Когда эти показатели также сравнивались с контрольной группой, было доказано, что психологическое состояние пациентов основной группы лучше. Лучшие результаты были получены у пациентов основной группы в ходе изучения их параметров качества жизни, отражающих как физическую, так и психологическую сторону.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пластика по Лимбергу с использованием губки, пропитанной доксициклином, оказалась эффективным методом лечения по сравнению с традиционными. Предложенный нами новый метод имел ряд преимуществ по сравнению с традиционными хирургическими процедурами. Эти преимущества могут включать уменьшение болевых ощущений после операции, оптимизацию времени пребывания в стационаре, ускорение заживления ран, косметический эффект в процессе эпителизации раны и образования рубцов, минимизацию послеоперационных осложнений, ослабление агрессивности воспаления на уровне организма и повышение качества жизни.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Parades V. de. Pilonidal sinus disease. *Journal of Visceral Surgery*. 2013;150(4):237–247.
2. Shabbir J, Chaudhary BN, Britton DC. Management of sacrococcygeal pilonidal sinus disease: a snapshot of current practice. *International Journal of Colorectal Disease*. 2011;26(12):1619–1620.
3. Luedi M M. Global gender differences in pilonidal sinus disease: a random-effects meta-analysis. *World Journal of Surgery*. 2020;44(11):3702–3709.
4. Bi S. Surgical procedures in the pilonidal sinus disease: a systematic review and network meta-analysis. *Scientific Reports*. 2020;10(1):13720.
5. Imam A. Pilonidal sinus management; bascom flap versus pilonidal pits excision: a single-center experience. *Annals of Coloproctology*. 2021;2:109–114.
6. Gips M. Minimal pilonidal surgery vs. common wide excision operations: better well-being and comparable recurrence rates. *IMAJ*. 2022;24(2):89–95.
7. Guner A. Limberg flap versus Bascom cleft lift techniques for sacrococcygeal pilonidal sinus: prospective, randomized trial. *World Journal of Surgery*. 2013;37(9):2074–2080.
8. Käser SA. Primary wound closure with a Limberg flap vs. secondary wound healing after excision of a pilonidal sinus: a multicentre randomised controlled study. *International Journal of Colorectal Disease*. 2015;30(1):97–103.
9. Sevinj B. Randomized prospective comparison of midline and off-midline closure techniques in pilonidal sinus surgery. *Surgery*. 2016;159(3):749–754.
10. Milone M. Long-term follow-up for pilonidal sinus surgery: A review of literature with metanalysis. *The Surgeon*. 2018;16(5):315–320.
11. Kallis MP, Maloney C, Lipskar AM. Management of pilonidal disease. *Current Opinion in Pediatrics*. 2018;30(3):411–416.
12. Roldón GM. Pilonidal sinus in adolescence: is there an ideal surgical approach. *Cirugia Pediatrica*. 2021;34(3):119–124.



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.1.020>



Al-Amiri R.M.¹✉, Kadhum H.S.², Ali F.M.³

¹ College of Dentistry, Basrah, Iraq

² College of Science, Basrah, Iraq

³ College of Medicine, Basrah, Iraq

Estimate the Effect of Age Pre and Post Sleeve Gastrectomy on Liver Functions

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Al-Amiri R.M. – conceptualization, methodology, investigation, resources, data curation, writing – original draft; Kadhum H.S. – supervision, conceptualization, methodology, data curation, writing – original draft; Ali F.M. – supervision, conceptualization, methodology, writing – original draft.

Informed consent: informed consent was obtained from all patients, and their identities remained anonymous during the entire study process.

The article is published in the author's edition.

Submitted: 14.09.2023

Accepted: 11.03.2024

Contacts: rawaqjasim@gmail.com

Abstract

Introduction. The obesity is markedly increasing in low-income and middle-income countries. Bariatric surgery has proven to be effective in treating obesity and its related diseases. The liver is the largest intracorporeal organ in the human body and plays a predominant role in several pivotal functions to maintain normal physiological activities.

Purpose. To demonstrate the effect of age on patients pre and post sleeve gastrectomy on liver functions.

Materials and methods. This study was conducted at Al-Basrah metabolic and Bariatric Surgery Centre, Iraq, from December 2021 to March 2022, on 52 patients with morbid obesity treated by sleeve gastrectomy. Patients were divided into three age categories and two groups according to the periods of their operation. The first group was collected before the operation, the second group was collected after six months of the operation.

Results. There is a significant reduction in BMI after 6 months in first and second categories of age, there was significant lower in ALT and ALP after 6 months in first and second categories of age. Regarding AST there is only significant reduction in the second category and there is a significant increase in INR in the first category.

Conclusion. The excess weight loss tended to increase with decreasing age, AST, ALT, ALP this enzyme levels before and after the surgery can provide insights into liver function and potential liver-related effects of the procedure and age have effect on INR level.

Keyword: sleeve gastrectomy, liver functions, bariatric surgery, middle-income countries, obesity, AST, ALT, INR

Аль-Амири Р.М.¹✉, Кадхум Х.С.², Али Ф.М.³

¹ Стоматологический колледж, Басра, Ирак

² Колледж естественных наук, Басра, Ирак

³ Медицинский колледж, Басра, Ирак

Оценка влияния возраста пациентов на показатели функции печени до и после рукавной гастрэктомии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Аль-Амири Р.М. – концепция исследования, методология, проведение исследований, привлечение ресурсов, обработка данных, написание исходного текста статьи; Кадхум Х.С. – научное руководство, концепция исследования, методология, обработка данных, написание исходного текста статьи; Али Ф.М. – научное руководство, концепция исследования, методология, написание исходного текста статьи.

Информированное согласие: от всех пациентов были получены информированные согласия, анонимность сохранялась в течение всего исследования.

Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 14.09.2023

Принята: 11.03.2024

Контакты: rawaqjasim@gmail.com

Резюме

Введение. В странах с низким и средним уровнем дохода наблюдается заметный рост числа людей с ожирением. Бариатрическая хирургия доказала свою эффективность в лечении ожирения и связанных с ним заболеваний. Печень является крупнейшим внутриполостным органом человеческого тела и играет первостепенную роль в выполнении ряда важнейших функций по поддержанию нормальной жизнедеятельности организма.

Цель. Изучение влияния возраста пациентов на функции печени до и после рукавной гастрэктомии.

Материалы и методы. Данное исследование проводилось в Центре метаболической и бариатрической хирургии Аль-Басра, Ирак, с декабря 2021 г. по март 2022 г. В исследовании участвовали 52 пациента с патологическим ожирением, которые подверглись рукавной гастрэктомии. Пациенты были разделены на три возрастные категории и две группы согласно срокам проведения операции. Первая группа была сформирована до операции, вторая – через 6 месяцев после операции.

Результаты. Отмечено достоверное снижение ИМТ через 6 месяцев в первой и второй возрастных категориях, достоверное снижение уровней АЛТ и АЛП через 6 месяцев в первой и второй возрастных категориях. Что касается АСТ, то достоверное снижение отмечено только у пациентов второй категории, а достоверное повышение МНО – у пациентов первой категории.

Заключение. Выявлена следующая закономерность: потеря избыточного веса была выше у лиц более молодого возраста. Уровни АСТ, АЛТ, АЛП до и после операции позволяют оценить функцию печени и потенциальные последствия оперативного вмешательства для ее функционирования; возраст пациента влияет на показатели МНО.

Ключевые слова: рукавная гастрэктомия, функциональные показатели печени, бариатрическая хирургия, страны со средним уровнем дохода, ожирение, АСТ, АЛТ, МНО



■ INTRODUCTION

Obesity is a condition characterized by an excessive accumulation of fat in the body [1], to the extent that it may impact one's health [2]. Obesity is a major public health issue all around the world [3]. The prevalence of obesity is also markedly increasing in low-income and middle-income countries [4]. Therefore, if these trends continue, by 2025, the global prevalence of obesity will reach 18% in men and >21% in women, with severe obesity surpassing 6% and 9%, respectively [5]. Therefore, Bariatric surgery has proven to be effective in treating obesity and its related diseases [6]. Sleeve gastrectomy, is a surgical weight-loss procedure in which the stomach is reduced to about 15% of its original size, by the surgical removal of a large portion of the stomach, following the major curve. The open edges are then attached together to leave the stomach shaped more like a tube, or a sleeve, with a banana shape [7].

The liver is the largest intracorporeal organ in the human body and plays a predominant role in several pivotal functions to maintain normal physiological activities [8]. An organ as complex as the liver can experience a range of problems including fatty liver disease, hepatitis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma [9]. It is an organ considered as the most significant organ for detoxification and protein synthesis, both of which are facilitated by a number of enzymes. Therefore, analyse liver health is represented by estimating the enzymes that released from liver cells and proteins that created by the liver and released into the blood stream [10]. The most common tests of liver function include total bilirubin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and alkaline phosphatase (ALP) [11]. Whereas, bilirubin is the break down product of haemoglobin produced within the reticuloendothelial system, emitted in unconjugated (indirect bilirubin) (BiliND) form which enters into the liver, converted to conjugated (direct bilirubin) (Bili D) forms bilirubin mono and diglucuronides by the enzyme UDP-glucuronyl transferase [12].

As AST can be rise in diseases affecting other organs, involve acute haemolytic anaemia, pancreatitis, myocardial infarction, burns, muscular skeletal diseases and acute kidney injury. Thus, ALT is more specific for liver inflammation and disease than AST. In addition to that, clearance of serum aminotransferases involves catabolism by the reticuloendothelial system, and in that assessment, is comparable to the clearance of other serum proteins. AST is consumption more rapidly than ALT, and the major site of clearance is the hepatic sinusoidal cell [13]. At the same time, alkaline phosphatase is important enzyme in the subject, which represents a group of isoenzymes created by liver, kidneys, bones, placenta and small intestine [14]. The serum Alkaline phosphatase (ALP) level signifies the total quantities of isoenzymes that are released from the specialized tissues into the blood stream and its major function is thought facilitate transport across cell membranes and assistance in metabolism [15]. Prothrombin time (PT/INR) whereas the PT is a measure of the integrity of the extrinsic and final common pathways of the procoagulant cascade. The PT represents the time, in seconds, for patient plasma to clot after the addition of calcium and an activator of the extrinsic pathway (thromboplastin). Thus, deficiencies or inhibitors of clotting factors within the extrinsic and final common pathways result in prolongation of the PT and the INR is a mathematical conversion of a patient's PT that accounts for the sensitivity of the thromboplastin used in a given laboratory by factoring in the international sensitivity index (ISI) value supplied by its manufacturer [16].

The two laboratory tests are used to evaluate coagulation disorders where the PT test measures the time it takes for blood to clot in response to prothrombin, a clotting factor, activation, and the PTT test measures the time it takes for blood to clot in response to clotting factor activation [17].

The International Normalised Ratio (INR) is calculated as follows: $INR = \frac{\text{patient PT}}{MNPT}$ ISI, in which MNPT is the geometric mean of the PT of at least 20 healthy subjects of both sexes tested at the performing laboratory. Since its introduction, INR has reduced the interlaboratory variations in PT results [18]. A number of researchers including Meyer et al., and Donaldson et al. they suggested that liver enzymes abnormalities have relationship with obesity, hormone therapy or autoimmunity [19, 20].

Some studies show that bariatric surgery causes the changes in intestinal anatomy and metabolism may precipitate severe hepatic complications under certain circumstances [21].

Liver-related complications or adverse outcomes following BS suggest that we should pay attention to the evaluation of liver status after surgery [22, 23]. Bariatric surgery (BS) can improve the adverse metabolic status and hepatocellular pathological status of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) [24, 25]. Several clinical studies have shown that bariatric surgery has an important positive impact on the liver, with improvements of liver enzymes and liver histology [26, 27].

Patient's age is a crucial determinant for many medical interventions, including the results of Bariatric surgery. Differences in energy requirements, psychological condition as well as physiopathological and behavioral hypothesis may explain the association between age and weight loss after bariatric treatment. No upper age limit for bariatric surgery was recommended by the consensus panel. At the time of publication, it was felt that insufficient data was available to make a recommendation for or against surgery in the adolescent population. However, multiple studies have now shown bariatric surgery to be safe in both extremes of age [28]. The results of sleeve gastrectomy may differ depending on patient's age, a few reported studies suggest that younger patients may achieve more satisfactory weight loss results. However, these studies were carried out for a shorter followup, and as it is known, long-term observation is crucial to analyse the effects of BS [29].

■ PURPOSE OF THE STUDY

To demonstrate the effect of age on patients pre and post sleeve gastrectomy on liver functions.

■ MATERIALS AND METHODS

Study Population

This is a prospective study will be carried out on 52 patients with morbid obesity by sleeve gastrectomy, with age about 18–59 years for about 10-months duration at Al-Basra metabolic and Bariatric Surgery Center Iraq, the southern part of Iraq. All patient will be subjected to questioner including: age, sex, marital state BMI, chronic disease, drugs history. Blood sample will be drawn at preoperative time, and sex months after surgery, for LFT, PT, PTT, INR.

Required data that were collected by the researcher depend on a direct interview with patients before the operation and being admitted to the study, using the questionnaire, which includes data on items such as age, sex, height, weight and geographical area.

Exclusion criteria are diabetes, cardiomyopathy, chronic liver disease, liver cirrhosis and chronic hepatitis (hepatitis B and hepatitis C), also drugs that cause abnormal liver enzymes or prolong PT and INR like statin or warfarin and alcoholic drinker.

Patient's weight was measured while they were standing without shoes using the same scale for all patients (Detecto, model 339, physician scale with height rod eye level, max. 180 kg ± 0.1 kg, Philippine).

Study Design

Patients were divided into three age groups and two groups according to the periods of their operation. The first group was collected before the operation, the second group was collected after six months of the operation. BMI was calculated as Body Mass Index = Weight (kg) / height (m2).

Blood samples

A total (3.5 ml) of blood will draw from the patient preoperational and post operation and subdivided to (2 ml) of whole blood for PT (prothrombin time) and INR (international normalized ratio), and (1.5 ml) serum for liver function teste (LFT) include:

- a. Total serum bilirubin both direct and indirect.
- b. Liver enzymes (ALT alanine transaminase and AST aspartate aminotransferase).
- c. Alkaline phosphatase.

■ **RESULTS**

As shown in table (1) there is significant reduction in BMI after 6 months in first and second categories of age, although there is reduction in BMI in the third category but it is statistically not significant.

Table 2 shown no significant in bilirubin after six months in all categories of age.

In Table (3) we found that there was significant reduction in ALT and ALP after 6 months in first and second categories of age, although there is reduction in ALT and ALP in the third category but it is statistically not significant. Regarding AST there is only significant reduction in the second category.

Table (4) shown only significant increase in INR in the first category, while not significantly increase in the second and third categories and there are no significant changes in the other parameters.

Table 1
Comparison between (G1) and (G3) according to the Age, regarding the BMI

Variables	Age Groups					
	15–30 years		31–45 years		46–60 years	
	Mean±SD	Median (Min.–Max.)	Mean±SD	Median (Min.–Max.)	Mean±SD	Median (Min.–Max.)
BMI before	44.5411±5.94901	44.0800 (35.43–55.16)	46.9378±11.15499	43.2500 (37.66–79.04)	44.4444±8.54185	44.0600 (31.48–58.94)
BMI after six months	32.2711±6.21078	31.1400 (22.53–45.17)	33.5360±5.56526	33.2600 (24.49–42.15)	31.5600±3.74276	33.0300 (26.57–35.94)
P-value	0.001		0.0001		0.08	

Table 2
Comparison between (G1) and (G3) according to the Age, regarding the TSB, Bili D, and Bili IND

Variables	Age Groups					
	15–30 years		31–45 years		46–60 years	
	Mean±SD	Median (Min.–Max.)	Mean±SD	Median (Min.–Max.)	Mean±SD	Median (Min.–Max.)
TSB before	0.8326±0.35258	0.7200 (0.50–2.10)	0.8343±0.41630	0.7000 (0.28–22.2)	0.7456±0.24419	0.7200 (0.45–1.28)
TSB after six months	0.7239±0.37234	0.6400 (0.35–1.81)	0.7515±0.31035	0.6600 (0.38–1.67)	0.7080±0.302	0.6500 (0.36–1.20)
P-value	0.327		0.455		0.893	
Bili D before	0.2826±0.16776	0.2400 (0.10–0.60)	0.2913±0.16821	0.2700 (0.10–0.68)	0.2256±0.18467	0.1700 (0.05–0.65)
Bili D after six months	0.2839±0.20371	0.1800 (0.11–0.90)	0.2525±0.12443	0.2250 (0.11–0.62)	0.3200±0.23622	0.2000 (0.14–0.70)
P-value	0.925		0.349		0.715	
Bili IND before	0.5495±0.37064	0.5200 (0.17–0.199)	0.5430±0.37986	0.4800 (0.12–1.94)	0.5167±0.08078	0.5400 (0.40–0.64)
Bili IND after six months	0.4389±0.27101	0.4000 (0.18–1.31)	2.2820±7.93970	0.5050 (0.18–36.00)	0.3880±0.16634	0.5000 (0.16–0.51)
P-value	0.240		0.970		0.138	

Table 3
Comparison between (G1) and (G3) according to the Age, regarding the AST, ALT, and ALP

Variables	Age Groups					
	15–30 years		31–45 years		46–60 years	
	Mean±SD	Median (Min.–Max.)	Mean±SD	Median (Min.–Max.)	Mean±SD	Median (Min.–Max.)
AST before	29.00±8.869	28.00 (17–51)	38.43±42.442	31.00 (15–229)	26.67±8.031	28.00 (14–37)
AST after six months	23.72±9.815	22.00 (14–42)	22.90±7.181	21.50 (11–38)	28.20±7.225	30.00 (18–36)
P-value	0.150		0.012		0.343	
ALT before	35.00±16.826	28.00 (16–85)	41.13±43.686	36.00 (12–236)	28.44±10.442	30.00 (13–39)
ALT after six months	19.50±8.920	18.00 (11–44)	18.55±4.419	18.50 (10–29)	22.40±9.370	19.00 (12–35)
P-value	0.002		0.000		0.416	
ALP before	200.74±48.415	202.00 (109–301)	198.43±58.920	194.00 (100–337)	211.22±37.745	229.00 (146–262)
ALP after six months	114.61±64.392	79.00 (60–240)	130.75±57.117	115.50 (63–250)	160.80±58.410	194.00 (68–205)
P-value	0.003		0.0001		0.500	

Table 4
Comparison between (G1) and (G3) according to the Age, regarding the PT, PTT, and INR

Variables	Age Groups					
	15–30 years		31–45 years		46–60 years	
	Mean±SD	Median (Min.–Max.)	Mean±SD	Median (Min.–Max.)	Mean±SD	Median (Min.–Max.)
PT before	14.1474±3.81858	13.4000 (11.70–29.30)	14.5352±4.84620	13.4000 (8.11–29.70)	13.6333±1.02225	13.7000 (12.00–15.20)
PT after six months	14.9856±5.80677	14.3500 (2.14–34.70)	15.4900±4.18480	14.6500 (12.10–32.10)	14.5800±2.59557	14.1000 (12.30–18.80)
P-value	0.113		0.079		0.686	
PTT before	32.5842±7.11144	31.4000 (24.90–58.00)	33.6130±9.18563	33.6130 (23.20–68.80)	33.8478±4.54833	32.7000 (28.00–41.10)
PTT after six months	32.7278±5.77365	31.8500 (26.30–52.40)	32.8600±5.10649	30.6000 (26.90–48.60)	30.4000±2.73313	31.3000 (25.60–32.10)
P-value	0.777		0.881		0.225	
INR before	1.2226±0.34297	1.1600 (0.90–2.55)	1.2822±0.43453	1.1500 (0.96–2.68)	1.1844±0.08777	1.1900 (1.04–1.33)
INR after six months	1.3944±0.45358	1.2650 (1.15–3.16)	1.3765±.38617	1.2800 (1.08–2.91)	1.2700±.35010	1.2300 (0.36–1.20)
P-value	0.006		0.073		0.686	

■ DISCUSSION

In this study when compare between the level BMI according to the age, the present study found that there is significant difference ($P=0.001$, $P=0.001$) between patients before and after 6 months of surgery through the first and second age categories and that is in agreement with [30] who said that younger age is associated with better weight loss. In our study there is reduction in the body weight in third category but not statistically significant. It may be due to the fact that elderly patients exercised less and had more comorbidities. The excess weight loss tended to increase with decreasing age, probably resulting from stricter adherence of younger patients to exercise programs and diet changes advised by dietitians. Other reasons that older patients with higher BMI are unable to get as close to a BMI 24.9 could include excess this agreement with [31, 32].

So, when compare the level of AST according to the age, we found that there is a statistically significant lower in patients second category of age ($P=0.012$) and not statistically significant lower in patients first and third categories of age between patients before and after 6 months of surgery.

This disagreement with [33]. Changes in this enzyme levels before and after the surgery can provide insights into liver function and potential liver-related effects of the procedure.

AST is a liver enzyme that plays a vital role in various metabolic processes, including protein metabolism. SG which involves the removal of a significant portion of the stomach, leading to changes in gastrointestinal anatomy and metabolic processes, therefore comparing AST values between different age groups before and after sleeve gastrectomy can help researchers and healthcare professionals understand how age influences liver function and the impact of the surgery on different age categories. This needs further studies and research.

Moreover, the current study showed that there is a significant reduction in first and second age categories in ALT level ($P=0.002$, 0.000) respectively. Similar results were

reported previous study Venâncio F.A. et al. whose said that serum liver enzymes such as AST and ALT are biomarkers of liver function and injury. An increase in the serum levels of these enzymes is associated with hepatocyte injury and inflammation [34]. The increase of serum liver transaminases observed in RYGB operation, suggests worsening of hepatic function in these patients. Although most studies have reported beneficial effects of BS on liver function, including a reversal of pathological liver changes [35] some studies found an increased risk of progressive liver dysfunction and worsening of inflammation and fibrosis following RYGB [35, 36]. This fact might be partially attributed to the malabsorption that occurs after RYGB [37], and in SG there is no malabsorption. On the other hand, the significant decrease of serum liver transaminases observed in the SG group is consistent with previous reports [38].

Moreover, the current study showed that there is a significant reduction in first and second age categories in ALP level ($P=0.003$, 0.000) respectively.

This is supported by the fact that a significantly lower level of serum Parathyroid hormone after SG, ALP which is the marker of bone resorption is decreased [39].

In this study when compare between the level INR according to the age, we found that there is significant difference ($P=0.006$) between patients before and after 6 months of surgery through the first age category only, and that is similarly with [40] whose said that age have effect on INR level. This is might be due to the metabolic alterations can influence the coagulation cascade and clotting factors, leading to changes in INR [41], because the metabolism slows with age due to loss of muscle tissue, but also due to hormonal and neurological changes.

The prevalence of obesity is dramatically rising at present, making it a public health issue [42]. The liver is one of the largest lymphoid organs in the human body. A primary line of defence, it modulates the inflammatory response in autoimmune diseases [43, 44].

■ CONCLUSION

The excess weight loss tended to increase with decreasing age. AST, ALT, ALP this enzyme levels before and after the surgery can provide insights into liver function and potential liver-related effects of the procedure and age have effect on INR level.

■ REFERENCES

1. Lustig R.H., Collier D., Kassotis C., Roepeke T.A., Kim M.J., Blanc E., Barouki R., Bansal A., Cave M.C., Chatterjee S., Choudhury M., Gilbertson M., Lagadic-Gossman D., Howard S., Lind L., Tomlinson C.R., Vondracek J., Heindel J.J. Obesity I: Overview and molecular and biochemical mechanisms. *Biochem Pharmacol.* 2022;199:115012. doi: 10.1016/j.bcp.2022.115012
2. Deurenberg P, Yap M. The assessment of obesity: methods for measuring body fat and global prevalence of obesity. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 1999;13(1):1–11. doi: 10.1053/beem.1999.0003
3. Djalalinia S., Saeedi Moghaddam S., Sheidaei A., Rezaei N., Naghibi Irvani S.S., Modirian M., Zokaei H., Yoosefi M., Gohari K., Kousha A., Abdi Z., Naderimagham S., Soroush A.R., Larijani B., Farzadfar F. Patterns of Obesity and Overweight in the Iranian Population: Findings of STEPs 2016. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:42. doi: 10.3389/fendo.2020.00042
4. Templin T., Cravo Oliveira Hashiguchi T., Thomson B., Dieleman J., Bendavid E. The overweight and obesity transition from the wealthy to the poor in low- and middle-income countries: A survey of household data from 103 countries. *PLoS Med.* 2019;16(11):e1002968. doi: 10.1371/journal.pmed.1002968
5. Valenzuela P.L., Carrera-Bastos P., Castillo-García A., Lieberman D.E., Santos-Lozano A., Lucia A. Obesity and the risk of cardiometabolic diseases. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(7):475–494. doi: 10.1038/s41569-023-00847-5
6. Hakim M., Alwan M., Nakhle M., Khazen G., Al-Hajj G., Chemaly R. Is concomitant cholecystectomy at the time of bariatric surgery justified? A retrospective study. *Surgery Open Digestive Advance.* 2023;9:100082.
7. Kang J.H., Le Q.A. Effectiveness of bariatric surgical procedures: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(46):e8632. doi: 10.1097/MD.00000000000008632
8. Deng J., Wei W., Chen Z., Lin B., Zhao W., Luo Y., Zhang X. Engineered Liver-on-a-Chip Platform to Mimic Liver Functions and Its Biomedical Applications: A Review. *Micromachines (Basel).* 2019;10(10):676. doi: 10.3390/mi10100676
9. Al Danaf L., Hussein Kamareddine M., Fayad E., Hussain A., Farhat S. Correlation between Fibroscan and laboratory tests in non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis patients for assessing liver fibrosis. *World J Hepatol.* 2022;14(4):744–753. doi: 10.4254/wjh.v14.i4.744



10. Kasarala G, Tillmann H.L. Standard liver tests. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2016;8(1):13–18. doi: 10.1002/cld.562
11. Maan W, Warsi Q.A., Rashed A., Karjoo M. Unexplained high activity of aspartate aminotransferase in an asymptomatic pediatric patient. *International Journal of Pediatrics*. 2017;5(10):5805–5808.
12. Panteghini M.B.R., Van Solinge W.W. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 5th ed. Elsevier Health Sciences, 2006.
13. Lord R., Fahie-Wilson M., Suri S. A paediatric case of macro aspartate aminotransferase. *Ann Clin Biochem*. 2008;45(Pt 3):323–4. doi: 10.1258/acb.2007.007094
14. Yulia A., Wijesiriwardana A. Extremely high isolated maternal alkaline phosphatase serum concentration-2 case reports. *Int J Pregn & Chi Birth*. 2017;2(4):111–113.
15. Singh I., Noel G., Barker J.M., Chatfield K.C., Furniss A., Khanna A.D., Nokoff N.J., Patel S., Pyle L., Nahata L., Cole F.S., Ikomi C., Bamba V., Fechner P.Y., Davis S.M. Hepatic abnormalities in youth with Turner syndrome. *Liver Int*. 2022;42(10):2237–2246. doi: 10.1111/liv.15358
16. Mohammed A.K., Mokif T.A., Hadwan M.H. The effect of Morbid Obesity on the Liver Function Enzymes. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2019;12(5):2241–2244.
17. Altoub S.A., Alenazi A.A., Bukhari T., Abdo S., Alenzi F.Q. PT and PTT: Are They Significant Indicators of Poor Prognosis in Severe Renal Failure Patients? *Acta Biomed*. 2023;94(2):e2023118.
18. Kamal A.H., Tefferi A., Pruthi R.K. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(7):864–73. doi: 10.4065/82.7.864
19. Donaldson M.D., Gault E.J., Tan K.W., Dunger D.B. Optimising management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer. *Arch Dis Child*. 2006;91(6):513–20. doi: 10.1136/adc.2003.035907
20. Meyer R.E., Thompson S.J., Addy C.L., Garrison C.Z., Best R.G. Maternal serum placental alkaline phosphatase level and risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(1):181–6. doi: 10.1016/0002-9378(95)90187-6
21. Moolenaar L.R., de Waard N.E., Heger M., de Haan L.R., Sloommaekers C.P.J., Nijboer W.N., Tushuizen M.E., van Golen R.F. Liver Injury and Acute Liver Failure After Bariatric Surgery: An Overview of Potential Injury Mechanisms. *J Clin Gastroenterol*. 2022;56(4):311–323. doi: 10.1097/MCG.0000000000001662
22. Grimm I.S., Schindler W., Haluszka O. Steatohepatitis and fatal hepatic failure after biliopancreatic diversion. *Am J Gastroenterol*. 1992;87(6):775–9.
23. Kirkpatrick V., Moon R.C., Teixeira A.F., Jawad M.A. Cirrhosis following single anastomosis duodeno-ileal switch: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2018;45:130–132. doi: 10.1016/j.ijscr.2018.03.021
24. Fakhry T.K., Mhaskar R., Schwitala T., Muradova E., Gonzalo J.P., Murr M.M. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(3):502–511. doi: 10.1016/j.soard.2018.12.002
25. Luo R.B., Suzuki T., Hooker J.C., Covarrubias Y., Schlein A., Liu S., Schwimmer J.B., Reeder S.B., Funk L.M., Greenberg J.A., Campos G.M., Sandler B.J., Horgan S., Sirlin C.B., Jacobsen G.R. How bariatric surgery affects liver volume and fat density in NAFLD patients. *Surg Endosc*. 2018;32(4):1675–1682. doi: 10.1007/s00464-017-5846-9
26. Bower G., Toma T., Harling L., Jiao L.R., Efthimiou E., Darzi A., Athanasios T., Ashrafian H. Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review of Liver Biochemistry and Histology. *Obes Surg*. 2015;25(12):2280–9. doi: 10.1007/s11695-015-1691-x
27. Lassailly G., Caiazzo R., Buob D., Pigeyre M., Verkint H., Labreuche J., Raverdy V., Leteurtre E., Dharancy S., Louvet A., Romon M., Duhamel A., Pattou F., Mathurin P. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. 2015;149:379–388; quiz e15–16.
28. Nguyen N.T., Brethauer S.A., Morton J.M., Ponce J., Rosenthal R.J. (Eds.). *The ASMBS textbook of bariatric surgery Cham: Springer International Publishing*. 2020:3–356.
29. Woźniewska P., Diemiszczczyk I., Groth D., Szczecińska B., Choromańska B., Blachnio-Zabielska A., Krętkowski A., Hady H.R. The influence of patient's age on metabolic and bariatric results of laparoscopic sleeve gastrectomy in 2-year observation. *BMC Surg*. 2020;20(1):323. doi: 10.1186/s12893-020-00989-0
30. Chang W.W., Hawkins D.N., Brockmeyer J.N., Faler B.J., Hoppe S.W., Prasad B.M. Factors influencing long-term weight loss after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(3):456–461. doi: 10.1016/j.soard.2018.12.033
31. Sisik A., Basak F. Presurgical Predictive Factors of Excess Weight Loss After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2020;30(8):2905–2912. doi: 10.1007/s11695-020-04624-y
32. Ockell J., Elander A., Staalesen T., Olsén M.F. Evaluation of excess skin in Swedish adults 18–59 years of age. *J Plast Surg Hand Surg*. 2017;51(2):99–104. doi: 10.1080/2000656X.2016.1187157
33. Stanford F.C., Mushannan T., Cortez P., Campoverde Reyes K.J., Lee H., Gee D.W., Pratt J.S., Boepple P.A., Bredella M.A., Misra M., Singhal V. Comparison of Short and Long-Term Outcomes of Metabolic and Bariatric Surgery in Adolescents and Adults. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:157. doi: 10.3389/fendo.2020.00157
34. Venâncio F.A., Almeida L.A., Zovico P.V., Barauna V.G., Miguel G.P.S., Pedrosa R.G., Haraguchi F.K. Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy Differently Affect Oxidative Damage Markers and their Correlations with Body Parameters. *Obes Surg*. 2021;31(4):1680–1687. doi: 10.1007/s11695-020-05179-8
35. Lee Y., Doumouras A.G., Yu J., Brar K., Banfield L., Gmora S., Anvari M., Hong D. Complete Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(6):1040–1060.e11. doi: 10.1016/j.cgh.2018.10.017
36. Laursen T.L., Hagemann C.A., Wei C., Kazanov K., Thomsen K.L., Knop F.K., Grønbaek H. Bariatric surgery in patients with non-alcoholic fatty liver disease – from pathophysiology to clinical effects. *World J Hepatol*. 2019;11(2):138–149. doi: 10.4254/wjh.v11.i2.138
37. Goh G.B., Schauer P.R., McCullough A.J. Considerations for bariatric surgery in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(28):3112–3119. doi: 10.3748/wjg.v24.i28.3112
38. Billeter A.T., Senft J., Gotthardt D., Knefel P., Nickel F., Schulte T., Fischer L., Nawroth P.P., Büchler M.W., Müller-Stich B.P. Combined Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: Sleeve Gastrectomy or Gastric Bypass? a Controlled Matched Pair Study of 34 Patients. *Obes Surg*. 2016;26(8):1867–74. doi: 10.1007/s11695-015-2006-y
39. Jaruvongvanich V., Vantanasiri K., Upala S., Ungprasert P. Changes in bone mineral density and bone metabolism after sleeve gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(8):1252–1260. doi: 10.1016/j.soard.2019.06.006
40. Sultana A., Hussain F., Asif R., Bhutto A. To Determine the Effect of Prothrombin Time (PT), Activated Partial Thromboplastin Time (APTT), and International Normalized Ratio (INR) Levels on Gender and Age. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*. 2023;17(01):729–729.
41. Grover S.P., Mackman N. Tissue factor: an essential mediator of hemostasis and trigger of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38:709–725.
42. Latif F.J.A., Al Sawafi A.G., & Ali D.S. The Relation of Biomarkers in Serum Non-Alcohol Fatty Liver Disease with Diabetes Mellitus Type 2 and NAFLD Obese among Adults in Basrah Governorate. *Biomedicine and Chemical Sciences*. 2023;2(1):16–22.
43. Adlan M.M. & Kata F.S. Estimation of some functional testing of Liver, kidney and some of lipid profiles of women suffering from rheumatoid arthritis. *Journal of Basrah Researches (Sciences)*. 2021;47(1):1–8.
44. Al-Hayder M.N., Al-Mayyahi R.S. & Abdul-Razak A.S. Effects of sun flower oils and beef tallow on serum parameters and liver histopathology in experimental rats. *Obesity Medicine*. 2020;18:100232. <https://doi.org/10.1016/j.jobmed.2020.100232>



Mammadov N.

Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Baku, Azerbaijan

The Effect of the Excision of Compressive Osteophytes and Muscle Contractures at Total Hip Arthroplasty Surgery Due to Dysplastic Coxarthrosis on Joint Range of Motion, Clinical Functional Indicators, and Providing Soft Tissue Balance

Conflict of interest: nothing to declare.

Funding: the study was carried out without a sponsor.

The article is published in the author's edition.

Submitted: 27.11.2023

Accepted: 11.03.2024

Contacts: adrust@mail.ru

Abstract

Introduction. Along with dysplastic coxarthrosis of the hip joint, compression of soft tissues by osteophytes and abductor muscle weakness that is difficult to diagnose clinically and radiologically, muscle-tendon contractures due to surgical operations, bone deformations, length difference in the lower limbs and bone protrusions that hinder joint movement, osteophytes adversely affect the results of surgery. In these cases, great importance is attached to corrective procedures – excision of osteophytes that cause bone compression, restoration of abductor muscle strength, the balance of the joint center and balance of soft tissue in muscle contractures.

Purpose. Study the effect of excision of compressive osteophytes and elimination of muscle contractures during total hip arthroplasty for dysplastic coxarthrosis on range of motion of the joint, clinical functional indicators and providing of soft tissue balance.

Materials and methods. Bone compression during 92 surgeries in the hip joint of 135 patients (125 women) with mean age of 50.9 ± 0.9 at the Arthroplasty and Arthroscopy Department of the Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan between 2017–2019 soft tissue balance was ensured by surgical removal of bone compression and the results of these surgeries were studied. The range of motion of the hip joint was evaluated using the Merle d'Aubigne Postel method, clinical complaints were evaluated using the WOMAC osteoarthritis index, and the functional level of the joint was measured using the Harris Hip Scale. In group I (control group, 43 patients) total hip arthroplasty was performed, and in group II (92 patients), tenotomy and excision of osteophytes were also performed to ensure soft tissue balance.

Results. According to the method of Merle d'Aubigne Postel, before surgery, the range of motion of the joint in group I was 10 ± 0.3 , and in group II was 9.4 ± 0.2 , and after surgery, it was 16.4 ± 0.2 and 16.3 ± 0.2 respectively; The levels of clinical complaints before surgery were 63.1 ± 1.7 in group I, 62.7 ± 1.4 in group II, 6.54 ± 1.2 and 11.1 ± 1.4 after surgery according to WOMAC, respectively. According to the Harris functional scale, before the surgery,



the functional index of the joint in group I was 44.5 ± 2.0 , and in group II it was 42.1 ± 1.5 . After the surgery, it was 85.3 ± 1.3 and 82.7 ± 1.0 , respectively.

Conclusion. Removal of osteophytes, bony protrusions, muscle contractures in the joint and around the joint along with total hip joint replacement surgery due to hip joint disease helps to the reduction or disappearance of patients' clinical complaints in a short period, increase the range of motion and functionality of the joint, medical and social rehabilitation, including the shortening of labor activity periods.

Keywords: dysplastic coxarthrosis, total arthroplasty, soft tissue balance, bone compression, joint range of motion

Мамедов Н.Я.

Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии,
Баку, Азербайджан

Влияние иссечения компрессирующих остеофитов и устранения мышечных контрактур на объем движений сустава, клиничко-функциональные показатели и обеспечение баланса мягких тканей при тотальной пластике тазобедренного сустава у пациентов с диспластическим коксартрозом

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 27.11.2023

Принята: 11.03.2024

Контакты: adrust@mail.ru

Резюме

Введение. Наряду с диспластическим коксартрозом (ДКА) тазобедренного сустава, сдавлением мягких тканей остеофитами и слабостью отводящих мышц, трудно диагностируемой клинически и рентгенологически, нередко наблюдаются мышечно-сухожильные контрактуры вследствие перенесенных хирургических операций, деформации костей, разница в длине нижних конечностей, костные выступы, затрудняющие движение сустава, которые отрицательно влияют на результаты хирургического вмешательства. В этих случаях акцент делается на корригирующие мероприятия – иссечение остеофитов, вызывающих компрессию кости, восстановление силы отводящих мышц, обеспечение баланса суставного центра и мягких тканей.

Цель. Изучение влияния иссечения компрессирующих остеофитов и устранения мышечных контрактур при тотальной пластике тазобедренного сустава по поводу ДКА на объем движений сустава, клиничко-функциональные показатели и обеспечение баланса мягких тканей.

Материалы и методы. В отделении артропластики и артроскопии НИИТО Минздрава Азербайджанской Республики в 2017–2019 гг. при тотальной пластике тазобедренного сустава у 135 пациентов (125 женщин) с ДКА в среднем возрасте $50,9 \pm 0,9$ года в 92 случаях хирургически устранены компрессия кости и мышечные контрактуры, чем обеспечен баланс мягких тканей. Объем движений тазобедренного сустава до и после операции оценивали по методу Merle d'Aubigne Postel, клинические жалобы оценивали по индексу остеоартрита WOMAC, функциональное состояние сустава измеряли по тазобедренной шкале Harris. В I группе (контрольная группа, 43 пациента) выполнена тотальная пластика тазобедренного сустава, во II (92 пациента) – дополнительно тенотомия и иссечение остеофитов для обеспечения баланса мягких тканей.

Результаты. Объем движений в суставе до операции по методике Merle d'Aubigne Postel в I группе составлял $10 \pm 0,3$, во II – $9,4 \pm 0,2$, а после операции – $16,4 \pm 0,2$ и $16,3 \pm 0,2$ балла соответственно; уровень клинических жалоб до операции составил $63,1 \pm 1,7$ в I группе, $62,7 \pm 1,4$ во II группе по WOMAC, $6,54 \pm 1,2$ и $11,1 \pm 1,4$ балла после операции соответственно. Функциональный индекс сустава по шкале Harris в I группе составил $44,5 \pm 2,0$, а во II – $42,1 \pm 1,5$, после операции – соответственно $85,3 \pm 1,3$ и $82,7 \pm 1,0$ балла.

Заключение. Наряду с тотальной пластикой тазобедренного сустава по поводу ДКА, удаление компрессирующих остеофитов, дополнительных костных выступов в суставе и околосуставной зоне и устранение мышечных контрактур приводят к значительному уменьшению или исчезновению клинических жалоб у пациентов в короткие сроки, увеличению объема движений и функциональности сустава, снижению сроков медико-социальной реабилитации и восстановлению трудовой деятельности.

Ключевые слова: диспластический коксартроз, тотальная артропластика, баланс мягких тканей, компрессия костей, объем движений сустава

■ INTRODUCTION

At orthopedic surgery, total hip arthroplasty (THA) is one of the most successful reconstructive surgical operations [1]. So, in the literature about desirable results after this surgery is widely distributed [2, 3]. Adverse clinical outcomes also observed in patients with severe co-morbidities [4], as well as incorrect positioning of the prosthesis, loosening of the implant or wound infection are the main causes of unsuccessful results [5]. On the other hand, in patients with the problem of compression of soft tissues with osteophytes which is difficult to diagnose abductor muscle weakness, muscle-tendon contractures related to surgical operations, bone deformations, length difference in the lower limbs, and bone protrusions and osteophytes that hinder the movement of the joint negatively affect the results of the surgery [6–9]. In these cases, great importance is attached to corrective procedures – excision of osteophytes that cause bone compression, restoration of abductor muscle strength, the balance of the joint center and provision of soft tissue balance in contracture muscles [10, 11].



The ideas of Sir John Charnley, who first proposed and published the term "soft tissue balance", were later adopted by Dorr L.D. who investigated in detail under the term "joint balance" [12]. The increase in the range of motion of the joint and the elimination of compressive factors lead to ensuring stability and increasing the strength of the joint and the limb in general [13]. Therefore, correct restoration of soft tissue balance and removal of osteophytes that interfere with stability and cause compression are key components of surgery. These elements of the surgical operation increase the range of motion of the joint, significantly reduce groin and knee pain, shorten the length difference of the limbs, increase functionality and stability with the increase of offsets.

■ PURPOSE OF THE STUDY

Study of the effect of excision of compressive osteophytes and elimination of muscle contractures during total hip arthroplasty for dysplastic coxarthrosis on range of motion of the joint, clinical functional indicators and providing soft tissue balance.

■ MATERIALS AND METHODS

Between 2017–2019, at the Arthroplasty and Arthroscopy Department of the Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan 92 surgeries at the hip joints of 135 patients (125 women) with dysplastic coxarthrosis at mean age of $50,9 \pm 0,9$ were performed at which tissue balance was ensured by removing the compression surgically and the results of the operations were studied. Candidates with articular bone components (osteophytes) were chosen from patients with flexor, adductor, and external rotation contractures before THA surgery, with indications for maintaining balance. Failure to achieve full knee extension at hip joint extension position has been associated with flexor muscles, abduction below 20° , and adduction and flexion below $90\text{--}100^\circ$ with bone compression factor. The patient's gait, the length difference of the lower limbs were studied, and the state of joint muscle contractures was evaluated. For this purpose, the range of motion of the joint was evaluated by the Merle d'Aubigne Postel method, clinical complaints by the WOMAC OAI, and the functional level of the joint by the Harris hip scale [14–16].

The contracted joint capsule and osteophytes were removed by 2 main surgical techniques and soft tissue balance was ensured: in group I (control group, 43 patients), hardened and shortened tendons, especially in the absence of osteophytes, were treated with standard THA, and in group II (92 patients) soft tissue tenotomy and osteophyte excision operations were performed to ensure the balance.

In joints with soft tissue contractures, extra bone(s) formed, low scale indicators of the range of motion of the joint, especially its flexion and abduction movements, were determined before surgery. After the surgery, the differences in the range of motion between the groups disappeared. However, the effect of surgical procedures on the range of motion and functional indicators of the joint in the early period after the surgeries of soft tissue balance, excision of bone components causing compression was not statistically significant. Although extensive bone resection and removal of contractures to ensure balance during surgery resulted in no reduction of clinical complaints in the early period, clinical complaints disappeared statistically significantly during the follow-up examination after 6 months.

Surgical Technique

The length difference of the lower limbs was determined according to clinical standards by measuring the length difference of the kneecaps in the patient lying on the lateral side. According to the surgical protocol, the surgery began with the removal of the joint capsule and the removal of the femoral head from the acetabulum. Opening of the femoral canal and reduction of increased anteversion were achieved after acetabular reaming and placement of the acetabular prosthetic component. After placing the femoral component, the dimensions of the joint head were specified and the tension of the abductor muscles was determined, and the implantation operation was completed by inserting a synthetic joint head of the appropriate size.

In cases where it is impossible to fully open the hip-pelvic joint, tenotomy of m. iliopsoas was performed in the region of the iliopsoas connecting to the lesser trochanter. Subsequently, bony osteophytes around the anterior inferior iliac crest preventing the femur from flexing below 90° were removed. In full extension and external rotation, when the distance between the lesser trochanter and the pelvis is shorter than a finger width, increasing the offset with the femoral head is performed. As a result, in internal rotation, the neck of the femur moves away from the pelvis to the distance of one finger and 90° bending is ensured. At the end of the surgery, Shuck and Dropkick tests were performed to study the soft tissue balance, and the length of the limbs was measured [17].

Clinical Rating Scales

The range of motion of the hip joint was measured by the Merle d'Aubigne Postel method. In modern orthopedics, the 3-parameter measurement method is widely used for the clinical assessment of joint range of motion for the purpose of determining pain, walking and disability indicators. The highest index of the range of motion of the joint was evaluated with 18 points according to this method.

The Harris Hip Scale was used to compare the function of the joint before and after the THA surgery, and the results of the surgery comparatively [14]. 4 parameters were measured on this scale: pain, function, deformation and range of motion of the joint. In the assessment standard, the highest score (the best possible result) was calculated as 100 points.

The VAS scale was used to assess the localization and intensity (severity) of pain before and after surgery [17]. It is characterized by indicators ranging from 0 to 10 (0 – no pain, 10 – maximum intensity (severe) pain). At the same time, the severity of pain was evaluated in 5 ranges from the absence of pain to the unbearable pain.

The WOMAC OAI was used to assess clinical complaints before and after surgery [3]. It is characterized by indicators ranging from 0 to 100 (0 – no clinical complaints, 100 – extremely severe clinical complaints). For the assessment of clinical complaints, indicators such as pain, joint stiffness and functionality were evaluated.

Statistical Calculations and Analysis

Quantitative data obtained in patients before and after surgery were calculated and analyzed with statistical software (SPSS statistical package version 25.0) and expressed as mean ± standard deviation (SD). The Bonferroni correction test was used for the analysis of these indicators, and the Pearson χ^2 test was used for the analysis of quality indicators. Statistical results were checked by Kruskal – Wallis and Wilcoxon non-parametric tests. A probability level as a statistically reliable indicator was taken as $p < 0.05$.



■ RESULTS

Patients were divided into 2 groups in order to study the effect of soft tissue balance and removal of bone compression components on range of motion and clinical-functional indicators of the joint in dysplastic coxarthrosis of the hip joint. At group I, 43 joints in which only THA surgery was performed, at group II, 92 joints in which correction of soft tissues, excision of compressing bony osteophytes were also performed along with THA surgery were studied and clinical results were analyzed.

According to the Merle d'Aubigne Postel method, the range of motion of the joint in group I before surgery was 10 ± 0.3 , and in group II it was 9.4 ± 0.2 . After the surgery, this indicator was 16.4 ± 0.2 and 16.3 ± 0.2 points, respectively. Before surgery, the level of clinical complaints according to the WOMAC OAI was set at 63.1 ± 1.7 points in group I and 62.7 ± 1.4 points in group II. After the surgery, this indicator was calculated as 6.54 ± 1.2 and 11.1 ± 1.4 points for the groups, respectively. Before the surgery, the functional index of the joint on the Harris functional scale was calculated as 44.5 ± 2.0 points in group I and 42.1 ± 1.5 points in group II. After the operation, this indicator was 85.3 ± 1.3 and 82.7 ± 1.0 points, respectively (table 1).

The level of clinical complaints in patients of both groups before and after surgery was evaluated according to WOMAC OAI (table 2).

Table 1
Quantitative indicators on functional scales

Functional scales and indexes	Number of patients n	Soft tissue balance	
		Group I	Group II
MD Aubigne pre	Valid n	43	92
	Mean	10.0 ± 0.3	9.4 ± 0.2
MD Aubigne post	Mean	16.7 ± 0.2	16.3 ± 0.2
WOMAC OAI , pre	Mean	63.1 ± 1.7	62.7 ± 1.6
	Percentile 75	74.0	72.0
WOMAC OAI , post	Mean	6.5 ± 1.2	11.1 ± 1.4
Harris, pre	Mean	44.5 ± 2.0	42.1 ± 1.5
Harris, post	Mean	85.3 ± 1.3	82.7 ± 1.0

Table 2
Level of clinical complaints according to the WOMAC osteoarthritis index

Clinical complaints and functional indicators	Balance of the joint	
	I group	Group II
Before surgery	no difference	no difference
After surgery	down	High
Functionality before operation	high	Down
Functionality after surgery	high	High
Flexion before surgery	high	Down
Flexion after surgery	no difference	no difference
Extension before surgery	high	Down
Extension after surgery	no difference	no difference
Preoperative abduction	high	Down
Postoperative abduction	no difference	no difference

In the early period after surgery, the effect of providing soft tissue balance, excision of bone components causing compression on joint range of motion and functional indicators was not statistically reliable. During this period, clinical complaints were also noticed with great intensity. Clinical complaints decreased significantly only after 6 months and the indicators converged. Joints with soft tissue contractures and extra bony protrusions (osteophytes) had lower joint range of motion, especially joint flexion and abduction, before surgery (table 3).

The relationship between the range of motion which can be achieved by the release of soft tissues during the surgery and the elimination of the factors that cause bone compression,, clinical functional indicators of the joint and sex, age, type of dislocation, the occurrence of pre- and post-operative pain, complications and deformations, gait parameters, complete or partial loss of gait function was studied by the qualitative analysis of the Pearson χ^2 test used to determine its statistical significance by the type of dislocation and preoperative deformations.

Statistically reliable dependence was not found with sex and age indicators, as well as with pain (table 4). Adverse outcomes (complications of fracture type, higher incidence of deformities) were associated with soft tissue contractures, new bone(s) formation, or long-term soft tissue calcification or hardening.

Table 3
Level of clinical complaints according to the WOMAC osteoarthritis index

		Group I	Group II
Gender	man	3	7
	woman	40	85
Age group	≤ 60	33	81
	> 60	10	11
Crown Type	type 1	39	10
	type 2	0	62
	type 3	4	20
Complication	no	35	83
	yes	8	9
Harris deformation, pre-op	1 point	4	39
	2 points	4	10
	3 points	29	35
	4 points	6	8
Harris deformation, Post-op	1 point	0	0
	2 points	0	0
	3 points	0	4
	4 points	43	88
Uneven gait, pre-op	no	1	6
	yes	42	86
Uneven gait, post-op	no	38	68
	yes	5	24
Complete gait function loss	no	42	88
	yes	1	4



Table 4
Joint range of motion and clinical functional indicators after surgery

Gender	Chi-square	0.017
	Df	1
	Sig.	0.896 ^a
Age group	Chi-square	2,848
	Df	1
	Sig.	0.091
Crowe Type	Chi-square	82,976
	Df	2
	Sig.	0.000 [*]
The occurrence of complications	Chi-square	2,072
	Df	1
	Sig.	0.150
Pain before surgery	Chi-square	1,473
	Df	2
	Sig.	0.479 ^a
Post-operative pain	Chi-square	0.474
	Df	2
	Sig.	0.789 ^{a,c}
Deformation before surgery	Chi-square	16,266
	Df	3
	Sig.	0.001 ^{a,*}
Postoperative deformation	Chi-square	1,927
	Df	1
	Sig.	0.165 ^a
Gait parameters	Chi-square	1,050
	Df	1
	Sig.	0.306 ^a
Gait parameters	Chi-square	3,632
	Df	1
	Sig.	0.057
Loss of gait function	Chi-square	0.336
	Df	1
	Sig.	0.562 ^a

* The Chi-square statistic is significant at the 0.05 level

Statistical analysis between groups with Kruskal – Wallis non-parametric test confirmed the statistical reliability of the indicators of the type of dislocation, the location of the acetabulum and the formation of deformations. Also, the results of flexion, extension and abduction movements due to muscle contractures were also statistically significant (table 5).

The results of the Wilcoxon test: in both groups, after surgery, the range of motion of the joint increased, pain in and around the joint area, and other clinical complaints decreased, the functionality of the joint and the surrounding area increased, flexion, internal rotation, external rotation, adduction, abduction and gait parameters improved ($p < 0.05$) (table 6).

Table 5
Joint range of motion and clinical functional indicators after surgery

		n	Mean Rank
	Unprovided	43	61,62
	Provided	92	70.98
	Total	135	
Test Statistics ^{a,b}			
	Kruskal – Wallis H	df	Asymp. Sig.
Age	6,768	1	0.009
Type of dislocation	55,568	1	0,000
Acetabular deformation	8,754	1	0.003
Joint range of motion after surgery	4,284	1	0.038
Deformation before surgery	13,933	1	0,000
Flexion before surgery	6,710	1	0.010
Extension before surgery	6,516	1	0.011
Abduction before surgery	4,824	1	0.028
a. Kruskal Wallis Test			
b. Grouping Variable: Balance			

Table 6
Joint range of motion and clinical functional indicators after surgery (Wilcoxon test results)

Test Statistics ^{a,b}	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
MD Aubigne post – MD Aubigne	–8,361 ^c	0,000
Post-op Pain – Pre-op Pain	–7,639 ^d	0,000
Post-op VAS – Pre-op VAS	–8,512 ^d	0,000
Post-op WOMAC – Pre-op	–8,330 ^d	0,000
Post-op Harris – Pre-op Harris	–8,329 ^c	0,000
Post-op Harris pain – Pre-op Harris pain	–8,271 ^c	0,000
Post-op Harris Functionality – Pre-op Harris Functionality	–8,332 ^c	0,000
Post-op Harris deformation – Pre-op Harris deformation	–8,080 ^c	0,000
Post-op volume – pre-op volume	–8,335 ^c	0,000
Post-op flexion – pre-op flexion	–8,300 ^c	0,000
Post-op extension – pre-op extension	–4,264 ^c	0,000
Post-op internal rotation – pre-op internal rotation	–6,970 ^c	0,000
Post-op external rotation – post-op internal rotation	–7,500 ^c	0,000
Post-op abduction – pre-op abduction	–4,589 ^c	0,000
Post-op adduction – pre-op adduction	–6,880 ^c	0,000
Post-op length difference – pre-op length difference	–6,668 ^d	0,000
Post-op uneven gait – pre-op uneven gait	–7,410 ^d	0,000
a. Balance = provided		
b. Wilcoxon Signed Ranks Test		
c. Based on negative ranks		
d. Based on positive ranks		



■ DISCUSSION

Providing soft tissue balance by the removal of soft tissue contractures during total arthroplasty surgery for dysplastic coxarthrosis, the removal of osteophytes, bony protrusions, and rough scar tissue around the joint, which are obstacles to flexion, abduction, adduction, internal and external rotation movements its removal led to an increase in its functionality, a reduction (disappearance) of pain and other clinical complaints (gait disorders, uneven gait, limb length difference, deformities, etc.). Other authors have also shown in their research that the range of motion of the hip joint, especially in flexion and abduction movements, is low before surgery in joints with soft tissue contractures, additional bone(s), bone protrusions [18, 19]. After the surgery, the disappearance of the difference between groups for most indicators coincides with the latest literature data [20, 21]. Unfavorable results are associated with the severity of the pathology, long-term unjustified conservative treatment, including physical methods, and late referral of patients to specialized centers, as well as long-term bed rest due to severe pathologies, insufficient and low-quality care.

■ CONCLUSION

This study evaluates the performance of additional surgical procedures during TAP surgery to ensure soft tissue balance, increase range of motion and clinical functionality of the joint in patients with hip disease with osteophytes, extra bony protrusions, muscle contractures (calcification, stiffness, scarring) in and near the joint. highlights the necessity. As a result, patients' clinical complaints decrease or disappear in a short period of time, the range of motion and functionality of the hip joint increases, and the periods of medical-social rehabilitation and labor recovery are shortened.

Restrictions of the Study

The main limitations of the study we present are that it is a single-center prospective study. Secondly, the number of patients in the control group was less than 2 times that of the main group. Thirdly, the absolute composition of patients in both groups was different due to co-morbidities. This does not exclude distortions in the final results.

■ REFERENCES

1. Slavković N, Vukašinović Z, Baščarević Z, Vukmanović B. Total hip arthroplasty. *Srp Arh Celok Lek*. 2012 May-Jun;140(5–6):379–84. Serbian. doi: 10.2298/sarh1206379p.
2. Peters RM, Van Steenberghe LN, Stevens M, Rijk PC, Bulstra SK, Zijlstra WP. The effect of bearing type on the outcome of total hip arthroplasty. *Acta Orthop*. 2018 Apr;89(2):163–169. doi: 10.1080/17453674.2017.1405669. Epub 2017 Nov 21.
3. Tate D Jr, Sculco TP. Advances in total hip arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 1998 Apr;27(4):274–82.
4. Varnum C. Outcomes of different bearings in total hip arthroplasty – implant survival, revision causes, and patient-reported outcome. *Dan Med J*. 2017 Mar;64(3):B5350.
5. Pitto RP, Sedel L. Periprosthetic Joint Infection in Hip Arthroplasty: Is There an Association Between Infection and Bearing Surface Type? *Clin Orthop Relat Res*. 2016 Oct;474(10):2213–8. doi: 10.1007/s11999-016-4916-y.
6. Arshi A, Leong NL, Wang C, Buser Z, Wang JC, SooHoo NF. Outpatient Total Hip Arthroplasty in the United States: A Population-Based Comparative Analysis of Complication Rates. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019 Jan 15;27(2):61–67. doi: 10.5435/JAAOS-D-17-00210.
7. Hwang SK. Experience of Complications of Hip Arthroplasty. *Hip Pelvis*. 2014 Dec;26(4):207–13. doi: 10.5371/hp.2014.26.4.207. Epub 2014 Dec 31.
8. Roberts HJ, Tsay EL, Grace TR, Vail TP, Ward DT. Increased conditional risk of recurring complications with contralateral total hip arthroplasty surgery. *Bone Joint J*. 2019 Jun;101-B(6_Suppl_B):77–83. doi: 10.1302/0301-620X.101B6.BJJ-2018-1488.R1.
9. Springer BD, Odum SM, Vegari DN, Mokris JG, Beaver WB Jr. Impact of Inpatient Versus Outpatient Total Joint Arthroplasty on 30-Day Hospital Readmission Rates and Unplanned Episodes of Care. *Orthop Clin North Am*. 2017 Jan;48(1):15–23. doi: 10.1016/j.jocl.2016.08.002. Epub 2016 Oct 28.

The Effect of the Excision of Compressive Osteophytes and Muscle Contractures at Total Hip Arthroplasty Surgery Due to Dysplastic Coxarthrosis on Joint Range of Motion, Clinical Functional Indicators, and Providing Soft Tissue Balance

10. Boe RA, Selemón NA, Eachempati KK, Paprosky WG, Sheth NP. Soft-Tissue Balancing in Total Hip Arthroplasty. *JBJS Rev.* 2021 Feb 15;9(2):e20.00116. doi: 10.2106/JBJS.RVW.20.00116.
11. Boisgard S, Descamps S, Bouillet B. Complex primary total hip arthroplasty. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2013 Feb;99(1 Suppl):P34–42. doi: 10.1016/j.otsr.2012.11.008. Epub 2013 Feb 1.
12. Girard J, Lavigne M, Vendittoli PA, Roy AG. Biomechanical reconstruction of the hip: a randomized study comparing total hip resurfacing and total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 2006 Jun;88(6):721–6. doi: 10.1302/0301-620X.88B6.17447.
13. Tozun IR, Bekaş B, Sener N. Total hip arthroplasty in the treatment of developmental dysplasia of the hip. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2007; 41 Suppl 1:80–6. Turkish.
14. Mahomed NN, Arndt DC, McGrory BJ, Harris WH. The Harris hip score: comparison of patient self-report with surgeon assessment. *J Arthroplasty.* 2001 Aug;16(5):575–80. doi: 10.1054/arth.2001.23716.
15. Tubach F, Baron G, Falissard B, Logeart I, Dougados M, Bellamy N, Ravaud P. Using patients' and rheumatologists' opinions to specify a short form of the WOMAC function subscale. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jan;64(1):75–9. doi: 10.1136/ard.2003.019539.
16. Ugino FK, Righetti CM, Alves DP, Guimarães RP, Honda EK, Ono NK. Evaluation of the reliability of the modified Merle d'Aubigné and Postel Method. *Acta Orthop Bras.* 2012;20(4):213–7. doi: 10.1590/S1413-78522012000400004.
17. Langley GB, Sheppard H. The visual analogue scale: its use in pain measurement. *Rheumatol Int.* 1985;5(4):145–8. doi: 10.1007/BF00541514.
18. Choi M, Kim Y. Biomechanical Asymmetry of Strength and Dynamic Balance Kinetics in Middle-Ages with Adhesive Capsulitis of the Hip. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Oct 12;19(20):13093. doi: 10.3390/ijerph192013093.
19. Kim Y, Kang S. The relationship of hip rotation range, hip rotator strength and balance in healthy individuals. *J Back Musculoskeletal Rehabil.* 2020;33(5):761–767. doi: 10.3233/BMR-181299.
20. Matsushita I, Morita Y, Ito Y, Gejo R, Kimura T. Activities of daily living after total hip arthroplasty. Is a 32-mm femoral head superior to a 26-mm head for improving daily activities? *Int Orthop.* 2011 Jan;35(1):25–9. doi: 10.1007/s00264-009-0909-8. Epub 2009 Nov 29.
21. Widmer KH. Containment versus impingement: finding a compromise for cup placement in total hip arthroplasty. *Int Orthop.* 2007 Aug;31 Suppl 1(Suppl 1):P29–33. doi: 10.1007/s00264-007-0429-3.



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.1.022>



Akbar M.A.¹✉, Al-Iedan A.A.², Yasir M.A.¹

¹ Al-Sadder Teaching Hospital, Basrah, Iraq

² University of Basrah, Basrah, Iraq

Modified Salter versus Dega Osteotomy for the Treatment of Developmental Dysplasia of the Hip after Walking Age

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Akbar M.A. – conceptualization, methodology, formal analysis, investigation, resources, data curation, writing – original draft; Al-Iedan A.A. – supervision, conceptualization, methodology, formal analysis, investigation, resources, data curation, writing – original draft; Yasir M.A. – conceptualization, investigation, resources, data curation, writing – original draft.

The article is published in the author's edition.

Submitted: 16.11.2023

Accepted: 11.03.2024

Contacts: mohammedjamal38@yahoo.com

Abstract

Introduction. It is unknown whether a Modified salter osteotomy is superior than a Dega osteotomy in the treatment of hip developmental dysplasia after walking age.

Purpose. To examine the clinical and radiological outcomes of an untreated developmentally dislocated hip treated by open reduction with or without a femoral osteotomy and either a Modified salter or a Dega pelvic osteotomy in walking-age patients.

Materials and methods. This prospective study involved a consecutive series of cases treated by a single surgeon at one institution between October 2010 and January 2015. Inclusion criteria were cases of untreated developmental dislocation of the hip in children presenting after walking age. Patients were randomized into two groups, namely Modified salter or Dega pelvic osteotomy, and further divided into two subgroups (Subgroup A patients less than 4 years) and (Subgroup B those >4 years).

Results. The study found no significant clinical and radiological differences between subgroup A of Dega and Modified salter osteotomy, favorable clinical result was found in 83.3% of Dega subgroup A and 92.7% for Modified salter with the same age subgroup, also the favorable radiological result was found in 91.6%, 87.9% for Dega subgroup A and Modified salter subgroup A respectively. Significant clinical and radiological differences were found between subgroup B of Dega and Modified salter osteotomy. Favorable clinical result was found in 93.1% of Dega subgroup B and 54.6% for Modified salter with same age subgroup, while favorable radiological result was found in 93.2%, 54.5%, for Dega subgroup B and Modified salter subgroup B respectively.

Conclusion. For patients more than 4 years old, Dega osteotomy is more favorable and associated with fewer complications than Modified salter osteotomy, while in patients less than 4 years both types of osteotomy can be used safely.

Keywords: modified Salter, Dega osteotomy, developmental dysplasia , derotation, avascular necros

Акбар М.А.¹✉, Аль-Иедан А.А.², Ясир М.А.¹

¹ Учебная клиника Аль-Саддера, Басра, Ирак

² Университет Басры, Басра, Ирак

Сравнительный анализ модифицированной остеотомии Солтера и остеотомии Дега в лечении врожденной дисплазии тазобедренного сустава у детей, достигших возраста ходьбы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Акбар М.А. – концепция исследования, методология, формальный анализ, проведение исследований, привлечение ресурсов, обработка данных, написание исходного текста статьи; Аль-Иедан А.А. – научное руководство, концепция исследования, методология, формальный анализ, проведение исследований, привлечение ресурсов, обработка данных, написание исходного текста статьи; Ясир М.А. – концепция исследования, проведение исследований, привлечение ресурсов, обработка данных, написание исходного текста статьи.

Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 16.11.2023

Принята: 11.03.2024

Контакты: mohammedjamal38@yahoo.com

Резюме

Введение. До настоящего времени не установлено, является ли модифицированная остеотомия по Солтеру более эффективной, чем остеотомия по Дега, в лечении врожденной дисплазии тазобедренного сустава в возрасте ходьбы.

Цель. Изучить клинические и рентгенологические результаты первичного лечения врожденного вывиха бедра методом открытого вправления в сочетании с подвздошной остеотомией таза или без нее с проведением модифицированной остеотомии таза по Солтеру или остеотомии таза по Дега у пациентов в возрасте ходьбы.

Материалы и методы. В данном перспективном исследовании проведен анализ последовательной серии операционных вмешательств, выполненных одним хирургом в одном медицинском учреждении в период с октября 2010 года по январь 2015 года. Критерием включения было первичное обращение по поводу врожденного вывиха бедра у детей, достигших возраста ходьбы. Пациенты были случайным образом распределены на две группы: в группу модифицированной остеотомии таза по Солтеру или в группу остеотомии таза по Дега. Далее пациентов каждой из групп разделили на две подгруппы: подгруппа А – пациенты до 4 лет и подгруппа В – пациенты старше 4 лет.

Результаты. Исследование не выявило существенных клинических и рентгенологических различий между подгруппами А групп с остеотомией по Дега и с модифицированной остеотомией по Солтеру; благоприятный клинический исход был отмечен в 83,3% случаев в подгруппе А группы с остеотомией по Дега и в 92,7% случаев в такой же возрастной подгруппе группы с модифицированной остеотомией по Солтеру. Также были отмечены благоприятные результаты рентгенологических исследований у 91,6% и 87,9% испытуемых подгруппы А группы с остеотомией по Дега и подгруппы А группы с модифицированной остеотомией по Солтеру соответственно. Достоверные различия в клинических и рентгенологических показателях были выявлены между подгруппами В группы с остеотомией по Дега и группы с модифицированной



остеотомией по Солтеру. Благоприятный клинический исход достигнут в 93,1% случаев в подгруппе В группы с остеотомией по Дега и в 54,6% случаев в подгруппе В группы с модифицированной остеотомией по Солтеру, в то время как благоприятные рентгенологические результаты отмечены в 93,2% и 54,5% случаев в подгруппе В группы с остеотомией по Дега и в подгруппе В группы с модифицированной остеотомией по Солтеру соответственно.

Заключение. При лечении пациентов старше 4 лет предпочтительнее проводить остеотомию по Дега, которая сопровождается меньшим количеством осложнений, чем модифицированная остеотомия по Солтеру, в то время как у пациентов младше 4 лет можно безопасно использовать оба вида остеотомии.

Ключевые слова: модифицированная остеотомия по Солтеру, остеотомия по Дега, врожденная дисплазия, коррекция вращательной деформации, аваскулярный некроз

■ INTRODUCTION

The sequel of developmental dysplasia of the hip (DDH) are a common cause of osteoarthritis of the hip and may create challenges when performing total hip arthroplasty [1]. Surgical treatment of a developmentally dislocated hip presenting after walking age involves an open reduction and capsulorrhaphy, usually an osteotomy of the proximal femur for shortening and derotation, and often a pelvic osteotomy. Many authors have suggested that the results following a pelvic osteotomy are best when the procedure is performed before 4–5 years of age as the acetabular remodeling is greatest during early years [2–4]. While some surgeons favor using Modified salter's redirectional osteotomy [5], others utilize a volume-reducing pelvic osteotomy such as the Pemberton or Dega to address acetabular dysplasia at the time of open relocation of the hip [6].

■ PURPOSE OF THE STUDY

To compare clinical and radiographic results in patients of walking age with a developmentally dislocated hip treated by open reduction and capsulorrhaphy, femoral shortening osteotomy with or without derotation and varus, and either a Modified salter or a Dega pelvic osteotomy.

■ MATERIALS AND METHODS

We reviewed clinical and radiographic data on a consecutive series of cases treated by a single surgeon at one institution between October 2010 and January 2015. Patients were included if they had an untreated developmentally dislocated hip(s) and presented after walking age. Patients were excluded if they had previous surgical management, a teratologic dislocation, or any neurologic condition, syndrome, or connective tissue disorder.

The surgical technique involved a percutaneous adductor tenotomy, open surgical relocation and capsulorrhaphy, a femoral shortening osteotomy with or without derotation and/or varus, and a pelvic osteotomy. The indication for a femoral derotation was anteversion greater than 60°, and for varus was a neck-shaft angle greater than 145°. The amount of femoral shortening ranged from 10 to 35 mm, with an average of

Table 1
Barrett's modification of McKay's criteria

Rating	Criteria
Excellent	Stable, painless hip; no limp, Trendelenburg sign negative, full range of motion
Good	Stable, painless hip; slight limp, slight decrease in range of motion
Fair	Stable, painless hip; limp, positive Trendelenburg sign, limited range of motion, or a combination of these
Poor	Unstable or painful hip or both; positive Trendelenburg sign

Table 2
Bucholz – Ogden classification system of avascular necrosis of the proximal femur

Type	Description
I	Irregular ossification of the femoral head with no abnormalities of ossification of the metaphysis is the hallmark of type I AVN
II	Lateral metaphysis shows evidence of injury; femoral head grows into valgus deformity following premature lateral epiphyseal closure; relative overgrowth of greater trochanter
III	Entire metaphysis affected; femoral neck extremely short, with marked trochanteric overgrowth
IV	Lucent defect along medial metaphysis indicates growth disturbance of medial growth plate, which causes femoral head to grow into varus deformity; relative overgrowth of greater trochanter

Table 3
Severin criteria for evaluation of radiographic results

Type	Rating	Criteria
Type I	Excellent	Normal hips
Type II	Good	Concentric reduction of the joint with deformity of the femoral neck, head, or acetabulum
Type III	Fair	Dysplastic hips without subluxation
Type IV	Bad	Subluxation
Type V	Very bad	The head articulating with a secondary acetabulum in the upper part of the original acetabulum
Type VI		Redislocation

20 mm, the femoral osteotomy was fixed by a 2.7 dynamic compression plate (DCP) with 5 or 6 holes. The Modified salter osteotomy was performed using a standard technique (Add reference).

In addition to these procedures, patients were randomly divided into those who received a Modified salter (Group 1) versus a Dega (Group 2) osteotomy. For the purposes of our analysis, the patients were further divided based on age ≤ 4 years (1A, 2A) versus >4 years (1B, 2B), yielding four study groups. Demographic information was collected preoperatively, and radiographs and clinical records were reviewed throughout the postoperative course. The clinical outcomes were assessed by a modification of McKay's criteria (Table 1) [7]. The radiograph assessment was based on the acetabular index (AI) [8], the Bucholz – Ogden classification (Table 2) [9], and the Severin classification [10] (Table 3).

The volume-reducing pelvic osteotomy consists of an incomplete semicircular transiliac osteotomy, in which the osteotomy started about 1.5 cm above the superior



acetabular ridge and is directed obliquely from the lateral superior to medial and inferior aspect to exit through the inner cortex just above the horizontal limb of the triradiate cartilage, leaving the posterior one-third of the inner cortex intact (approximately 1 to 1.5 cm in front of the sciatic notch). Tricortical autologous iliac crest graft was used in all pelvic osteotomies. Patients were immobilized in a one-and-a-half spica cast with hip in 10–15° flexion, 15–25° abduction, and neutral rotation for six weeks then trimmed to bilateral above knee cast for additional four weeks. In bilateral cases, contralateral hip surgery was performed 2 months after the first surgery, if Modified salter osteotomy was performed in the first hip, the pins used for fixation of the graft were removed at that time. Radiographs were taken preoperatively, immediate postoperatively, after 2 weeks, after 6 weeks, after removal of the spica cast, at 6-month intervals, and at the final visit.

Differences between the groups were compared using the Chi-squared test for the comparison of categorical variables, while for normally distributed values a two-tailed Student's t-test was used. A two-tailed p-value of 0.05 was regarded to be statistically significant. The analyses were performed using SPSS version 17.0 software.

■ RESULTS

The average age was 2.8 years at the time of surgery (18 months to 6 years), and the average follow-up was (4–50) months. Varus derotational osteotomies were performed in 24 patients (30 hips). There were no significant differences in the percentage of favorable results between the Dega (83.3%) and Modified salter (92.7%) osteotomies in the younger cohort of patients (1A, 2A) ($p>0.05$), patients treated by the Dega had a greater percentage of favorable results, 93.1% versus 54.6% for the Modified salter group, in the older cohort ($P<0.05$). For those patients treated with Dega osteotomy, no statistical difference was observed between subgroups A (83.3% favorable) and B (93.1% favorable) ($P>0.05$), while there was a significant difference between subgroup A (92.1% favorable) and B (54.6% favorable) for those who underwent Modified salter osteotomy ($P<0.05$) (Table 4).

There were statistically significant differences ($P<0.05$) between subgroup B for those patients treated with Dega osteotomy (favorable 93.2%) and subgroup B of those treated

Table 4
Classification of the patients at first presentation according to the age and type of osteotomy performed

Age subgroup (Months)	Dega osteotomy	Modified salter osteotomy	Total no. of hips
18–48 (A)	36 (55.39%)	41 (65.08%)	77 (60.16%)
48–72 (B)	29 (44.61%)	22 (34.92%)	51 (39.84%)
Total	65 (100%)	63 (100%)	128 (100%)

Table 5
Final clinical outcome in the two different age subgroups with each type of osteotomy

Clinical end results	Dega osteotomy		Modified salter osteotomy	
	A	B	A	B
Excellent	9 (25%)	12 (41.4%)	13 (31.7%)	6 (27.3%)
Good	21 (58.3%)	15 (51.7%)	25 (61%)	6 (27.3%)
Fair	4 (11.1%)	2 (6.9%)	2 (4.9%)	3 (13.6%)
Poor	2 (5.6%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	7 (31.8%)
Total	36 (100%)	29 (100%)	41 (100%)	22 (100%)

with Modified salter osteotomy (favorable 54.5%), while no significant difference ($P>0.05$) was noted between subgroup A for patients treated with Dega osteotomy (favorable 91.6%) and subgroup A of those treated with Modified salter osteotomy (favorable 87.9%) (Table 5).

For those patients treated with Dega osteotomy, there was no significant radiological difference ($P>0.05$) between both subgroup A (favorable 91.6%) and subgroup B (favorable 93.2%), while a significant difference ($P<0.05$) was found between subgroup A (favorable 87.9%) and subgroup B (favorable 54.5%) for those treated with Modified salter osteotomy (Table 6).

Three repeated Acetabular index measurements were performed in all the studied groups during the preoperative, immediate postoperative, and final visit, and the results are shown in Table 7. Significant statistical difference in the mean of acetabular degree correction was found both in the immediate postoperative period ($P<0.05$) and at the

Table 6
Final radiographic outcome in the two different age subgroups with each type of osteotomy

Severin classification		Dega osteotomy		Modified salter osteotomy	
		A	B	A	B
Type I	Excellent	7 (19.4%)	8 (27.6%)	9 (22%)	5 (22.7%)
Type II	Good	26 (72.2%)	19 (65.5%)	27 (65.9%)	7 (31.8%)
Type III	Fair	1 (2.8%)	1 (3.4%)	2 (4.9%)	3 (13.6%)
Type IV	Bad	1 (2.8%)	1 (3.4%)	2 (4.9%)	3 (13.6%)
Type V	Very bad	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (9.1%)
Type VI		1 (2.8%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	2 (9.1%)

Table 7
The Acetabular index (AI) mean values for both groups of osteotomies

Mean Acetabular index	Dega osteotomy		Modified salter osteotomy	
	A	B	A	B
Preoperatively	38.5	45.2	37.8	42.4
Immediate postoperatively	23.6	19.2	25.2	30.8
Final follow-up	16.8	14.8	18.2	27.04

Table 8
Complications

Complications		Dega osteotomy		Modified salter osteotomy	
		A (n=36)	B (n=29)	A (n=41)	B (n=22)
AVN according to Bucholz – Ogden classification	Grade 1	–	–	–	–
	Grade 2	6 (17%)	5 (17%)	4 (10%)	5 (23%)
	Grade 3	2 (6%)	1 (3%)	3 (7%)	5 (23%)
	Grade 4	1 (3%)	–	–	2 (9%)
Limitation of hip joint movement		6 (17%)	2 (7%)	3 (7%)	10 (45%)
Subluxation		1 (3%)	1 (3%)	2 (5%)	3 (14%)
Redislocation		1 (3%)	–	1 (2%)	4 (18%)
Superficial wound infection		1 (3%)	–	3 (7%)	–
Distal femoral fracture		3 (8%)	–	1 (2%)	–



final follow-up visit ($P < 0.05$) when comparing subgroup A of patients treated with Dega osteotomy and those of the same age group treated with Modified salter osteotomy, and this was in favor of Dega osteotomy. When comparing subgroup B of patients treated with Dega osteotomy and subgroup B of patients treated with Modified salter osteotomy regarding the mean of acetabular degree correction significant statistical difference was observed both in the immediate postoperative period ($P < 0.05$) and at the final follow-up visit ($P < 0.05$) which was also in favor of Dega osteotomy.

Complications are listed in Table 8 and included stiffness (21), avascular necrosis (9), a subluxation (7), redislocation (6), superficial wound infection (4), and distal femur fracture (4).

Complications included limitation in range of motion Regarding subgroup (A) of patients treated with Dega osteotomy limitation of hip joint movement was observed in six patients. Avascular necrosis occurred in nine hips according to the Bucholz – Ogden classification (six were grade II, two were grade III, and one grade IV), and all patients were managed conservatively. Subluxation occurred in one patient and redislocation also occurred in one patient and was considered a failure. Superficial wound infection was observed in one patient and was managed with oral antibiotics and dressing. The distal femoral fracture was observed in three patients after changing the spica to the above knee.

Subgroup (B) of patients treated with Dega osteotomy limitation of the hip joint movement was observed in two patients. Avascular necrosis occurred in six hips (five were grade II, one grade III) and all patients were managed conservatively. Subluxation was noted in one patient only.

Subgroup (A) of patients treated with Modified salter osteotomy limitation of the hip joint movement was observed in three patients. Avascular necrosis occurred in seven patients (four were grade II, three were grade III) and all patients were managed conservatively. Subluxation occurred in two patients and re-dislocation was observed in one patient and was considered a failure. Superficial wound infection was observed in three patients and was managed with oral antibiotics and dressing. A distal femoral fracture happened in one patient after changing the spica to the above knee.

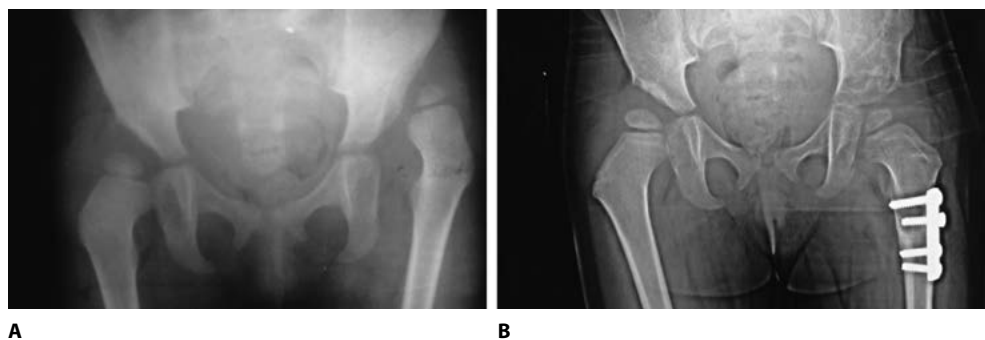


Fig. 1. (A) Preoperative radiograph of 2.5 years old girl with left side DDH. (B) Same patient after 1 year follow-up of Dega osteotomy and femoral shorting



Fig. 2. (A) Preoperative radiograph of 2 years old boy with right side DDH. (B) Same patient after 16 months follow-up of Dega osteotomy and femoral shortening

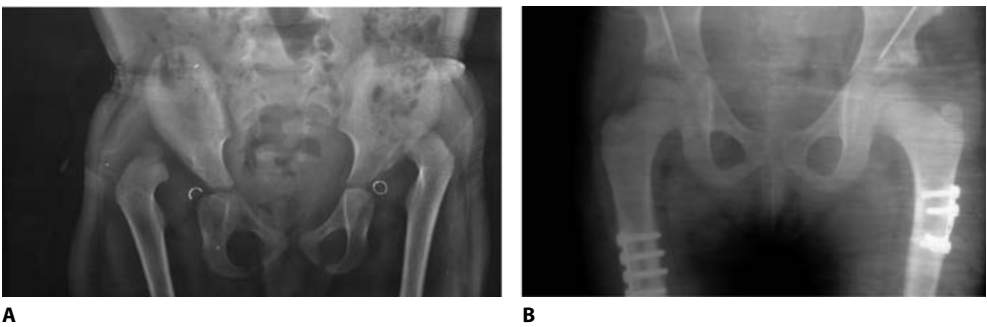


Fig. 3. (A) Preoperative radiograph of 2 years and eight months old girl with bilateral DDH. (B) Same patient after 20 months follow-up of Bilateral Modified salter osteotomy and femoral shortening

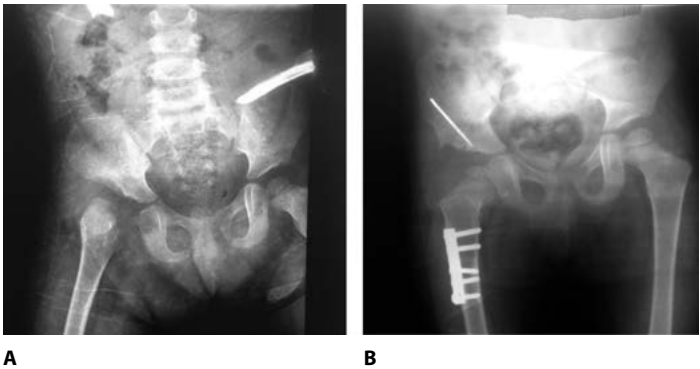


Fig. 4. (A) Preoperative radiograph of 22 months old girl with right side DDH. (B) Same patient after 15 months follow-up of Modified salter osteotomy and femoral shortening

Subgroup (B) of patients treated with Modified salter osteotomy limitation of the hip joint movement was observed in ten patients (three patients improve with physiotherapy and seven patients show no improvement). Avascular necrosis occurred in twelve



patients (five were grade II, five were grade III, and two were grade IV) and all patients were managed conservatively. Subluxation occurred in three patients and redislocation happened in four patients and was considered a failure.

■ DISCUSSION

In the dysplastic hip, point loading occurs at the edge of the steep and shallow acetabulum, pelvic osteotomies reduce this load by increasing the contact area, relaxing the capsule and muscles about the hip, improving the moment arm of the hip, and normalizing the forces of weight bearing [11].

In this study, we divided the patients according to age into two subgroups A and B in each type of pelvic osteotomy (for better interpretation of the results) and we chose the age of 4 years as a cut-off age between the two subgroups because the tendency of acetabular remodeling is markedly decreased after the age of 4 years [12].

The acetabular index was used to assess femoral head coverage and follow-up of acetabular remodeling [13]. For those patients who underwent Dega osteotomy the mean degree of acetabular index descent at the final follow-up visit was 22°, 30° degree for A, B subgroup respectively, these results are similar to those mentioned by Grudziak and Ward (21°) [14], also Karlen and Skaggs et al., reported a (24°) degree of descent in 26 hips at the final follow-up visit [15], while for those patients who underwent Modified salter osteotomy the mean degree of acetabular index descent at the final follow-up visit was 20°, 15° degree for A, B subgroup respectively, and these results are similar to that mentioned by Sun et al. who reported an average of 20° of descent of AI postoperatively [16], while Bohm and Brzuske reported 21° of AI descent at the last follow-up in a period of 30 years follow up [17].

Patients who underwent Dega osteotomy reported 83.3%, 93.1% favorable clinical and 91.6%, and 93.2% favorable radiological results for subgroups A, B respectively. Similarly, Ruszkowski and Pucher documented favorable clinical outcomes in 89% and favorable radiographic outcomes in 72% [18], while Grudziak and Ward reported good outcomes in most of their patients [14].

In our study, subgroup A of patients with Dega osteotomy had 16.7% unfavorable clinical outcomes (six cases of limitation of hip movement) which might be due to early osteonecrosis of the femoral head and some technical difficulties of the osteotomy procedure.

In subgroup A of patients treated with Modified salter osteotomy, 92.7% favorable clinical and 87.9% favorable radiological results were documented, comparable results were obtained by Chia-Hsieh Chang et al. who reported good clinical and radiographic results in 89% and 92% of their patients, respectively [19]. However, in Modified salter subgroup B favorable clinical and radiological results were 54.6%, and 54.5% respectively, we explain these results by the following reasons: first, limited acetabular coverage offered by Modified salter osteotomy because of the limited flexibility of its hinge mechanism which is the pubic symphysis [11], second, decrease acetabular remodeling after 4 years old as mentioned previously, third, in our study all patients had frank dislocation which might negatively affect the results of Modified salter osteotomy by increasing the incidence of avascular necrosis of the femoral head [17]. Modified Salter R.B. and Dubos J.P. also documented less favorable results in Modified Salter osteotomy for those more than 4 years old [20].

In other studies which compare both types of osteotomy, Lopez-Carreno et al. [21] reported significant differences in favor of Dega osteotomy in clinical results and degree of AI descent, but radiological results according to Severin's classification were not significant, while in our results in subgroup B of Dega and Modified salter osteotomy significant differences were found in clinical results, degree of AI descent and radiological results, also in subgroup A of Dega and Modified salter osteotomy no significant difference was noted in clinical results and radiological results, however, a significant difference was only noted in the degree of AI descent, this explains by the fact that Lopez-Carreno et al. not classified his patients according to the age and he took into account the varieties of DDH: luxation of the hip, subluxation, and acetabular dysplasia, while we included only frank dislocation.

Another prospective study by Ahmed Essam Kandil et al. [22] which was done for patients with a mean age of 2.3 ± 0.5 years revealed no significant differences both in clinical and radiological results and this was similar to our result in subgroups A.

Another study by Mohamed El-Sayed et al. [23] who involved patients from 2–6 years and divided the patients into those below 4 years and those above 4 years, showed that in those above 4 years old favorable results in Dega osteotomy were higher than that of Modified salter osteotomy and this was similar to our results, while in those under 4 years he reported better clinical and radiological results in Modified salter osteotomy and he stated that Dega osteotomy performed in those below 4 years old had the worst clinical and radiological results among all other subgroups in his study and explained this by technical difficulties and the recent introduction of Dega osteotomy to their center.

Avascular necrosis of the proximal femur which is a devastating complication occurred in 26.5% of our patients, Thomas et al, reported 37% of AVN [24], Brougham et al. [25] reported 47%, while Zionts L.E. et al, reported 6% of ANV in their study [26]. Marcin Domzalski et al. [27] explained this wide variation might be due to classification systems and the strictness with which the criteria are interpreted and the period of follow-up of the study which may show an increased incidence of AVN as follow-up increases and therefore the diagnosis of growth disturbance of proximal femur in a period less than 10 years is considered a preliminary, also he noted like many authors, Sibinsk et al. [28] Chia-Hsieh Chang et al. [19] that those patients with increasing age, high grade of dislocation, Without pre-op. traction or without femoral shaft shortening had an increased incidence of AVN, we also believed this and did femoral shorting routinely in our patients.

In patients who underwent Modified salter osteotomy we noted an increased incidence of AVN in those more than 4 years old, while in the Dega osteotomy group we not seen any difference between both subgroups, this might be due to increasing ANV in those below 4 years because of technical difficulties in Dega osteotomy in young children.

In the Dega osteotomy group, we encountered two cases of subluxation and one case of dislocation, while in the Modified salter osteotomy group subluxation was noted in five patients and dislocation occurred in five patients, we might explain this by the fact that Modified salter osteotomy is suitable only in those with anterolateral deficiencies of the acetabulum [29, 30]. In contrast, Dega osteotomy can give anterior, lateral, and posterior coverage and that is why Dega osteotomy was designed originally for patients with cerebral palsy, who have greater lateral and posterior acetabular coverage deficiencies [11].



■ CONCLUSION

We concluded that Dega osteotomy is valuable in the treatment of DDH after walking age, especially for those with shallow acetabulum since it gives anterior, lateral and posterior coverage and a greater degree of acetabular index correction. Hinge sites of Dega osteotomy can involve to varying degrees, the sciatic notch, the posterior portion of the inner pelvic cortex, and the horizontal limb of the triradiate cartilage, while Modified salter osteotomy only redirects the acetabulum and only provide anterolateral coverage. Also, Dega osteotomy is considered stable and not requires osteosynthesis so there is no additional risk for osteosynthesis removal, while Modified salter osteotomy is unstable and requires pins fixation and had an additional risk for osteosynthesis removal. Despite all of this, Modified salter osteotomy is also considered a good option in those less than 4 years who require only 10°–15° of AI correction and it has the advantage in that it can be performed without fluoroscopy and no technical difficulties as Dega osteotomy.

■ REFERENCES

1. Rosenstein A.D., Diaz R.J. Challenges and solutions for total hip arthroplasty in the treatment of patients with symptomatic sequelae of developmental dysplasia of the hip. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2011;40(2):87–91.
2. Brougham D.I., Broughton N.S., Cole W.G., et al. The predictability of acetabular development after closed reduction for congenital dislocation of the hip. *J Bone Joint Surg Br*. 1988;70(5):733–6.
3. Harris N.H. Acetabular growth potential in congenital dislocation of the hip and some factors upon which it may depend. *Clin Orthop Relat Res*. 1976;119:99–106.
4. Barrett W.P., Staheli L.T., Chew D.E. The effectiveness of the Modified salter innominate osteotomy in the treatment of congenital dislocation of the hip. *J Bone Joint Surg Am*. 1986;68(1):79–87.
5. Mubarak S.J., Valencia F.G., Wenger D.R. One-stage correction of the spastic dislocated hip. Use of pericapsular acetabuloplasty to improve coverage. *J Bone Joint Surg Am*. 1992;74(9):1347–57.
6. Anastácio Kotzias Neto, Adriana Ferraz, Franco Bayer Foresti, et al. Bilateral developmental dysplasia of the hip treated with open reduction and Modified salter osteotomy: analysis on the radiographic results. *Rev Bras Ortop*. 2014;49(4):350–358.
7. Vallamshetla V.R., Mughal E., O'Hara J.N. Congenital dislocation of the hip A re-appraisal of the upper age limit for treatment. *J Bone Joint Surg Br*. 2006;88(8):1076–81.
8. Tasnavites A., Murray D.W., Benson M.K. Improvement in acetabular index after reduction of hips with developmental dysplasia. *J Bone Joint Surg Br*. 1993;75(5):755–9.
9. Roposch A., Liu L.Q., Offiah A.C., et al. Functional outcomes in children with osteonecrosis secondary to treatment of developmental dysplasia of the hip. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93(24):e145.
10. Ahmed E., Mohamed A.H., Wael H. Surgical treatment of the late – presenting developmental dislocation of the hip after walking age. *Acta Ortop Bras*. 2013;21(5):276–80.
11. Gillingham B.L., Sanchez A.A., Wenger D.R. Pelvic osteotomies for the treatment of hip dysplasia in children and young adults. *J Am Acad Orthop Surg*. 1999;7(5):325–37.
12. Lindstrom J.R., Ponseti I.V., Wenger D.R. Acetabular development after reduction in congenital dislocation of the hip. *J Bone Joint Surg Am*. 1979;61(1):112–8.
13. Broughton N.S., Brougham D.I., Cole W.G., et al. Reliability of radiological measurements in the assessment of the child's hip. *J Bone Joint Surg Br*. 1989;71(1):6–8.
14. Jan S., Grudziak W., Timothy Ward. Dega Osteotomy for the Treatment of Congenital Dysplasia of the Hip. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83(6):845–854.
15. Karlen J.W., Skaggs D.L., Ramachandran M. et al. The Dega osteotomy: a versatile osteotomy in the treatment of developmental and neuromuscular hip pathology. *J Pediatr Orthop*. 2009;29(7):676–82.
16. Sun Y., Zhao L., Yu B., et al. Imaging evaluations of Modified salter innominate osteotomy for developmental dysplasia of the hip. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2014;94(14):1080–2.
17. Böhm P., Brzuske A. Modified salter Innominate Osteotomy for the Treatment of Developmental Dysplasia of the Hip in Children: results of seventy-three consecutive osteotomies after twenty-six to thirty-five years of follow-up. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84-A(2):178–86.
18. Ruskowski K., Pucher A. Simultaneous open reduction and Dega transiliac osteotomy for developmental dislocation of the hip in children under 24 months of age. *J Pediatr Orthop*. 2005;25(5):695–701.
19. Chang C.H., Kao H.K., Yang W.E. et al. Surgical Results and Complications of Developmental Dysplasia of the Hip – One Stage Open Reduction and Modified salter's Osteotomy for Patients between 1 and 3 Years Old. *Chang Gung Med J*. 2011;34(1):84–92.
20. Salter R.B., Dubos J.P. The first fifteen year's personal experience with innominate osteotomy in the treatment of congenital dislocation and subluxation of the hip. *Clin Orthop Relat Res*. 1974;98:72–103.
21. López-Carreño E., Carrillo H., Gutiérrez M., et al. Dega versus Modified salter osteotomy for the treatment of developmental dysplasia of the hip. *J Pediatr Orthop B*. 2008;17(5):213–21.

22. Ahmed Essam Kandil, Abo Bakr Zein Mohamed Saeed, Hassan El-Barbary et al. Modified salter versus Dega osteotomy after open reduction of developmental dysplasia of the hip in young children. *Egyptian Orthopedic Journal*. 2013;48(1):80–87.
23. Mohamed El-Sayed, Tarek Ahmed, Sameh Fathy et al. The effect of Dega acetabuloplasty and Modified salter innominate osteotomy on acetabular remodeling monitored by the acetabular index in walking DDH patients between 2 and 6 years of age: short- to middle-term follow-up. *J Child Orthop*. 2012;6(6):471–7.
24. Thomas I.H., Dunin A.J., Cole W.G. et al. Avascular necrosis after open reduction for congenital dislocation of the hip: analysis of causative factors and natural history. *J Pediatr Orthop*. 1989;9(5):525–3.
25. Brougham D.I., Broughton N.S., Cole W.G. et al. Avascular necrosis following closed reduction of congenital dislocation of the hip. Review of influencing factors and long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Br*. 1990;72(4):557–62.
26. Zions L.E., MacEwen G.D. Treatment of congenital dislocation of the hip in children between the ages of one and three years. *J Bone Joint Surg Am*. 1986;68(6):829–46.
27. Domzalski M., Synder M. Avascular necrosis after surgical treatment for development dysplasia of the hip. *International Orthopaedics*. 2004;28(2):65–8.
28. Sibiński M., Synder M., Domzalski M. et al. Risk factors for avascular necrosis after closed hip reduction in developmental dysplasia of the hip. *Ortop Traumatol Rehabil*. 200;6(1):60–6.
29. Utterback T.D., MacEwen G.D. et al. Comparison of pelvic osteotomies for the surgical correction of the congenital hip. *Clin Orthop Relat Res*. 1974;98:104–10.
30. Wong-Chung J., Ryan M., O'Brien T.M. et al. Movement of the femoral head after Modified salter osteotomy for acetabular dysplasia. *J Bone Joint Surg Br*. 1990;72(4):563–7.



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.1.023>



Safar A.A.A.¹✉, Saud J.D.², Salih M.J.³

¹ Al-Sadder Teaching Hospital, Basrah, Iraq

² Basrah Teaching Hospital, Basrah, Iraq

³ College of Medicine, Basrah, Iraq

The Incidence of Parotid Gland Malignancy among Patients Who Underwent Surgery for Aberrantly Benign Lesions

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Safar A.A.A. – conceptualization, methodology, formal analysis, investigation, resources, data curation, writing – original draft; Saud J.D. – supervisor, conceptualization, investigation, data curation, writing – original draft; Salih M.J. – supervisor, conceptualization, investigation, resources, data curation, writing – original draft.

Ethics statement. All the enrolled patients were entirely oriented and comprehend the topic issue and its value, and verbal consent had been recruited from the patients before participation. The official endorsement was obtained from the Basrah Health Directorate on carrying out this study.

The article is published in the author's edition.

Submitted: 05.09.2023

Accepted: 11.03.2024

Contacts: medicalresearch20@yahoo.com

Abstract

Introduction. Benign parotid tumors have a minor risk for malignant transformation. Parotid gland tumors account for almost 70% of all salivary gland tumors and over 85% of them are benign, since 80% of these benign tumors are pleomorphic adenomas.

Purpose. Determination of the incidence of parotid tumors in Iraq and the percentage of malignant cases.

Materials and methods. A randomized prospective cross-sectional study had been conducted from January 2017 to July 2022, on 41 patients. Data including; increase in mass size, painful mass, a heterogeneous picture on imaging techniques, and atypical findings on fine needle aspiration (FNA). The biopsy was examined by two expert histopathologists.

Results. The present study included 41 cases with a mean age of 47.51 ± 14.81 years, more than half of the cases were female 23 (56.1%). Most of the cases were from rural areas 24 (58.6%). And the majority of the cases had no family history of malignancy 29 (70.7%). However, nearly half of the cases were non-smokers 21 (51.2%). Meanwhile, the majority of the cases had a benign biopsy 39 (95.1%) while only 2 (4.9%) cases had malignant biopsy results. Features like increasing the size of the mass (70.73%) while only (29.27%) presented with pain, and most of these cases presented with less than 5 years (60.97%) while those who presented between 5 and 10 years in only (39.03%). However, postoperatively, the majority of patients suffered from numbness 27 (65.9%) followed by mouth deviation during laughing 2 (4.9%). Regarding the fine needle aspiration results of the patients; 80.48% of the patients recorded pleomorphic adenoma features, while 9.76% presented with atypical adenoma and Warthin's tumors.

Conclusion. Female gender, middle age, positive family history and smokers are frequent features of parotid gland tumors. Postoperative complications include seroma, hematoma

and facial neuropathy are recorded. Benign lesions are the most common pattern of parotid tumor than malignant. Enlarge size of the mass and chronic pain could be signs of malignancy of parotid gland tumors. Most common histology of parotid tumor is pleomorphic adenoma.

Keywords: parotid gland malignancy, atypical adenoma, benign parotid tumors, pleomorphic adenoma, head and neck mass, Warthin's tumors

Сафар А.А.А.¹✉, Сауд Дж.Д.², Салих М.Дж.³

¹ Учебная клиника Аль-Саддера, Басра, Ирак

² Учебная клиника Басры, Басра, Ирак

³ Медицинский колледж, Басра, Ирак

Частота встречаемости злокачественных новообразований околоушной слюнной железы у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу патологических доброкачественных образований

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Сафар А.А.А. – концепция исследования, методология, формальный анализ, проведение исследований, привлечение ресурсов, обработка данных, написание исходного текста статьи; Сауд Дж.Д. – научное руководство, концепция исследования, проведение исследований, обработка данных, написание исходного текста статьи; Салих М.Дж. – научное руководство, концепция исследования, проведение исследований, привлечение ресурсов, обработка данных, написание исходного текста статьи.

Этическое заявление. Все включенные пациенты были проинформированы о сути исследования и понимали его ценность, перед включением от них были получены устные согласия. Официальное одобрение на проведение исследования было получено от Управления здравоохранения Басры.

Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 05.09.2023

Принята: 11.03.2024

Контакты: medicalresearch20@yahoo.com

Резюме

Введение. Доброкачественные опухоли околоушной слюнной железы характеризуются незначительным риском злокачественного перерождения. Опухоли околоушной слюнной железы составляют почти 70% всех опухолей слюнных желез, и более 85% из них являются доброкачественными, поскольку 80% этих доброкачественных опухолей представляют собой плеоморфные аденомы.

Цель. Определение частоты встречаемости опухолей околоушной слюнной железы в Ираке и процента пациентов со злокачественными новообразованиями.

Материалы и методы. Рандомизированное контролируемое перекрестное исследование проводилось с января 2017 года по июль 2022 года. В исследовании принял участие 41 пациент. Данные исследования включали: увеличение размеров образования, болезненность, неоднородность картины при визуализации и атипичные результаты тонкоигольной аспирационной биопсии (FNA). Исследование биоптатов выполняли два специалиста-гистопатолога.



Результаты. В данном исследовании участвовал 41 пациент. Средний возраст пациентов составил $47,51 \pm 14,81$ года, более половины пациентов были лицами женского пола (23 (56,1%) испытуемых). Большинство пациентов были из сельской местности (24 (58,6%) испытуемых). У большей части пациентов не было случаев злокачественных новообразований в семейной истории болезни (29 (70,7%) испытуемых). При этом почти половина пациентов не курили (21 (51,2%) испытуемый). В большинстве случаев результаты биопсии показали доброкачественные новообразования (у 39 (95,1%) испытуемых), и только в 2 случаях (4,9%) новообразования были злокачественными. Увеличение размера новообразований выявлено у 70,73% пациентов, болевые ощущения отмечены у 29,27% испытуемых. Давность заболевания в большинстве случаев не превышала 5 лет (60,97%), в то время как количество пациентов, имевших давность заболевания от 5 до 10 лет, составило всего 39,03%. После хирургического вмешательства большая часть пациентов ощущала онемение (27 (65,9%) испытуемых), а также искривление рта во время смеха (2 (4,9%) испытуемых). Что касается результатов тонкоигольной аспирационной биопсии, то у 80,48% пациентов были выявлены признаки плеоморфной аденомы, а у 9,76% – атипичная аденома и бронхиогенная аденома (опухоль Уортина).

Закключение. Основными факторами риска развития опухолей околоушной слюнной железы являются женский пол, средний возраст, случаи заболевания среди родственников и курение. Послеоперационные осложнения проявляются серомами, гематомами и параличом мышц лица. Доброкачественные новообразования встречаются чаще злокачественных. Увеличение размеров новообразований и постоянная боль могут быть признаками злокачественной опухоли околоушной слюнной железы. Наиболее частой гистологической формой опухоли околоушной слюнной железы является плеоморфная аденома.

Ключевые слова: злокачественное новообразование околоушной слюнной железы, атипичная аденома, доброкачественные новообразования околоушной слюнной железы, плеоморфная аденома, новообразования в области головы и шеи, опухоли Уортина

■ INTRODUCTION

Parotid gland tumors account for almost 70% of all salivary gland tumors, and over 85% of them are benign, furthermore, 80% of these benign tumors are pleomorphic adenomas, primarily on their superficial lobe [1]. The third to sixth decades are the most often affected age groups, with a clear female predominance [1, 2]. These tumors often have a slow-growing, painless mass that ranges in diameter from 2 to 6 cm² when removed. In 4% of cases, tumors might be cancerous [3]. Histopathological findings include a bosselated surface, frequently with protrusions that resemble tongues (pseudopods) [4].

Malignant transformation is a risk that can range from 5–15% increase over time, is more common in older people [5, 6], and is related to the length of time the lesion has been present (1.5% in the first five years, 9.5% after 15 years) [2]. The clinical big size and the medical history of diagnostic or therapeutic radiation are additional determining criteria [7]. Adipose metaplasia, osseous metaplasia, squamous metaplasia (with keratinization), sebaceous metaplasia and mucinous metaplasia are only a few examples

of the metaplastic alterations that observed [8, 9]. Hyperchromasia, clumped chromatin, high nucleus-to-cytoplasm ratio, and necrotic background may be noticed [10].

The frequent benign salivary gland tumor is Warthin's tumors, which described as cystadenoma lymphomatous, is virtually always seen in the parotid [5, 11]. Warthin tumors are made up of a lymphoid stroma with germinal centers and varied amounts of papillary-cystic structures lined by oncocytic epithelial cells [12].

Undifferentiated carcinoma, mucoepidermoid carcinoma, squamous cell carcinoma, oncocytic adenocarcinoma, and adenocarcinoma can all result from the malignant transition, despite the fact that it is incredibly rare [13]. The Warthin's tumor is unique in that it frequently develop synchronous multiple tumors; mucoepidermoid carcinoma is the most common combination [14–16].

Mucoepidermoid carcinoma is the most prevalent malignant salivary gland neoplasm, representing 10% of all salivary gland tumors and 30% of all salivary gland cancers [17]. The WHO 2005 and 2017 classified mucoepidermoid carcinoma as a cancerous glandular epithelial tumor with columnar, clear cell, and oncocytoid characteristics based on its various clinical and histological characteristics [18]. According to numerous research, which suggest a female preference [19]. Mucoepidermoid carcinoma has a 50% 5-year survival rate, which rises to 90% to 100% in cases with low malignancy grade and 26% in situations of high-grade malignancy, while the 5-year survival rate of pleomorphic adenoma and Warthin's tumors were 90% and 80% respectively [20, 21].

■ PURPOSE OF THE STUDY

To determine the incidence of parotid tumors in their region and the percentage of malignant cases.

To the best of our knowledge, this is the first study that include such a number of patients to estimate the status of parotid tumors in Iraq.

■ MATERIALS AND METHODS

Study design and setting

A randomized prospective cross-sectional study had been conducted from January 2017 to July 2022, on 41 patients who attended the General Surgical Department at Al-Sader Teaching Hospital and the private clinic- Al-Saadi Private Hospital.

Inclusion criteria:

- Increase size of mass;
- Painful mass;
- Heterogeneous picture on imaging techniques;
- Atypical findings on fine needle aspiration (FNA).

Exclusion criteria:

All patients with benign lesions and have no malignant features were excluded from the study.

Sample size

A simple random sampling technique was applied to enroll (41 patients) in the current study, and it was assisted by Epi Info™ 7.2.5.0 a recommended program of CDC.



Preoperative preparation

All patients who were included in this study were well prepared before the operative day. A detailed history, meticulous examination, and accurate investigations had been done for the patients as hematological, biochemical, serological, immunological, and virological tests. An enhanced recovery program had been established 24 hours before the day of operation, and prophylactic antibiotics had been administered. All patients underwent preoperative FNA biopsies. All cases were investigated by frequent neck ultrasound examination.

Postoperative period

Patient was kept on a post-operative fluid regimen (the first 24 hour) and intravenous antibiotics for two days followed by oral antibiotics for four days. The biopsy was examined by two expert histopathologists, and the results were obtained accordingly.

Statistical analysis

This was done using (SPSS Inc. 26). The categorical data were presented as numbers and percentages, while the continuous data were presented as mean $\pm$ SD.

■ RESULTS

The present study included 41 cases with a mean age of 47.51 ± 14.81 years and median 53 years. More than half of the cases were female 23 (56.1%) compared to males 18 (43.9%). Additionally, most of the cases were from rural areas 24 (58.6%). The study also revealed that the majority of the cases had no family history of cancer 29 (70.7%) while, only 12 (29.3%) case had a positive family history. Nearly half of the cases were non-smokers 21 (51.2%) and about 20 (48.8%) were smokers (Table 1).

In relation to postoperative complications, the majority suffered from numbness 27 (65.9%) followed by mouth deviation 2 (4.9%). Moreover, a radiovac drain was used in only 10 (24.4%) cases and most of the cases developed seroma 12 (29.3%), and only 1 (2.4%) case suffered from hematoma at the site of the incision (Fig. 1).

Table 1
Basic features of the studies cases

Variables		No.	%
Age (years)	Mean $\pm$ SD	47.51 $\pm$ 14.81	
	Median	53.0	
	Minimum	16	
	Maximum	68	
	Range	52	
Gender	Male	18	43.9
	Female	23	56.1
Address	Urban	17	41.5
	Rural	24	58.5
Family history of malignancy	Present	12	29.3
	Absent	29	70.7
Smoking history	Smoker	20	48.8
	Non-smoker	21	51.2

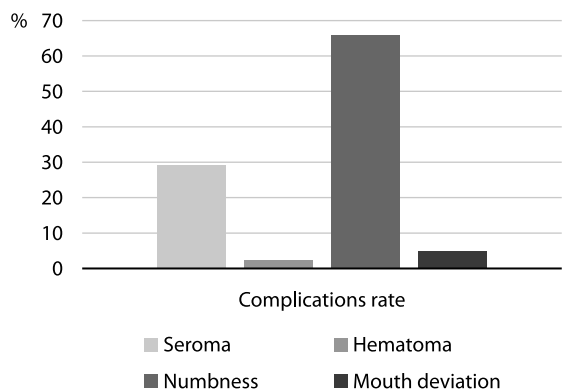


Fig. 1. Pie chart illustrated the rates of complications

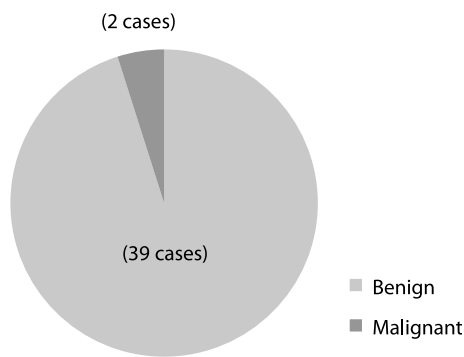


Fig. 2. Pie chart illustrated the rates of histopathological findings

Table 2
Clinical related data of the studies cases

Variables		No.	%
Symptoms at presentation	Enlarge size	29	70.73
	Pain	12	29.27
Duration of mass	<5 years	25	60.97
	5–10 years	16	39.03
Biopsy	FNA	37	90.24
	True cut biopsy	4	9.76
	None	0	0
Stage	I–II	40	97.56
	III and IV	1	2.44

The study showed that the majority of the cases had a benign pattern 39 (95.1%) while only 2 (4.9%) cases had malignant biopsies (Fig. 2).

It worthy to note, that most of the cases presented with enlarge size of the mass (70.73%) while only (29.27%) presented with pain. Most of cases presented with less than

Table 3
Preoperative FNAC findings of the patients enrolled in

Variables	No.	%
Atypical cells	4	9.76
Pleomorphic adenoma	33	80.48
Warthin tumor	4	9.76

Table 4
Preoperative assessment of patients by neck ultrasound

Variables	No.	%
Enlarge LN	35	85.36
Shape	Oval	58.53
	Round	41.47
Echogenicity	Homogeneous	48.78
	Heterogeneous	29.27
	Mixed	21.95
No necrosis	40	97.56
Central hilar	38	92.68

5 years (60.97%) while those who presented between 5–10 years were (39.03%). FNA was done in 90.24% and true cut biopsy done in 9.76%. In relation to disease stages, stage I–II was presented in 97.56% and only one case (2.44%) was stage III since tumors of intermediate and high malignancy require combined treatment (Table 2).

Regarding the FNA results, 80.48% of pleomorphic adenoma, while 9.76% with atypical adenoma and Warthin tumor (Table 3).

Table 4 showed the findings of neck ultrasound of LN. Enlargement of LN recorded in 35 (85.36%) of cases. Oval-shape LN found in 58.53% and round-shape in 41.47%. Homogeneous LN reported in 48.78% and heterogeneous in 29.27%. No necrosis documented in 97.56% of cases. Central hilum found in 92.68%.

■ DISCUSSION

All the cases in this study referred to our center complaining of primary benign parotid tumors with an indication of surgery and no evidence of malignant disease before the surgery were recorded, however, previous researches into parotid malignant progression has been considerable [22–24]. However, most of these researches lacked appropriate comparison groups as they investigated the temporal development or biological transformation of benign to malignant parotid tumors.

In this scenario, benign tumors with a long incubation time may develop into cancerous ones. Based on this fact, Choi et al., in their study found that throughout longer incubation times (more than 5 years), primary tumors had a higher probability of becoming cancerous [25].

The two cases with cancer gave a history of rapid increase in size and new pain episodes which is consistence with malignant pattern [26]. Specifically, mucoepidermoid carcinoma usually associated with these symptoms, interestingly [27], the tow discovered cases in the present study were mucoepidermoid carcinoma.

Facial nerve dysfunction is the most common postoperative complication found after parotid surgery and the reported prevalence is 18 to 27% in previous published studies [28, 29]. In our sample, majority of patients experienced temporary or persistent facial nerve dysfunction (65.9% paranesthesia and 4.9% mouth deviation), with total parotidectomy being the most widely used treatment.

Prevalence of post-parotidectomy residual seroma varies widely in the literature from 3–24% of patients, regardless of drain placement at the end of the parotidectomy [30]. In the present study, a radovac drain was used in only 10 (24.4%) cases and most of the patients who didn't have a drain developed seroma 12 (29.3%).

According to Marchese-Ragona et al., hematoma is uncommon and usually related to inadequate hemostasis at the time of the surgical procedure [31]. Interestingly, in the present study, only 1 (2.4%) case suffered from hematoma at the site of the incision.

Enlargement of LN recorded in 35 (85.36%) of cases. Oval-shape LN found in 58.53% and round-shape in 41.47%. Homogeneous LN reported in 48.78% and heterogeneous in 29.27%. No necrosis documented in 97.56% of cases. Central hilum found in 92.68%. These features mostly of benign nature, however further studies must be conduct to estimate the data for such pattern.

In future we recommend to conduct study to describe the patterns of transformation of benign tumor of parotid gland to malignant. A synchronous benign and malignant parotid gland tumor should be removed in order to draw the conclusion that Warthin's tumor has undergone a malignant change. Additionally, some components must be visible in the histologic study, such as infiltrating growths in the surrounding lymphoid tissue or transitional zones between benign oncocytic and malignant cells [14].

This study, it is the first study in Iraq that deal with the subject and it include a relatedly good number of cases in comparison to other studies on the same subject.

The study has several limitations, it is a single-center study, therefore, generalization of the results to all communities maybe not be fully accepted. Secondly, there were no specific centers for salivary gland diseases in our locality making the collection of cases difficult.

■ CONCLUSION

Female gender, middle age, positive family history and smokers are frequent features of parotid gland tumors. Postoperative complications include seroma, hematoma and facial neuropathy are recorded. Benign lesions are the most common pattern of parotid tumor than malignant. Enlarge size of the mass and chronic pain could be signs of malignancy of parotid gland tumors. Most common histology of parotid tumor is pleomorphic adenoma. The tendency for malignant transformation raise with time and must be in the future discuss.

■ REFERENCES

1. Tanaka F, Umino M, Maeda M, Nakayama R, Inoue K, Kogue R, Obara M, Sakuma H. Tumor blood flow and apparent diffusion coefficient histogram analysis for differentiating malignant salivary tumors from pleomorphic adenomas and Warthin's tumors. *Sci Rep.* 2022;12(1):5947. doi: 10.1038/s41598-022-09968-2.
2. Panwar K, Khambra P, Kumari M. Cytological and Histopathological Correlation of Various Salivary Gland Lesions. *International Journal of Advanced Science and Technology.* 2020;29(12):2215–2226.



3. Tarsitano A., Pizzigallo A., Giorgini F., Marchetti C. Giant pleomorphic adenoma of the parotid gland: an unusual case presentation and literature review. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2015;35(4):293–296.
4. Almeslet A.S. Pleomorphic adenoma: a systematic review. *International journal of clinical pediatric dentistry*. 2020;13(3):284–287.
5. Hellquist H., Paiva-Correia A., Vander Poorten V., Quer M., Hernandez-Prera J.C., Andreasen S., Zbären P., Skalova A., Rinaldo A., Ferlito A. Analysis of the Clinical Relevance of Histological Classification of Benign Epithelial Salivary Gland Tumours. *Adv Ther*. 2019;36(8):1950–1974. doi: 10.1007/s12325-019-01007-3.
6. Gorski Z., Purgina B., Wasserman J.K. Glial Fibrillary Acidic Protein Expression Helps Distinguish Pleomorphic Adenoma from Histologic Mimics. *Head Neck Pathol*. 2022;16(3):695–702. doi: 10.1007/s12105-021-01409-2.
7. Kara H., Sönmez S., Bağbudar S., Güllüoğlu M., Başaran B. Malignant Transformation of Parotid Gland Non-sebaceous Lymphadenoma: Case Report and Review of Literature. *Head Neck Pathol*. 2020;14(4):1123–1128. doi: 10.1007/s12105-020-01133-3.
8. Brisebois S., Chababi Atallah M., Borduas M., Fortier P.H. A challenging case of squamous metaplasia in a pleomorphic adenoma: diagnostic and clinical pitfalls. *J Surg Case Rep*. 2015;2015(9):rjv113. doi: 10.1093/jscr/rjv113.
9. Seethala R.R. Salivary Gland Tumors: Current Concepts and Controversies. *Surg Pathol Clin*. 2017;10(1):155–176. doi: 10.1016/j.path.2016.11.004.
10. Walvekar R.R., Filho P.A.A., Seethala R.R., Gooding W.E., Heron D.E., Johnson J.T., Ferris R.L. Clinicopathologic features as stronger prognostic factors than histology or grade in risk stratification of primary parotid malignancies. *Head Neck*. 2011;33(2):225–231. doi: 10.1002/hed.21433.
11. Laccourreye O., Lépine C. Warthin's tumour: Not so benign! *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2020;137(6):449. doi: 10.1016/j.anorl.2020.05.003.
12. Chen S.L., Hwang C.C., Liu Y.C., Chen W.T., Yang S.W. Warthin's tumor with necrotizing tuberculous granulomatous inflammation causing severe facial nerve adhesion in parotid gland: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(7):e18763. doi: 10.1097/MD.00000000000018763.
13. Khanna M. Histogenesis of salivary gland neoplasms. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*. 2022;10(4):11–16.
14. Seok J., Jeong W.J., Ahn S.H., Jung Y.H. The growth rate and the positive prediction of needle biopsy of clinically diagnosed Warthin's tumor. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276(7):2091–2096. doi: 10.1007/s00405-019-05493-7.
15. Alvi S., Chudek D., Limaem F. *Parotid Cancer*. 2023 May 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
16. Alnofaie H., Alshammeri T., Alturkistany Y., Aljabab A., Alweteid A. Giant pleomorphic adenoma of parotid gland in Saudi Arabia: a rare case report. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2020;2(8):1258–1263.
17. Peraza A., Gómez R., Beltran J., Amarista F.J. Mucoepidermoid carcinoma. An update and review of the literature. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2020;121(6):713–720. doi: 10.1016/j.jormas.2020.06.003.
18. Miyabe S., Okabe M., Nagatsuka H., Hasegawa Y., Inagaki A., Ijichi K., Nagai N., Eimoto T., Yokoi M., Shimozato K., Inagaki H. Prognostic significance of p27Kip1, Ki-67, and CRTC1-MAML2 fusion transcript in mucoepidermoid carcinoma: a molecular and clinicopathologic study of 101 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(7):1432–41. doi: 10.1016/j.joms.2009.03.021.
19. Hsieh M.S., Wang H., Lee Y.H., Ko J.Y., Chang Y.L. Reevaluation of MAML2 fusion-negative mucoepidermoid carcinoma: a subgroup being actually hyalinizing clear cell carcinoma of the salivary gland with EWSR1 translocation. *Hum Pathol*. 2017;61:9–18. doi: 10.1016/j.humpath.2016.06.029.
20. Rabinov J.D. Imaging of salivary gland pathology. *Radiol Clin North Am*. 2000;38(5):1047–57, x-xi. doi: 10.1016/s0033-8389(05)70220-7.
21. Lin C.C., Tsai M.H., Huang C.C., Hua C.H., Tseng H.C., Huang S.T. Parotid tumors: a 10-year experience. *Am J Otolaryngol*. 2008;29(2):94–100. doi: 10.1016/j.amjoto.2007.03.002.
22. Kim J.W., Kwon G.Y., Roh J.L., Choi S.H., Nam S.Y., Kim S.Y., Cho K.J. Carcinoma ex pleomorphic adenoma of the salivary glands: distinct clinicopathologic features and immunoprofiles between subgroups according to cellular differentiation. *J Korean Med Sci*. 2011;26(10):1277–85. doi: 10.3346/jkms.2011.26.10.1277.
23. Bradley P.J. The recurrent pleomorphic adenoma conundrum. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;26(2):134–141. doi: 10.1097/MOO.0000000000000435.
24. Olsen K.D., Lewis J.E. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: a clinicopathologic review. *Head Neck*. 2001;23(9):705–12. doi: 10.1002/hed.1100.
25. Choi S.Y., Choi J., Hwang I., Cho J., Ko Y.H., Jeong H.S. Comparative Longitudinal Analysis of Malignant Transformation in Pleomorphic Adenoma and Recurrent Pleomorphic Adenoma. *J Clin Med*. 2022;11(7):1808. doi: 10.3390/jcm11071808.
26. Peraza A., Gómez R., Beltran J., Amarista F.J. Mucoepidermoid carcinoma. An update and review of the literature. *Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery*. 2020;121(6):713–720.
27. Boahene D.K., Olsen K.D., Lewis J.E., Pinheiro A.D., Pankratz V.S., Bagniewski S.M. Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland: the Mayo clinic experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(7):849–56. doi: 10.1001/archotol.130.7.849.
28. Guntinas-Lichius O., Klusmann J.P., Wittekindt C., Stennert E. Parotidectomy for benign parotid disease at a university teaching hospital: outcome of 963 operations. *Laryngoscope*. 2006;116(4):534–40. doi: 10.1097/01.mlg.0000200741.37460.ea.
29. Al Salamah S.M., Khalid K., Khan I.A., Gul R. Outcome of surgery for parotid tumours: 5-year experience of a general surgical unit in a teaching hospital. *ANZ J Surg*. 2005;75(11):948–952.
30. Cohen O., Gabay S., Khaff A. Insertion of a vacuum based drain for post-parotidectomy non-resolving seroma in an outpatient setting. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2021;59(2):197–201.
31. Marchese-Ragona R., De Filippis C., Marioni G., Staffieri A. Treatment of complications of parotid gland surgery. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2005;25(3):174–178.



Yaseen W.K.

Baghdad Medical City Complex, Baghdad, Iraq

Percutaneous Nephrostomy is Superior to Ureteric Stenting in the Treatment of Urinary Obstruction in Regard to the Quality of Life and Pain Score

Conflict of interest: nothing to declare.
The article is published in the author's edition.

Submitted: 19.11.2023

Accepted: 11.03.2024

Contacts: abudallaham@gmail.com

Abstract

Introduction. The urinary obstruction occur due to stones, sepsis and acute kidney traumas that can be managed by nephrostomy or ureteral stenting.

Purpose. To compare the quality of life (QoL) and pain score between ureteric stenting (US) and percutaneous nephrostomy (PCN) insertion in patients with acute ureteral obstruction secondary to urolithiasis.

Materials and methods. This is a prospective, single-centre study compared the QoL in individuals who underwent either PCN or US at period of 12 months at Department of Urology. Totally, 44 cases with renal stones plus obstructing uropathologies were enrolled. The detection of the obstructing ureter and stone site were done by CT or US and x-ray. A percutaneous polyurethane placed or stents were inserted. A guide-wire was inserted into the kidney via the rigid cystoscope. The verbal visual analogue scale (VAS) was used to scored pain. The EuroQol EQ-5D questionnaire was used to QoL assessment.

Results. Stone diameters was significantly larger in PCN than in US ($P<0.05$). The distribution of stone sites were significant different between the two groups ($P<0.05$) in which more cases with proximal site (12, 54.5%) underwent PCN while more cases with distal sites (10, 45.5%) underwent US. Significantly, the days of hospitalisation was found to be longer in PCN than US (6.9 days vs. 4.5 days). VAS score of pain in both groups was statistically different ($P<0.05$), which were better in PCN than US. During the procedures, there were no issue of failure. However, there were more subjects with US suffered from stent syndrome (haematuria, storage urinary symptoms and dysuria) than PCN subjects (27.2% vs. 13.6% respectively). Cases undergoing US documented more difficulties in resuming their daily activities (54.5%), movement (31.8%), self-caring (22.8%) and depressed mode (27.3%) than PCN cases [daily activities (36.4%), movement (9.1%), self-caring (9.1%) and depressed mode (13.6%)]. The important point of EuroQol EQ-5D questionnaire noticed in the pain outcome, the number of patients of PCN (7 cases) significantly smaller than cases of US (7 cases) ($P<0.05$).

Conclusion. Both US and PCN have negative impact on a patient's QoL, in terms of daily activities, motions and pain. The data of this study supporting the usage of PCN. A marked improvement in a patient's QoL is evidence in PCN than US, since with the use of US, the QoL outcomes significantly worsens over time as compared to those who have PCN.

Keywords: ureteric stent, nephrostomy tube, ureteral obstruction, QoL



Ясин В.К.
Городской медицинский комплекс, Багдад, Ирак

Преимущества чрескожной нефростомии перед стентированием мочеточника в лечении обструкции мочевыводящих путей на основании показателей качества жизни и оценки боли

Конфликт интересов: не заявлен.
Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 19.11.2023
Принята: 11.03.2024
Контакты: abudallaham@gmail.com

Резюме

Введение. Обструкция мочевыводящих путей возникает в результате образования камней, сепсиса и острых травм почек и может быть устранена с помощью нефростомии или стентирования мочеточника.

Цель. Сравнить показатели качества жизни (QoL) и уровень боли при проведении стентирования мочеточника (СМ) и чрескожной нефростомии (ЧНС) у пациентов с острой обструкцией мочеточника, обусловленной мочекаменной болезнью.

Материалы и методы. В данном перспективном одноцентровом исследовании сравнивали качество жизни (КЖ) лиц, подвергшихся чрескожной нефростомии или стентированию мочеточника в течение 12 месяцев в отделении урологии. В исследовании приняли участие 44 пациента с камнями в почках и обструктивными уропатологиями. Обструкция мочеточника и места расположения камней были выявлены с помощью КТ или УЗИ и рентгенографии. Выполняли чрескожное введение полиуретановой трубки или установку стентов. Проволочный проводник вводили в почечную лоханку с помощью жесткого цистоскопа. Для оценки боли использовалась вербальная визуальная аналоговая шкала (VAS). Для оценки КЖ использовался опросник EuroQoL EQ-5D.

Результаты. Диаметр камней у пациентов после ЧНС был значительно больше, чем у пациентов после СМ ($P < 0,05$). Распределение участков образования камней существенно различалось между двумя группами ($P < 0,05$). При этом у пациентов после ЧНС чаще обнаруживали камни в проксимальном отделе (12, 54,5%), а у пациентов после СМ – в дистальном (10, 45,5%). Важно отметить, что продолжительность госпитализации после ЧНС была более длительной, чем после СМ (6,9 дня по сравнению с 4,5 дня). Оценка боли по шкале VAS в обеих группах статистически достоверно различалась ($P < 0,05$) и была лучше у пациентов после ЧНС, чем у пациентов после СМ. У всех пациентов оперативные вмешательства были выполнены успешно. Кроме этого, у пациентов, перенесших СМ, чаще развивались стент-зависимые синдромы (гематурия, симптомы застоя мочи и дизурия), чем у пациентов, перенесших ЧНС (27,2% по сравнению с 13,6% соответственно). У пациентов после СМ отмечено больше сложностей с возвращением к повседневной жизнедеятельности (54,5%), с двигательной активностью (31,8%), с самообслуживанием (22,8%) и выходом из депрессивного состояния (27,3%), чем у пациентов после ЧНС (повседневная

активность – у 36,4%, двигательная активность – у 9,1%, самообслуживание – у 9,1%, выход из депрессивного состояния – у 13,6%). По результатам оценки боли с помощью опросника EuroQol EQ-5D показатели пациентов, перенесших ЧНС (7 случаев), были значительно ниже, чем показатели пациентов, перенесших СМ (7 случаев) ($P < 0,05$).

Заключение. Как СМ, так и ЧНС неблагоприятно сказываются на КЖ пациента в плане повседневной жизнедеятельности, двигательной активности и болевых ощущений. Данные настоящего исследования свидетельствуют в пользу проведения ЧНС. Выраженное улучшение КЖ пациентов после ЧНС подтверждает, что этот метод предпочтительнее СМ, поскольку показатели КЖ пациентов, перенесших СМ, значительно ухудшаются с течением времени, в отличие от показателей пациентов, перенесших ЧНС.

Ключевые слова: стент мочеочника, нефростомическая трубка, обструкция мочеочника, качество жизни

■ INTRODUCTION

The urinary obstruction occur due to stones, sepsis and acute kidney traumas that manage by nephrostomy or ureteral stenting [1]. Percutaneous nephrostomy (PCN) tube and stenting of ureter (US) are urosurgical drainage procedures [1]. The decision to choose between two techniques is depend on urologist, risks, outcome, complexity, cost, quality of life (QoL) and complication [2]. The ureteral double J stenting is widely used and more practicable, in managing case with acute ureteric obstruction than percutaneous nephrostomy. Several studies compared between these two procedures, however, no conclusive information about best one improve QoL [2, 3].

Joshi and co-authors [4] concluded, there was no difference seen in the overall health conditions. Otherwise, Mokhmalji et al. [5] assessed QoL at two time points immediately following drainage and one month thereafter. Furthermore, the findings were not statistically significant, a tendency toward favourable of PCN over stenting was evident. Zhao et al. [6] mentioned that QoL progressively improved in the PCN group but deteriorated in the stenting group.

■ PURPOSE OF THE STUDY

To compare the quality of life (QoL) and pain score between ureteric stenting (US) and percutaneous nephrostomy (PCN) insertion in patients with acute ureteral obstruction secondary to urolithiasis.

■ MATERIALS AND METHODS

Study design and setting

This is a prospective, single-centre study compared the QoL and pain score in individuals who underwent either PCN or US at period of 12 months from 13th May 2021 to 12th May 2022 at Department of Urology.



Participants

Totally, 44 cases with renal stones plus obstructing uropathologies were enrolled. The detection of the obstructing ureter and stone site were done by CT or US and x-ray.

Inclusion criteria

1. Obstructing stones.
2. Fever ($>38^{\circ}\text{C}$).
3. Acute renal failure.
4. $\text{eGFR} \leq 60 \text{ ml/min}$.
5. Pain.
6. Solitary urolithiasis.
7. Bilateral stones.

Exclusion criteria

1. <18 years.
2. Pregnancy.
3. Contraindications to the drainage.
4. Uncorrected coagulopathy.
5. Hemodynamic instability.
6. Urinary tract anomalies.
7. Ectopic kidney.

Data collection

Demographic data included age, gender, BMI, co-morbidities, positive urine culture, stone size and locations, and eGFR and the indications for drainage method were collected.

Procedure

A percutaneous polyurethane placed or stents were inserted. A guide-wire was inserted into the kidney via the rigid cystoscope. The verbal visual analogue scale (VAS) was used to scored pain [7]. The EuroQol EQ-5D questionnaire was used to QoL assessment [8].

Statistical analysis

Statistical Package for the Social Sciences software SPSS ver. 24 (IBM, Chicago, USA) used to analysed results. The median, frequencies and percentage were expressed the descriptive data. Unpaired T-test was used to determine the difference between the groups. P-value of less 0.05 is considered significant.

■ RESULTS

In total, 22 US subjects and 22 PCN subjects were investigated. The demographics and stone data are presented in Table 1. Age, sex, BMI, eGFR values and comorbidities were non-significant correlated between two arms of the study. Stone diameters was significantly larger in PCN than in US ($P<0.05$). The distribution of stone sites were significant different between the two groups ($P<0.05$) in which more cases with proximal site (12, 54.5%) underwent PCN while more cases with distal sites (10, 45.5%) underwent US. Significantly, the days of hospitalisation was found to be longer in PCN than US (6.9 days vs. 4.5 days).

VAS score of pain in both groups was statistically different ($P<0.05$), which were better in PCN than US. During the procedures, there were no issue of failure. However, there were more subjects with US suffered from stent syndrome (haematuria, storage urinary symptoms and dysuria) than PCN subjects (27.2% vs. 13.6% respectively).

EQ-5D questionnaire outcomes are listed in Table 2. Cases undergoing US documented more difficulties in resuming their daily activities (54.5%), movement (31.8%), self-caring (22.8%) and depressed mode (27.3%) than PCN cases [daily activities (36.4%), movement (9.1%), self-caring (9.1%) and depressed mode (13.6%)]. The important point of EuroQol EQ-5D questionnaire noticed in the pain outcome, the number of patients of PCN (7 cases) significantly smaller than cases of US (7 cases) ($P<0.05$).

The indications of two procedures were listed in Table 3. The only significant difference between the groups were the presence of sepsis, which was more indicated in PCN (12 cases) than US (5 cases).

Table 1
Demographics and stone data of the study

Variables		US (n=22) n (%)	PCN (n=22)	P-value
Age (years), median		55	52	NS
Sex	Male	12 (54.5)	9 (40.9)	NS
	Female	10 (45.5)	13 (59.1)	
BMI (kg/m ²), median		29	27	NS
Comorbidities		12 (54.5)	11 (50.0)	NS
eGFR (mL/min/1.73 m ²), median		71.5	65.9	NS
Stone size (cm ³), median		1.7	2.2	<0.05
Site of stone	Proximal	4 (18.1)	12 (54.5)	<0.05
	Mid ureter	8 (36.4)	7 (31.9)	
	Distal	10 (45.5)	3 (13.6)	
Hospitalisation (days), median		4.5	6.9	<0.05
VAS score of pain	Nil	5.5±2.5	4.6±1.5	<0.05
	I	8.2±2.2	3.7±1.2	
Complication like stent syndrome (haematuria, storage urinary symptoms and dysuria)		6 (27.2)	3 (13.6)	<0.05

Table 2
EuroQol EQ-5D questionnaire outcomes

EQ-5D questionnaire	Postoperative (one month)		P-value
	PCN	US	
	n (%)		
Movement	2 (9.1)	7 (31.8)	NS
Self-care	2 (9.1)	5 (22.8)	NS
Daily activity	8 (36.4)	12 (54.5)	NS
Pain	7 (31.8)	13 (59.1)	<0.05
Depression	3 (13.6)	6 (27.3)	NS

Table 3
Indication of US and PCN

Indications	US	PCN	P-value
	n (%)		
Sepsis	5 (22.7)	12 (54.5)	<0.05
Dysfunction	8 (36.4)	10 (45.5)	NS
Pain	13 (59.1)	6 (27.3)	NS
Solitary kidney	3 (13.6)	1 (4.5)	NS
Bilateral obstruction	3 (13.6)	3 (13.6)	NS

■ DISCUSSION

PCN tubes and US are both established, which are used commonly as alternative procedures for relief the obstruction of upper urinary tract, especially in cases of infection, renal failure or severe pain. These two procedures of treatment expected to be equal in efficacy.

Ramsey et al. [9] reported that retrograde stent insertion lead to an increase rate of bacteraemia. Some authors ascertained that stent insertion is significantly more hazardous in cases who presented with acute obstructive symptoms whereas PCN insertion is a preferred drainage method for case presenting with sepsis [10].

Postoperative pain VAS score are comparable in both methods, of which, patients from stenting arm reported high VAS scores than PCN arm. This is dissimilar to other studies [4, 5]. The findings of high postoperative pain in the stenting arm might be explained by the fact that the method was done by passing a rigid cystoscope with local anaesthesia given transurethral. While, in the PCN arm took a longer time for renal system to be recover post drainage, which is supported by Shoshany et al. [11].

Whilst PCN tubes are associated with complications like displacement (bag leakage) and sepsis [12, 13], procedure complication rates were higher in the stenting group, opposing the outcomes [11].

Commonly, ureteric stents are associated with fewer urinary tract symptoms and various pain degrees in the bladder region due to mechanical irritation [14, 15], and these have effects on a patient's general health, daily activities, mood and motions [4].

Furthermore, the number of visiting to emergency room be greater in US arm than PCN group. In PCN cases, they suffered from discomfort and difficulties in movement, personal hygiene domains and self-care due to the presence of the tube. Our findings are corroborated with other studies [3, 6] which shown, during time, the general symptoms in PCN cases improved but in US cases it worsened. Nevertheless, the data of this study supported superior QoL in patients underwent nephrostomy tube insertion.

■ CONCLUSION

Both US and PCN have negative impaction on a patient's QoL, in terms of daily activities, motions and pain. The data of this study supporting the usage of PCN. A marked improvement in a patient's QoL is evidence in PCN than US, since with the use of US, the QoL outcomes significantly worsens over time as compared to those who have PCN.

■ REFERENCES

1. Karim R, Sengupta S., Samanta S., Aich R.K., Das U., Deb P. Percutaneous nephrostomy by direct puncture technique: An observational study. *Indian J Nephrol.* 2010;20(2):84–8.
2. de Sousa Morais N, Pereira J.P, Mota P, Carvalho-Dias E., Torres J.N., Lima E. Percutaneous nephrostomy vs ureteral stent for hydronephrosis secondary to ureteric calculi: impact on spontaneous stone passage and health-related quality of life-a prospective study. *Urolithiasis.* 2019;47(6):567–573.
3. Jiang H., Huang D., Yao S., Liu S. Improving drainage after percutaneous Nephrolithotomy based on health-related quality of life: a prospective randomized study. *J Endourol.* 2017;31(11):1131–8.
4. Joshi H.B., Adams S., Obadeyi O.O., Rao P.N. Nephrostomy tube or 'JJ' ureteric stent in ureteric obstruction. Assessment of patient perspectives using quality-of-life survey and utility analysis. *Eur Urol.* 2001;39:695.
5. Mokhmalji H., Braun P.M., Martinez Portillo F.J., Siegmund M., Alken P., Köhrmann K.U. Percutaneous nephrostomy versus ureteral stents for diversion of hydronephrosis caused by stones: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol.* 2001;165:1088.
6. Zhao P.T., Hoenig D.M., Smith A.D., Okeke Z. A randomized controlled comparison of nephrostomy drainage vs ureteral stent following percutaneous Nephrolithotomy using the Wisconsin StoneQOL. *J Endourol.* 2016;30(12):1275–84.
7. Aicher B., Peil H., Peil B., Diener H.C. Pain measurement: Visual Analogue Scale (VAS) and Verbal Rating Scale (VRS) in clinical trials with OTC analgesics in headache. *Cephalalgia.* 2012;32(3):185–97.
8. Balestroni G., Bertolotti G. L'EuroQol-5D (EQ-5D): uno strumento per la misura della qualità della vita [EuroQol-5D (EQ-5D): an instrument for measuring quality of life]. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2012;78(3):155–9. Italian.
9. Ramsey S., Robertson A., Ablett M.J., Meddings R.N., Hollins G.W., Little B. Evidence-based drainage of infected hydronephrosis secondary to ureteric calculi. *J Endourol.* 2010;24:185.
10. Xu Z.H., Yang Y.H., Zhou S., Lv J.L. Percutaneous nephrostomy versus retrograde ureteral stent for acute upper urinary tract obstruction with urosepsis. *J Infect Chemother.* 2021;27(2):323–328.
11. Shoshany O., Erlich T., Golan S., Kleinmann N., Baniel J., Rosenzweig B., Eisner A., Mor Y., Ramon J., Winkler H., Lifshitz D. Ureteric stent versus percutaneous nephrostomy for acute ureteral obstruction – clinical outcome and quality of life: a bi-center prospective study. *BMC Urol.* 2019;19(1):79.
12. Wang C.J., Hsu C.S., Chen H.W., Chang C.H., Tsai P.C. Percutaneous nephrostomy versus ureteroscopic management of sepsis associated with ureteral stone impaction: a randomized controlled trial. *Urolithiasis.* 2016;44(5):415–9. doi: 10.1007/s00240-015-0852-7.
13. Mondal U., Viswanathan S., Sreenivasan Kodakkattil S. Percutaneous Nephrostomy in Complicated Urinary Tract Infections. *Cureus.* 2022;14(7):e26682.
14. Mosayyebi A., Manes C., Carugo D., Somani B.K. Advances in Ureteral Stent Design and Materials. *Curr Urol Rep.* 2018;19(5):35.
15. Boeykens M., Keller E.X., Bosio A., Wiseman O.J., Contreras P., Ventimiglia E., Talso M., Pietropaolo A., Taily T., De Coninck V. Impact of Ureteral Stent Material on Stent-related Symptoms: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol Open Sci.* 2022;45:108–117.



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.1.025>
УДК 616-001.17-002.3-022-06-07-036.22



Коньков С.В.¹, Илюкевич Г.В.²✉

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Эпидемиология и диагностика гнойно-септических осложнений у пациентов с тяжелой ожоговой болезнью

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Илюкевич Г.В. – постановка проблемы, редактирование текста статьи, формирование выводов исследования; Коньков С.В. – разработка концепции статьи, сбор материала, составление черновика рукописи.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Подана: 10.01.2024

Принята: 11.03.2024

Контакты: georgi_ilukevich@mail.ru

Резюме

Цель. Проведение анализа данных локального мониторинга частоты развития и микробного пейзажа гнойно-септических состояний, а также их ранней диагностики у пациентов с ожоговой травмой с целью построения дальнейшей тактики их рациональной антибиотикотерапии.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективно-проспективный анализ результатов посевов 764 образцов (кровь, отделяемое ожоговых ран, мокрота, эндотрахеальный аспират из интубационной трубки или трахеостомы, моча и др.) от 273 пациентов (163 мужчины и 110 женщин) в возрасте 44 (19–66) лет с ожоговой болезнью, находящихся на лечении в отделении анестезиологии и реанимации учреждения здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 1». Рост микроорганизмов получен в 454 образцах (59,4%), посев не дал роста в 310 (40,6%) случаях.

Результаты. У 238 пациентов (87,2% от всех пострадавших) на различных этапах течения ожоговой болезни регистрировались те или иные гнойно-септические осложнения, из них наиболее клинически значимыми были инфекции кровотока, сепсис, пневмонии, раневая инфекция, инфекции мочевыводящей системы, инфекции со стороны глаз в виде вторичного инфицирования, инфекции пазух и среднего уха. Диагностика данных состояний основывалась как на клинической картине основной патологии, так и на имеющих место изменениях лабораторных показателей – биомаркеров воспаления.

Заключение. Наиболее клинически значимыми и грозными гнойно-септическими осложнениями у пациентов с ожоговой болезнью явились раневая инфекция, пневмонии и сепсис, в родовидовой структуре которых преобладала госпитальная флора, представленная *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* и др. Полученные данные по эпидемиологии и видовой структуре возбудителей гнойно-септических осложнений

у пациентов с ожоговой болезнью позволили провести их своевременную диагностику и разработку эффективных схем лечения.

Ключевые слова: ожоговая болезнь, гнойно-септические осложнения, микроб, раневая инфекция, сепсис, эпидемиология, ранняя диагностика

Sergey V. Konkov¹, Georgy V. Ilukevich²✉

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Epidemiology and Diagnosis of Purulent-Septic Complications in Patients with Severe Burn Disease

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Georgy V. Ilukevich – statement of the problem, editing the text of the article, drawing up research conclusions; Sergey V. Konkov – development of the concept of the article, material processing, drafting the manuscript.

Funding: the study had no sponsorship.

Submitted: 10.01.2024

Accepted: 11.03.2024

Contacts: georgi_ilukevich@mail.ru

Abstract

Purpose. Conducting an analysis of data from local monitoring of the frequency of development and microbial compound of purulent-septic conditions, as well as their early diagnosis in patients with burn injury in order to develop further tactics for their rational antibiotic therapy.

Materials and methods. A retrospective-prospective analysis of culture results was performed on 764 samples (blood, burn wound discharge, sputum, endotracheal aspirate from an endotracheal tube or tracheostomy, urine, etc.) from 273 patients (163 men and 110 women) aged 44 (19–66) years with burn disease, being treated in the department of anesthesiology and intensive care of the health care institution Gomel City Clinical Hospital No. 1. The growth of microorganisms was obtained in 454 samples (59.4%), culture did not give growth in 310 (40.6%) cases.

Results. In 238 patients (87.2% of all victims) at various stages of the burn disease, certain purulent-septic complications were recorded, of which the most clinically significant were bloodstream infections, sepsis, pneumonia, wound infections, urinary tract infections, eye infections in the form of secondary infection, sinus and middle ear infections. Diagnosis of these conditions was based both on the clinical picture of the underlying pathology and on changes in laboratory parameters – biomarkers of inflammation.

Conclusion. The most clinically significant and dangerous purulent-septic complications in patients with burn disease were wound infection, pneumonia and sepsis, in the generic structure of which the hospital flora, represented by *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, etc., predominated. on the epidemiology and species structure of causative agents of purulent-septic complications in patients with burn disease allowed for their timely diagnosis and development of effective treatment regimens.



Keywords: burn disease, purulent-septic complications, microbe, wound infection, sepsis, epidemiology, early diagnosis

■ ВВЕДЕНИЕ

В структуре внешних причин смерти термическая травма занимает одно из ведущих мест в мире и сопровождается значительными социально-экономическими затратами, связанными с лечением, реабилитацией и высоким уровнем инвалидизации пострадавших, а смертность от ожоговых повреждений занимает 3-е место среди всех травматических факторов в мирное время, в локальных войнах и военных конфликтах глубокие ожоги наблюдаются приблизительно у 30% пострадавших [1–4]. Согласно данным Министерства здравоохранения в России, в 2018 году число ожоговых травм составило 1,71 на 1000 населения [5]. По официальной статистике, ежегодно в Республике Беларусь регистрируется около 30 000 случаев ожоговых травм, из них около 6000 пациентов с ожогами госпитализируются в стационар, более 300 умирает. Это, как правило, люди молодого и трудоспособного возраста.

Развивающаяся на фоне ожоговой болезни (ОБ) токсемия приобретает системный характер, влияющий, в свою очередь, на течение и исход патологического состояния в целом. Одним из значимых составляющих патогенеза ожоговой болезни является иммунный дистресс-синдром, сопровождающийся блокадой его гуморальных и клеточных компонентов с присоединением уже на самых ранних этапах ее развития вторичной, в большинстве случаев нозокомиальной, инфекции [6–9]. Развившиеся гнойно-септические состояния, в том числе и наиболее грозное среди них сепсис, не только ухудшают течение основного заболевания и определяют тяжесть пострадавшего, но и в ряде случаев (по данным литературы, более чем в 75%) могут явиться непосредственной причиной неблагоприятного исхода [10, 11]. Современный уровень развития интенсивной терапии и комбустиологии позволил снизить летальность и увеличить продолжительность жизни даже при самой тяжелой травме, но, к сожалению, и привел к росту количества инфекционных осложнений [12, 13].

Ухудшение результатов лечения гнойно-септических осложнений у пациентов с ожоговой травмой в значительной степени связано с отсутствием статистически достоверных данных об их возбудителях, на основании которых возможно построение адекватной антибактериальной терапии.

Исходя из вышесказанного, становится очевидным факт важности исследований этиологии и ранней диагностики гнойно-септических осложнений у пациентов с тяжелым течением ОБ с целью контроля за развитием инфекции и дальнейшей оптимизации антибактериальной терапии, которая невозможна без знаний об этиологической структуре и уровне резистентности ведущих возбудителей инфекций.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ данных локального мониторинга частоты развития и микробного пейзажа гнойно-септических состояний, а также их ранней диагностики у пациентов с ожоговой травмой с целью построения дальнейшей тактики рациональной антибиотикотерапии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено ретроспективно-проспективное исследование, включающее 273 пациентов (163 мужчины и 110 женщин) в возрасте [Me25–Me75] 44 (19–66) лет с ОБ, находящихся на лечении в отделении анестезиологии и реанимации учреждения здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 1» в 2018–2022 годах. В обследуемую группу вошли пациенты с площадью ожогов 15% и более [11–28] общей поверхности тела (из них глубокие ожоги составляли 10% и более [2–19]. Термоблестяционная травма (ТИТ) той или иной степени тяжести отмечена у 145 (53,1%) пациентов с термическими ожогами. Критериями исключения являлись возраст пациентов старше 70 лет, хронические заболевания в стадии обострения и декомпенсации. Исследование было одобрено этическими комитетами БелМАПО и ГомГМУ.

Всего было изучено 764 изолята, выделенных в различные сроки ОБ и из различных биологических сред (кровь, отделяемое ожоговых ран, мокрота, эндотрахеальный аспират из интубационной трубки или трахеостомы, моча) от 273 пациентов (в среднем 2,8 на 1 пациента). Количество проб, взятых у одного пациента, зависело от ряда факторов, в частности от тяжести и длительности течения ОБ, наличия ТИТ, присоединения гнойно-септических осложнений, развития сепсиса и т. д. Рост микроорганизмов получен в 454 образцах (59,4%), посев не дал роста в 310 (40,6%) случаях. Забор крови на аэробную и факультативную анаэробную микрофлору и кандиды проводился во флаконы Bact/Alert FA Aerobic и Bact/Alert PF Pediatric, на строгие анаэробы – во флаконы Bact/Alert FN Anaerobic/ с соблюдением основных правил забора материала из интактной периферической вены не менее 2 раз в течение часа сразу после поступления пациента в отделение до начала антибактериальной терапии либо перед введением очередной дозы антибактериального препарата. Затем каждые 7 дней до перевода в ожоговое отделение при благоприятном течении либо через 3 дня при неэффективности проводимой терапии. Забранный материал инкубировался в приборе Bact/Alert 3D, при появлении роста высев проводился на чашки с соответствующей питательной средой. Бактериологические исследования проводились на автоматическом анализаторе Vitek-2 Compact, bioMerieux (Франция) и автоматическом анализаторе культур крови и других в норме стерильных жидкостей Bact/ALERT 3D, bioMerieux (Франция) в лаборатории Центральной санитарно-эпидемиологической станции г. Гомеля и в РНПЦ радиационной медицины и экологии человека г. Гомеля.

Степень микробного обсеменения составила от 1×10^3 КОЕ/мл до 1×10^7 КОЕ/мл.

Уровень прокальцитонина в сыворотке крови определяли при помощи иммунохемилюминесцентного анализатора Vidas BRAHMS (bioMerieux, Франция).

Статистическую обработку полученных данных производили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 и MS Excel 10.0.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По этиологическому фактору почти в 69% всех случаев ожогов (188 пациентов) преобладали травмы, полученные в результате повреждения открытым пламенем и возгорания легковоспламеняющихся веществ (бензина, сжиженного газа), остальные около 31% составили ожоги, полученные при курении в постели, вызванные действием горячих напитков и блюд, а также обусловленные воздействием электрического тока, удара молнии и т. д.



Обследование и лечение пациентов с ОБ, включенных в исследование, проводились в соответствии с клиническим протоколом диагностики, лечения и медицинской реабилитации пациентов с термическими поражениями и их последствиями, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 07.08.2009 № 781, и клиническим протоколом лечения глубоких ожогов методом трансплантации аутологической (собственной, аутокожи) или донорской (консервированной кадаверной, аллокожи) кожи, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24.03.2011 № 293. Проводимая интенсивная терапия включала адекватное обезболивание, своевременную респираторную поддержку, достаточное гидратационно-волемическое обеспечение и управление гидробалансом, оптимальное энтерально-парентеральное клиническое питание, коррекцию кислотно-основного состояния и гемостаза, антибактериальную терапию с учетом антибиотикорезистентности высеваемой флоры из раневой поверхности и биологических сред.

При ретроспективном анализе установлено, что у 238 пациентов (87,2% от всех пострадавших) на различных этапах течения ОБ регистрировались те или иные гнойно-септические инфекции, что свидетельствовало о постоянной опасности контаминации микробной и в меньшей степени грибковой флорой пациентов с ожоговой травмой. Наиболее клинически значимыми гнойно-септическими осложнениями, возникшими на фоне течения ОБ, были: инфекции кровотока, сепсис, пневмонии, раневая инфекция, инфекции мочевыводящей системы, инфекции со стороны глаз в виде вторичного инфицирования, инфекции пазух и среднего уха. Выявлена корреляционная связь частоты возникновения и тяжести гнойно-септических осложнений с тяжестью ожоговой травмы, площадью глубоких ожогов, тяжестью ТИТ, а также наличием коморбидных состояний и заболеваний.

Диагностика ожоговой болезни основывалась как на клинической картине основной патологии, характеризующейся гипертермией, тахикардией, нарушением дыхания, ментального статуса, а также изменениями локального очага и т. д., так и на имеющих место изменениях лабораторных показателей – биомаркеров воспаления (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, кислотно-основное состояние, прокальцитонин и т. д.). При присоединении гнойно-септических осложнений их диагностика была затруднена, а последующая своевременная патогенетическая терапия была не всегда возможна. Наибольшую проблему вызывала диагностика сепсиса как наиболее тяжелого и приводящего в ряде случаев к летальному исходу гнойно-септического осложнения ожоговой травмы.

Раневая инфекция, как правило, диагностировалась практически у всех изучаемых пациентов (исключение составили пациенты с тяжелыми ожогами, умершие в ранние сроки – в период ожогового шока), хотя изначально ожог является стерильным, поскольку погибает вся микрофлора на пораженном ожогом участке кожи. Однако затем на фоне потери кожного барьера, нарушения защитных антиинфекционных функций организма пострадавшего, с учетом его длительного пребывания в стационаре и проведении большого количества инвазивных манипуляций, создаются благоприятные условия для заселения ожоговой поверхности микрофлорой из соседних областей и из окружающей среды. При отсутствии местных и системных признаков воспаления, а также микробном числе менее 10^5 КОЕ/мл ткани раневая инфекция ожоговой раны характеризовалась как бактериальная колонизация. Данное

состояние было диагностировано в нашем исследовании у 252 пациентов (92,3%) и расценивалось нами, как и другими авторами, как «маркер тревоги» в плане прогнозирования возможного последующего развития раневой инфекции. При наличии местной воспалительной реакции и инвазии микроорганизмов в более глубокие слои ожоговой раны и окружающих тканей, микробном числе более 10^5 КОЕ/мл раневая инфекция приобретала черты инвазивной и была выявлена нами у 179 пациентов (65,6% случаев).

Чаще всего возбудителями раневой инфекции у ожоговых пациентов были как грамотрицательные патогены (71%) – представители семейства *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae*, *P. mirabilis* и др.) и неферментирующие грамотрицательные палочки (*P. aeruginosa* и *A. baumannii*) и др., так и грамположительные (26%) представители рода *Staphylococcus* (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*). На ранних этапах ОБ (первые-третьи сутки заболевания) из ожоговых ран высевались приблизительно в одинаковом проценте как монокультура, так и ассоциации микробов, в дальнейшем в подавляющем большинстве случаев (более 65%) инфекция имела полимикробный характер, при этом наиболее частым возбудителем раневой инфекции у пациентов с ожогами явились в нашем наблюдении *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *K. pneumoniae* (26,5, 32,8, 16,9% соответственно), *Enterococcus* spp. (26,6%) и *Staphylococcus* spp. (9,4%), представленные в различных микробных ассоциациях.

В смене этиологии раневой инфекции прослеживалась некая временная стадийность, а именно преимущественная колонизация ожоговых ран грамположительными возбудителями на ранних этапах заболевания (первые 3–5 суток) сменялась преобладанием грамотрицательных патогенов, их всевозможных ассоциаций, преимущественно госпитальных, на более поздних этапах заболевания. При диагностике раневой инфекции учитывались наряду с локальными изменениями (появление коричневого, черного или фиолетового окрашивания ран, отторжение некротического струпа, гиперемия и отечность окружающих тканей, углубление и боль ожоговых ран) и данные бактериологических исследований (посев раневого отделяемого). При оценке возможных факторов риска раневой инфекции и риска неблагоприятных исходов нами были отмечены большая частота глубоких ожогов ($p=0,028$) и более старший возраст пациентов с инфекцией ожоговых ран ($p=0,045$). Среди умерших пациентов с инфекцией ожоговых ран преобладали пациенты более пожилого возраста и с большей площадью глубоких ожогов, хотя по этиологии возбудителей достоверной разницы нами не выявлено ($p=0,562$). Раневая инфекция могла выступать как первоочаг дальнейшего развития сепсиса или возникать и прогрессировать на фоне уже развившегося. Учитывая высокую вероятность распространения раневой инфекции на более глубокие слои поврежденной кожи, а также замедление заживления ожогов, лизис аутотрансплантатов и возможное присоединение в дальнейшем сепсиса (более чем у 27% в последующем развилась бактериемия), таким пациентам проводились ранняя некрэктомия с кожной пластикой, перевязки с антисептиками, назначались системные антибиотики и антимикотики.

Пневмонии на фоне тяжелой ожоговой болезни явились еще одним наиболее частым и грозным инфекционным осложнением. Среди всех изучаемых пациентов у 126 (46,3%) развилась госпитальная пневмония. Чаще всего (83 пациента, или 30,4% от всей выборки) она диагностировалась у пациентов с глубокими ожогами площадью более 15%, тяжелой степенью тяжести ТИТ и находящихся на искусственной



вентиляции легких (ИВЛ). При развитии ОБ, особенно в комбинации с ТИТ, протекающей на фоне системной и местной иммуносупрессии, создаются условия для развития нозокомиальных пневмоний. Установлено, что основным источником инфекции при пневмонии является содержимое желудочно-кишечного тракта, аспирируемое при глотании, гиперсаливации при ТИТ, на фоне медикаментозной седации, зондового кормления, а также при гематогенном распространении. Патологический процесс усугублялся развивающимися нарушениями вентиляции и газообмена. Как правило, это были госпитальные пневмонии: ранние (до 5 суток от госпитализации) и поздние (более 5 суток), среди последних преобладали пневмонии у пациентов, находящихся на ИВЛ. Эти пневмонии различались как по срокам появления и по их возбудителям, так и по тяжести течения. Достаточно высокая частота возникновения пневмоний у пациентов с ОБ обусловлена наличием множества факторов риска ее возникновения. Одним из значимых факторов, способствующих возникновению госпитальных пневмоний, является ИВЛ. Пневмонии у пациентов, находящихся на ИВЛ, вентилятор-ассоциированные пневмонии (ВАП), в нашем исследовании отмечались в 2,5 раза чаще, чем у пациентов без ИВЛ. Из других факторов риска и предикторов развития пневмоний у пациентов с ОБ следует отметить общую площадь ожогов, коморбидный фон (наличие сопутствующей патологии), ТИТ. Основными возбудителями, полученными из эндотрахеального аспирата, были неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*) и грамположительные бактерии (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*) и *Enterococcus faecalis*. Диагностика пневмоний являлась комплексной и основывалась нами на учете факторов риска их возникновения, физикальных данных, таких как повышение температуры тела, цианоз кожных покровов и слизистых, усилении тахикардии и тахипноэ, появление кашля с мокротой, аускультативно влажных хрипов, рентгенологической картине, данных компьютерной томографии, а также на показателях лабораторных и бактериологических исследований.

Сепсис представляет собой наиболее грозное и опасное гнойно-септическое осложнение у пациентов с ожоговой травмой. Согласно литературным данным, сепсис развивается у данного контингента пациентов в 8–42% случаев, а летальность может достигать 50% и более [13, 14]. К сожалению, приходится согласиться с мнением исследователей, что одна из основных причин столь печальной статистики – сложность своевременной и точной его диагностики.

К «традиционным» факторам риска развития сепсиса у пациентов с ОБ, таким как пожилой возраст, площадь ожоговой поверхности и площадь глубоких ожогов, ТИТ, выраженная иммуносупрессия, в настоящее время, к сожалению, добавились и более «современные» – колонизация кожи мультирезистентной госпитальной флорой, изменение микробиоты кишечника и микробная транслокация кишечной флоры, проведение множества инвазивных манипуляций и операций, таких как эндоскопические исследования, пункция и катетеризация венозного русла, интубация трахеи, методы почечно-заместительной терапии, современные методики интенсивной терапии и хирургических вмешательств, а также длительная госпитализация.

Современный алгоритм диагностики сепсиса у пациентов с ОБ включает: определение факторов риска и предикторов его развития, учет клинико-лабораторных данных, оценку биомаркеров воспаления, данных физикального и инструментального

исследования, а также бактериологических исследований. При диагностике сепсиса у ожоговых пациентов мы столкнулись со следующими проблемами:

1. Возможное наличие нескольких очагов инфекции – не только ожоговые раны, но и дыхательные пути, мочеполовая система, различные девайсы и т. д.
2. В условиях развивающегося при ОБ синдрома метаболизма с его типичными проявлениями в виде гипертермии, тахикардии, тахипноэ, изменением показателей крови и даже транзиторной бактериемии становится невозможным применение традиционной шкалы диагностики сепсиса, предложенной Обществом медицины критических состояний (SCCM), которая использует для постановки диагноза «сепсис» именно эти показатели.
3. Не всегда возможно использование полного набора методов физикального и инструментального обследования.
4. Данные микробиологических исследований и показатели биомаркеров в ряде ситуаций являются ложноположительными и не могут быть адекватно интерпретированы.

Клинико-лабораторная диагностика сепсиса основывалась нами на учете приведенных выше факторов риска плюс критерии, предложенные экспертами Консультативного совета по ожоговой инфекции Китайской медицинской ассоциации (2013 г.). Используемые в данной шкале критерии объединены в 2 группы – критерии воспалительного ответа (гипертермия более 39,0 °C или гипотермия менее 36,5 °C, тахикардия более 110 уд/мин, тахипноэ более 25 дыхательных движений в мин., тромбоцитопения менее 100 000/мкл, гипергликемия более 12 ммоль/л (при отсутствии сахарного диабета), невозможность проведения энтерального питания более 24 ч., лейкоциты более 15 000/мкл или менее 5000/мк, гипернатриемия более 155 ммоль/л, нарушение ментального статуса, прокальцитонин более 0,05 нг/мл) и документально подтвержденные признаки инфекции (ответ на антибиотикотерапию, инвазивная раневая инфекция, гемокультура). Правомочность диагноза «сепсис» у пациентов с ОБ была возможна при наличии 6 клинико-лабораторных критериев и как минимум 1 документально подтвержденного признака инфекции.

Достаточно надежным методом диагностики сепсиса с обязательным учетом соответствующих клинико-лабораторных данных являлась оценка уровня и динамики изменения биомаркеров воспаления, таких как ИЛ-6, С-реактивный белок, прокальцитонин. Последний достаточно активно используется в клинической практике как надежный маркер воспалительного процесса, в том числе и у пациентов с ОБ. В нашем исследовании его диагностический уровень для сепсиса составил 0,5 нг/мл (0,42–3,18). Уровень выше 2,0 нг/мл соответствовал тяжелому сепсису и септическому шоку. Показана возможность использования уровня прокальцитонина как критерия прогноза течения сепсиса и в качестве показателя оценки эффективности проводимой терапии. При использовании биомаркеров важно помнить, что большее диагностическое значение имеет не столько их уровень, сколько динамика его изменения у данного пациента, которая коррелирует с тяжестью течения инфекционного процесса, присоединением новых очагов инфекции, развитием органных дисфункций, а также эффективностью антибактериальной и интенсивной терапии.

Бактериологическое исследование гемокультуры на предмет подтверждения сепсиса в двух третьих микробных изолятов выявило монокультуру и в одной



трети – микробные ассоциации. Микробный пейзаж возбудителей сепсиса (монокультура) в нашем исследовании почти на 76% состоял из грамотрицательных бактерий (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*), около 18% – из грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus* и *Enterococcus spp.*) и практически в равном соотношении в микробных ассоциациях.

Наиболее частыми формами гнойно-септических осложнений со стороны глаз у пациентов с ожогами были блефарит (17,7% [15; 21]) – воспаление ресничной кромки век, и блефароконъюнктивит (14,3% [12; 21]), когда в воспалительный процесс вовлекаются конъюнктив и края век. Чаще всего данные состояния возникали при ожогах роговицы и лицевой части головы и проявлялись покраснением и отеком краев век, ощущением тяжести, зудом и жжением век, а также раздражением конъюнктивы со слезотечением, светобоязнью и ощущением инородного тела, повышенной чувствительностью к яркому свету, быстрой утомляемостью глаз, выпадением ресниц. Иногда отмечаются выделения из глазной щели гнойных масс с неприятным запахом, которые становятся причиной склеивания ресниц, их выпадения. Визуально определяется покраснение и отечность орбитальной конъюнктивы. Нестабильность слезной пленки ведет к зрительной дисфункции.

В диагностике блефарита ведущую роль играет наружный осмотр век, при котором выявляется гиперемия и отечность конъюнктивы, покраснение краев век; определение остроты зрения, биомикроскопия, бактериологический посев (чаще всего выявляется стафилококковая инфекция). Лечение блефарита направлено на устранение причины заболевания и, как правило, включает консервативные мероприятия (туалет век, массаж век, закапывание глазных капель, закладывание мазей и др.).

Инфекции мочевых путей (уретриты и циститы) имели преимущественно ятрогенный характер и, как правило, ассоциировались с вынужденным длительным стоянием катетера более 10,3 [9,4; 15,2] суток и ожогами в области промежности в 11% [9; 13]) случаев. Диагностика основывалась как на внешней оценке отделяемого по мочевого катетеру, так и по данным анализа мочи, посева мочи, цистоскопии. При развитии данных осложнений в моче высевались коагулазонегативные стафилококки (*Staphylococcus haemolyticus* и *Staphylococcus epidermidis*) и *Enterococcus faecalis*.

Инфекции со стороны пазух и среднего уха наблюдались нами у пациентов с ОБ преимущественно на 18-е и далее [17,3; 21,7] сутки и имели прямую связь с частотой и травматичностью санирования ротовой полости, носоглотки, гортаноглотки, а также с длительным стоянием назогастрального зонда для осуществления энтерального питания. Диагностика данных состояний у пациентов с ОД затруднительна и не всегда своевременна. Из клинических признаков отмечался подъем температуры тела 38 °C и выше, интенсивная головная боль, иногда развитие реактивного отека век и мягких тканей лица. Как правило, решающее значение в диагностике имеют передняя риноскопия, рентгенография пазух носа, ультразвуковое исследование, диагностическая пункция; лабораторные исследования; микробиологическое исследование. Из микробной флоры чаще всего высеваются *Staphylococcus aureus*, *Str. epidermidis*, *Haemophilus influenzae* и др.).

Названные выше осложнения возникали на фоне течения ожоговой болезни, осложняли ее течение, а в ряде клинических ситуаций являлись предикторами системного распространения инфекционного агента – сепсиса.

Динамическое микробиологическое исследование гемокультуры у пациентов с тяжелой ОБ показало различия в структуре микробного пейзажа в зависимости от сроков заболевания. Первый рост из образцов крови был получен на 5–10-е сутки тяжелой ожоговой болезни, представленной преимущественно грамположительной флорой (стафилококки и стрептококки). На 10–14-е сутки течения ожоговой болезни к ним могли уже присоединиться и *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*. Данная флора была выявлена в 107 изолятах (23,6% всех позитивных проб), в 112 изолятах наблюдались микробные ассоциации. Присоединение нозокомиальной грамотрицательной флоры наблюдалось, согласно данным посевов гемокультуры, к 10–20-м суткам. В этот период отмечено увеличение частоты встречаемости в гемокультуре полирезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*. К 25–30-м суткам в изолятах встречаются представители грамотрицательной флоры, в том числе и полирезистентная синегнойная палочка. В образцах гемокультуры на 33–40-е сутки в миксе ассоциаций грамположительной и грамотрицательной флоры регистрируются случаи роста грибов, в большей степени представлены родом *C. albicans* и в меньшей степени *Aspergillus*.

■ ВЫВОДЫ

1. Гнойно-септические состояния у пациентов с ожоговой болезнью представляют собой актуальную проблему современной медицины, поскольку являются наиболее частыми и клинически значимыми осложнениями, которые могут быть одной из основных причин продолжительного стационарного лечения и гибели пациентов. Возможный путь улучшения результатов лечения – знание эпидемиологии и ранняя, своевременная их диагностика.
2. Наиболее клинически значимыми и грозными гнойно-септическими осложнениями у пациентов с ожоговой болезнью явились раневая инфекция, пневмония и сепсис. Диагностика данных состояний основывалась как на клинической картине основной патологии, так и на имеющих место изменениях лабораторных показателей – биомаркеров воспаления. При присоединении гнойно-септических осложнений их диагностика была затруднена, а последующая своевременная патогенетическая терапия была не всегда возможна. Наибольшую проблему вызывала диагностика сепсиса как наиболее тяжелого и приводящего в ряде случаев к летальному исходу гнойно-септического осложнения ожоговой травмы.
3. При бактериологическом исследовании выявлен высокий уровень обсемененности изучаемых биологических сред, представленный как монокультурой, так и различными микробными ассоциациями. Преобладающей в родовидовой структуре гнойных осложнений у пациентов с ожоговой болезнью была госпитальная флора, представленная *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* и др. Полученные данные по эпидемиологии и видовой структуре возбудителей гнойно-септических осложнений у пациентов с ожоговой болезнью позволили провести их своевременную диагностику и разработку эффективных схем лечения.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Burns. The World Health Organization. 2014. April. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns> (accessed 10.12.2023).
2. Greenhalgh D. Management of Burns. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2349–59. doi: 10.1056/NEJMr1807442
3. Wang Y., Beekman J., Hew J., et al. Burn injury: Challenges and advances in burn wound healing, infection, pain and scarring. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018;123:3–17. doi: 10.1016/j.addr.2017.09.018
4. Sidelnikov V., Tsygan V., Zinoviev E., et al. *Combat burn lesions*. Saint-Petersburg: SpecLit; 2019. 247 p. (in Russian)
5. Alexandrova G. *Socially significant diseases of the Russian population in 2018*. Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2018-god> (accessed 08.12.2023). (in Russian)
6. Norbury W., Herndon D.N., Tanksley J., et al. Infection in Burns. *Surg Infect (Larchmt)*. 2016;17(2):250–255. doi: 10.1089/sur.2013.134
7. Herndon D.N. *Total Burn Care*. London: Elsevier; 2018. 812 p. doi: 10.1016/C2013-0-14382-6
8. Ilukevich G., Konkov S. Immune distress syndrome and possibilities of its correction in patients with severe burn trauma. *Medicina*; 2011;3:75–78. (in Russian)
9. Atwell K., Bartley C., Cairns B., et al. The epidemiologic characteristics and outcomes following intentional burn injury at a regional burn center. *Burns*. 2020;46(2):441–446. doi: 10.1016/j.burns.2019.08.002
10. Li A.T., Moussa A., Gus E., et al. Biomarkers for the early diagnosis of sepsis in burns: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2022;275(4):654–662. doi: 10.1097/SLA.0000000000005198
11. James S.L., Lucchesi L.R., Bisignano C., et al. Epidemiology of injuries from fire, heat and hot substances: global, regional and national morbidity and mortality estimates from the Global burden of disease 2017 study. *Inj Prev*. 2020; Supp 1:36–45. doi: 10.1136/injuryprev-2019-043299
12. Lam N.N., Hung N.T., Duc N.M. Influence of gender difference on outcomes of adult burn patients in developing country. *Ann Burns Fire Disasters*. 2019;32(3):175–178.
13. Zhyllinski Y., Gubicheva A., Skakun P. The scale of diagnostics of sepsis in patients with severe thermal injury. *Emergency medicine*. 2017;6(4):485–495. (in Russian)
14. Church D., Elsayed S., Reid O., et al. Burn wound infections. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(2):403–434. doi: 10.1128/CMR.19.2.403-434.2006



Гасанова Х.Н.

Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджан

Эффективность метода эндоскопического стентирования в лечении злокачественных дисфагий пищевода

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 27.12.2023

Принята: 11.03.2024

Контакты: kaka3@list.ru

Резюме

Цель. Исследование особенностей метода эндоскопического стентирования, применяемого у пациентов с синдромом дисфагии с РП.

Материалы и методы. В исследовании с целью восстановления проходимости пищевода у 220 пациентов с диагнозом рака в основном III–IV степени различных отделов пищевода (РП) (I группа) и 112 пациентов с послеоперационными рецидивами в зоне анастомоза между пищеводом и желудком или пищеводом и тонкой кишкой (II группа) выполнено эндопротезирование саморасширяющимися стентами.

Результаты. Симптом дисфагии встречается в 69% случаев у пациентов с РП, причем частота выявления дисфагии чаще всего обнаруживается в средней 1/3 пищевода. У пациентов с РП ранние осложнения при стентировании наблюдались в 12,7% случаев, а после стентирования – в 28,6% случаев, поздние – в 34,1% случаев. У пациентов с РП с рецидивирующим и осложненным клиническим течением зарегистрированы ранние осложнения во время эндопротезирования пищевода в 17,0% случаев, после стентирования – в 33,0%, а поздние – в 41,1% случаев, и в 74,1% случаев эти осложнения удалось подвергнуть эндоскопической коррекции.

Заключение. Эндоскопическое стентирование можно считать наиболее эффективным методом устранения дисфагии у пациентов с раком пищевода.

Ключевые слова: рак пищевода, дисфагия, саморасширяющиеся металлические стенты, осложнения стентирования



Hasanova H.
National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

Effectiveness of the Endoscopic Stenting Method in the Treatment of Malignant Dysphagia of the Esophagus

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 27.12.2023

Accepted: 11.03.2024

Contacts: kaka3@list.ru

Abstract

Purpose. This study examines the characteristics of endoscopic stenting in patients with dysphagia syndrome associated with esophageal cancer.

Materials and methods. In research studies, 220 patients diagnosed with stage III–IV cancer of different departments of the esophagus (EC) (group I) and 112 patients with relapses in the anastomotic zone between the esophagus-stomach or esophagus-small intestine after surgery in oncology patients (group II) had an endoprosthesis made with self-expanding stents to restore the permeability of the esophagus. According to research, 220 patients (group I) diagnosed with stage III–IV cancer of various departments of the esophagus and 112 patients (group II) with relapses in the anastomosis zone between the esophagus and the stomach or the esophagus and the small intestine after surgery in oncology patients (group II) were endoprosthethized with self-expanding stents.

Results. In patients with esophageal cancer (EC), the symptom of dysphagia is found in 69% of cases, and the frequency of occurrence of dysphagia is more determined in the middle 1/3 of the esophagus. Early complications were observed in 12.7% of esophageal cancer patients during stenting, early complications in 28.6% of cases, and late complications in 34.1% of cases after stent placement. In esophageal cancer patients with a relapsed and worsening clinical course, 17.0% of the esophageal endoprosthesis, 33.0% of early complications, and 41.1% of late complications after stenting were recorded, and 74.1% of these complications could be corrected endoscopically.

Conclusion. Endoscopic stenting is considered to be the most effective treatment for dysphagia in patients with esophageal cancer.

Keywords: esophageal cancer, dysphagia, self-expanding metallic stents, complications of stenting

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак пищевода составляет 4–6% злокачественных опухолей, встречающихся у человека, и является 4-й по значимости причиной смертности от рака. РП – это злокачественные опухоли, характеризующиеся высокой летальностью и неудовлетворительным прогнозом. Ряд проведенных исследований показал, что средняя продолжительность жизни пациентов с распространенными формами РП составляет 3–5 месяцев [1–4]. В 60% случаев рак локализуется в среднегрудном отделе пищевода,

в 30% случаев – в нижних отделах груди и живота, в 10% случаев – в шее и верхней грудной части. Как мы уже упоминали выше, одним из местных и наиболее наблюдаемых симптомов рака пищевода является дисфагия. Дисфагия встречается у 85–95% пациентов с РП, возникает в результате сужения пищеводного отверстия на 50–75% и часто свидетельствует о распространенном онкогенезе. Дисфагия часто возникает вследствие обтурации пищеводного отверстия растущей опухолью, причем степень выраженности увеличивается по мере роста опухоли. Широкое распространение опухоли и неудовлетворительное соматическое состояние пациента в большинстве случаев не позволяют провести радикальные хирургические операции [5, 6]. При этом в результате деформации и сужения отверстия опухолевой тканью развиваются симптомы дисфагии, что затрудняет или вовсе делает невозможным прохождение пищи через пищеварительный тракт. При лечении таких пациентов с целью восстановления проходимости пищевода широко применяется метод эндоскопической установки стентов. Для этого в отверстие пищевода и кардиоэзофагиального отдела эндоскопически устанавливаются саморасширяющиеся металлические стенты.

Этот метод, будучи безопасным и технически выгодным, позволяет восстановить проходимость пищевода и обеспечить энтеральное питание у 80–95% пациентов, улучшает качество жизни и показатели выживаемости.

Полученные результаты противоречивы, помимо положительного эффекта сопровождаются рядом осложнений как во время, так и после стентирования [7–11]. Несмотря на эндопротезирование саморасширяющимися стентами, в 20–40% случаев встречаются как ранние, так и поздние осложнения, при этом частота серьезных осложнений составляет 8–10%. У 30% пациентов проводится повторное стентирование. Наиболее частыми осложнениями при стентировании пищевода являются перфорация пищевода, смещение, миграция, распад (фрагментация) стента, его обтурация опухолевой тканью, гиперплазия слизистой оболочки, обструкция стента остатками пищи и неполное раскрытие стента, рецидив дисфагии и кровотечения из-за разрастания опухолевой ткани. Осложнения в основном зависят от типа использованного стента, характера опухоли, локализации, морфологии опухоли, стадии заболевания, соматического состояния пациента, проводимой терапии и опыта оператора, выполняющего стентирование [12–14].

Стентирование саморасширяющимися стентами при стенозах пищевода повышает проницаемость пищевода, положительно влияя на жизнедеятельность пациента, может способствовать использованию других методов паллиативного лечения (химиотерапия и лучевая терапия) [15, 16].

Оценка осложнений при стентировании у пациентов с распространенным РП может иметь большое научное и практическое значение с точки зрения изучения особенностей этого метода и применения методов коррекции.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей метода эндоскопического стентирования, применяемого у страдающих РП пациентов с синдромом дисфагии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 332 пациента, находившихся в 2010–2021 гг. в эндоскопическом отделении Национального центра онкологии МЗ АР и получивших



лечение по поводу стенозов пищевода со злокачественной этиологией методом эндоскопического стентирования. Среди них 220 пациентов с диагнозом рака в основном III–IV степени различных отделов пищевода (I группа) и 112 пациентов с рецидивами в зоне анастомозов между пищеводом и желудком или пищеводом и тонкой кишкой у онкологических пациентов после хирургических вмешательств (II группа). По данным эндоскопических и других обследований, проведенных в I группе, у 172 (78,2%) пациентов, перенесших стентирование пищевода, выявлен рак пищевода, у 48 (21,8%) – рак желудка с распространением на пищевод.

201 пациент был мужского пола (60,5%), а 131 пациент (39,5%) – женского пола. Средний возраст пациентов составил $66,0 \pm 0,5$ года.

Перед имплантацией стента проводилось эндоскопическое обследование каждого пациента с целью определения размеров и степени, анатомической локализации повреждения пищевода, а также расстояния между верхним и нижним сфинктером пищевода. Эндоскопическое исследование – эзофагогастродуоденоскопия или эзофагоинтестиноскопия – проводилось с использованием эндоскопов различного диаметра. В связи со значительным сужением отверстия зоны бластоматозного стеноза у 230 (62,5%) пациентов для полноценного проведения эндоскопического обследования использовались эндоскопы малого калибра диаметром 5,3–5,6 мм. А у 32 (8,7%) пациентов удалось провести через зону сужения только ультратонкий уретероренофиброскоп диаметром 3,7 мм. У остальных 35 (9,5%) пациентов из-за невозможности провести какой-либо из эндоскопов через нижележащие отделы при очень выраженном стенозе просвет сначала расширяли за счет бужирования и только затем проводили эндоскопическое обследование с помощью гастроскопа малого калибра. Остальным (71 (19,3%) пациент) эндоскопическое обследование было проведено эндоскопами среднего диаметра (8,2–9,8 мм).

Для стентирования использовались эндоскопы модели GIF Exera 2 диаметром 9,6 мм. После подтверждения диагноза пациента необходимый стент подбирался в зависимости от размера опухоли и степени сужения пищевода. В проведенном исследовании применялись полностью покрытые и полупокрытые саморасширяющиеся металлические стенты. Из 332 первично установленных пищеводных стентов 126 (37,9%) были покрыты синтетическим материалом (силиконом) частично, а 206 (62,1%) – полностью. Пациентам были имплантированы в основном самораскрывающийся стент пищевода с оболочкой Choostent, являющийся моделью Nitinol ChoostentNES, самораскрывающийся стент пищевода с частичной оболочкой Choostent с технологией Shim из модели NES-18, самораскрывающийся стент пищевода с оболочкой Hanarostent из модели NES-22 и с S-образным антирефлюксным клапаном, стенты модели HEV. Отличительной особенностью этих стентов является наличие механизма Shim, предназначенного для предотвращения миграции стента. Минимальный диаметр пищевода для размещения стента должен составлять 6,0–8,0 мм.

При отсутствии нужного диаметра для получения желаемого размера выполнялись, как было указано выше, бужирование или баллонная дилатация. Бужирование проводилось с помощью эндоскопических бужей диаметром 9,0–11 мм. После стентирования для предотвращения регургитации у некоторых пациентов устанавливали стенты с антирефлюксным механизмом [17–19].

С учетом локализации злокачественных сужений у 200 (59,8%) пациентов были установлены стенты диаметром 20 мм, у 85 (25,8%) и 47 (14,4%) пациентов – диаметром 18 и 22 мм. Стенты полностью раскрывались через 2–3 дня после размещения, а длина стентов после раскрытия варьировала от 100 до 160 мм. В целях коррекции положения стента или удаления его полностью в проксимальных, а в некоторых моделях в дистальных углах стента имеются специальные нити – лассо. Уловить их можно с помощью устройства, введенного через канал эндоскопа. При параметрических анализах статистические результаты, полученные для отклонения или принятия гипотезы «0», были уточнены критериями H-Kruskal – Wallis или U-Mann – Whitney. Зависимость между изучаемыми количественными и качественными показателями определяли с помощью корреляционного анализа ρ -Spearman.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании эндоскопических и других исследований, проведенных у пациентов, включенных в исследование, были определены локализация опухоли и степень дисфагии.

Локализация зоны опухолевого поражения у пациентов с РП (I группа) представлена ниже. Как видно, у пациентов с РП злокачественная опухоль локализуется в средней 1/3 части пищевода (табл. 1).

Для объективной характеристики дисфагии использовалась шкала Bown. Как видно из табл. 1, большинство пациентов I группы принимали только кашеобразную или твердую пищу, т. е. степень дисфагии в 84,3% случаев составляла 2–3 балла

Таблица 1
Локализация участка повреждения опухолью у пациентов с РП
Table 1
Localization of the site of tumor damage in patients with esophageal cancer

Отделы пищевода	Количество пациентов, n	Количество пациентов, %
Верхняя 1/3 часть пищевода	37	16,8%
Средняя 1/3 часть пищевода	112	50,9%
Нижняя 1/3 часть пищевода	71	32,3%
Итого	220	100%

Таблица 2
Оценка дисфагии по шкале Bown
Table 2
Bown Dysphagia Score

Характер принимаемой пищи	Степень дисфагии	Количество пациентов, %		
		РП	Рецидивы в зоне анастомоза	Все пациенты
Твердая, но очень прожеванная	1 балл	17 (7,7%)	1 (0,9%)	18 (5,4%)
Кашеобразная (измельченная миксером или блендером)	2 балла	69 (31,4%)	9 (8,0%)	78 (23,5%)
Жидкая	3 балла	118 (53,6%)	84 (75,0%)	202 (60,8%)
Не питается перорально, выводит слюну	4 балла	16 (7,3%)	18 (16,1%)	34 (10,2%)
Итого	–	220 (66,3%)	112 (33,7%)	332 (100%)



по шкале Bown. В I группе 69 человек (31,4%) могли принимать только кашеобразную пищу (перемешиваемую миксером или блендером), 118 (53,6%) – жидкую пищу. 16 пациентов (7,3%) вообще не могли есть перорально, даже при глотании слюны испытывали трудности. Во II группе 9 человек (8,0%) могли принимать только кашеобразную пищу (приготовленную миксером или блендером), 84 (75,0%) – жидкую пищу. 18 человек (16,1%) вообще не могли питаться перорально. Как видно, во II группе по сравнению с I чаще регистрировались симптомы дисфагии III и IV степени ($\chi^2=34,763$; $p_p<0,001$; $p_u<0,001$) (табл. 2).

Через 4–6 часов после эндопротезирования пациенты в целях наблюдения степени дисфагии в динамике принимали по 100–150 мл жидкости. После стентирования у 330 из 332 пациентов наблюдалось прохождение жидкости через пищевод. В результате такого уменьшения дисфагии они смогли принимать даже полужидкую пищу.

Помимо положительных результатов стентирования, таких как уменьшение степени дисфагии, наблюдались также осложнения, требующие эндоскопической или хирургической коррекции.

Осложнения, наблюдаемые в процессе стентирования, делятся на 2 группы: 1) во время стентирования; 2) после выполнения стентирования. Последняя, в свою очередь, разделяется на 2 группы: ранние (до 2 недель) и отсроченные (более 2 недель) осложнения. К ранним осложнениям относятся разрыв пищевода, неправильный выбор длины и диаметра стента и его неправильное размещение. В настоящее время осложнения, наблюдаемые в течение 7 дней после установки саморасширяющихся металлических стентов, относят к ранним осложнениям [17].

У 20 (12,7%) из 220 пациентов с РП, включенных в обследование, наблюдались осложнения при стентировании. У 7 (3,2%) из них зарегистрирована перфорация пищевода, у 11 (5,0%) – дислокация стента, у 2 (0,9%) – кровотечение с поверхности опухоли (табл. 3).

Из 220 пациентов с РП, перенесших стентирование, у 63 (28,6%) после стентирования зарегистрированы ранние осложнения. У 16 (7,3%) пациентов в первые сутки в результате неправильного питания наблюдалась дислокация стента. Одним из наиболее частых ранних осложнений была дислокация стента на 3–4 см ниже уровня верхней границы опухоли. У 6 пациентов это произошло через 1–3 дня после первого вмешательства (у 1 пациента стент дважды мигрировал в дистальном направлении). Частота появления дислокации стентов в I группе составила 7,3%. У 6 (2,7%) пациентов выявилась полная миграция стента, у 5 (2,3%) пациентов – обтурация стента пищей. У 9 (4,1%) пациентов зарегистрировано тяжелое обильное кровотечение, но во всех случаях оно было ликвидировано эндоскопическим или консервативным гемостатическим лечением.

Осложнения, наблюдавшиеся при установке стента, напрямую зависели от локализации опухоли. Так, при установке стента в верхнюю 1/3 пищевода чаще наблюдались перфорация пищевода и кровотечение с поверхности опухоли. Полная миграция стента регистрировалась преимущественно при установке стента в нижнюю 1/3 пищевода (рис. 1).

В нашем исследовании у 98,6% пациентов в результате давления стента на ткани отмечался болевой синдром различной степени тяжести, у 27 (12,3%) пациентов эта боль становилась острой, но у 3 пациентов боль продолжалась всю неделю. У 80 человек (36,4%) наблюдались кратковременные легкие боли.

Таблица 3
Осложнения после стентирования у пациентов с РП (I группа) и методы их коррекции
Table 3
Complications after stenting in patients with esophageal cancer (group I) and methods for their correction

Анализируемые параметры	Количество пациентов
Характер осложнений	
Осложнения при выполнении стентирования:	20 (12,7%)
перфорация пищевода	7 (3,2%)
дислокация стента	11 (5,0%)
кровотечение с поверхности опухоли	2 (0,9%)
Ранние осложнения:	63 (28,6%)
дислокация стента в результате неправильного питания пациентов в первые сутки	16 (7,3%)
полная миграция стента	6 (2,7%)
профузное кровотечение	9 (4,1%)
обтурация стента с пищей	5 (2,3%)
резкие боли	27 (12,3)
Поздние осложнения:	75
фрагментация стента	22 (10,0%)
полная миграция стента	10 (4,5%)
покрытие проксимального или дистального краев стента рубцовой или опухолевой тканью	37 (16,8%)
кровотечение	6 (2,7%)
Метод коррекции возникшего осложнения	Количество вмешательств
Эндоскопическая коррекция положения стента с помощью лассо	50 (22,7%)
Рестентирование типа «стент к стенту» в результате перфорации пищевода	31 (14,1%)
Эндопротезирование пищевода типа «стент к стенту» с фиксацией стента к слуховому проходу с помощью механизма Shim	25 (11,4%)
Эндоскопическое удаление частиц пищи, обтурирующих стент, путем промывания водой	11 (5,0%)
Консервативно-гемостатическая терапия	6 (2,7%)

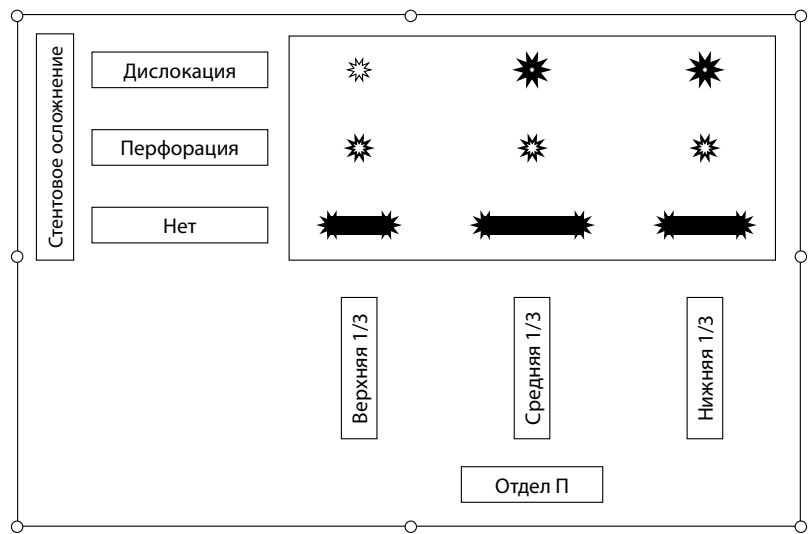


Рис. 1. Корреляция между постстентирующими осложнениями и отделами пищевода
Fig. 1. Correlation between post-stenting complications and esophageal sections



У 75 (34,1%) пациентов этой группы после стентирования зарегистрированы поздние осложнения. Так, у 22 (10,0%) пациентов наблюдалась полная фрагментация стента, у 10 (4,5%) – его полная миграция, у 37 (16,8%) – покрытие проксимального или дистального края стента рубцовой или опухолевой тканью, у 6 (2,7%) – пищеводное кровотечение. Следует отметить, что у 34 пациентов наблюдалось одновременно несколько осложнений.

У пациентов с РП в зависимости от этиологии, локализации опухоли и протяженности сужения пищеводного отверстия статистически значимой разницы в частоте ранних осложнений не выявлено, однако при стенозах, расположенных у верхнего края средней 1/3 части пищевода и имеющих небольшую длину, ранние осложнения встречались реже: у 20 (54,0%) пациентов из 37 (16,8%), верхняя граница поражения у которых располагалась в верхней 1/3 пищевода, у 27 (24,1%) пациентов из 112 (50,9%), верхняя граница стеноза у которых располагалась в средней 1/3 пищевода, и у 16 (21,1%) пациентов из 71 (32,3%), повреждение у которых располагалось в нижней 1/3 пищевода, возникли ранние осложнения. При расположении опухоли в верхней 1/3 пищевода процент обтурации стента с пищей составил выше (2 пациента, 5,4%). Статистически значимых различий по частоте развития ранних осложнений не выявлено ($p=0,146$). Так, при расположении в средней 1/3 пищевода и в тех случаях, когда участок сужения был коротким, осложнения развивались редко. Среди поздних осложнений фрагментация стента встречается преимущественно у пациентов с длиной стеноза 10–15 см (8 пациентов – 15,4%), а покрытие краев стента опухолевой тканью – у пациентов с небольшой длиной стеноза – 2–5 см (9 пациентов – 25,9%). У пациентов с большей длиной стеноза (10–15 см) после стентирования проводились больше коррекции (у 35 пациентов – 67,3%). Так, в данной группе пациентов чаще выполнены реституции типа «стент к стенту» (14 пациентов – 26,9%), эндопротезирование пищеводной трубки типа «стент к стенту» с фиксацией к барабанной перепонке Shim-механизмом (7 пациентов – 13,5%), эндоскопическое удаление обтурирующего стент комочка пищи путем промывания водой (4 пациента – 7,7%). Однако эти результаты не были статистически значимыми ($p=0,054$).

Эти отмеченные осложнения, будучи серьезными, были корректированы повторной эндоскопией. Обычно стент приводится в адекватное положение с помощью лассо. При необходимости он удаляется с помощью лассо, проводится стентирование, но если лассо порвется, стент может ускользнуть в желудок.

При миграции или дислокации стента вниз от стеноза стент остается в желудке, при необходимости осуществляется реканализация пищевода бужированием. В случае возникновения технических затруднений при подтягивании стента, при наличии рисков тяжелых осложнений и повторного смещения проводится рестентирование типа «стент к стенту» [17, 20, 21]. В проведенном нами исследовании в I группе у 50 (22,7%) пациентов с помощью лассо была выполнена эндоскопическая коррекция положения стента, у 31 (14,1%) пациента – рестентирование типа «стент к стенту» в результате перфорации пищевода, у 25 (11,4%) пациентов эндопротезирование пищевода «стент к стенту» путем фиксации стента к слуховому проходу Shim-механизмом. У 11 (5,0%) пациентов комков пищи, обтурировавший стент, был эндоскопически удален с промыванием его водой. 6 (2,7%) пациентам было назначено консервативное гемостатическое лечение.

Через 7 дней после вмешательства у 6 пациентов наблюдалось значительное кровотечение из тканей опухоли, расположенных ниже стента: при эзофагогастродуоденоскопии визуализировалось заполнение отверстия стента крупными сгустками крови, свежей кровью и наличие на стенках пищевода свежей крови. Вдоль дистального конца стента наблюдались сформировавшиеся, более старые сгустки крови. В пищеводно-желудочном отделе разрывов не наблюдалось. Пациенты проходили консервативную гемостатическую терапию в отделении интенсивной терапии.

В проведенном нами исследовании ранние и поздние осложнения, наблюдавшиеся при стентировании пациентов с рецидивом РП, представлены в табл. 4. Как видно из таблицы, осложнения при стентировании зарегистрированы у 19 (17,0%) пациентов этой группы.

Из них у 7 (6,3%) пациентов наблюдалась перфорация пищевода, у 9 (8,0%) – дислокация стента, у 3 (2,7%) – кровотечение с поверхности опухоли. Как видно из результатов, в этой группе по сравнению с I группой зарегистрировано намного больше статистически значимых осложнений при стентировании ($\chi^2=9,329$; $p_p=0,025$; $p_u=0,015$) (табл. 4).

Таблица 4
Осложнения при стентировании пациентов с рецидивом РП
Table 4
Complications during stenting in patients with recurrent esophageal cancer

Анализируемые параметры	Количество пациентов
Характер осложнения	
Осложнения при выполнении стентирования: перфорация пищевода дислокация стента кровотечение с поверхности опухоли	19 (17,0%) 7 (6,3%) 9 (8,0%) 3 (2,7%)
Ранние осложнения: дислокация стента в результате неправильного питания пациентов в первые сутки полная миграция стента профузное кровотечение обтурация стента с пищей резкие боли	37 (33,0%) 10 (8,9%) 11 (9,8%) 2 (1,8%) 7 (6,3%) 7 (6,3%)
Поздние осложнения: фрагментация стента полная миграция стента покрытие проксимального или дистального краев стента рубцовой или опухолевой тканью эрозивные кровотечения язвенный эзофагит (связанный с рефлюксом)	46 (41,1%) 21 (18,8%) 13 (11,6%) 5 (4,5%) 3 (2,7%) 4 (3,6%)
Метод коррекции возникшего осложнения	Количество вмешательств
Эндоскопическая коррекция положения стента с помощью лассо	33 (29,5%)
Рестентирование типа «стент к стенту» в результате перфорации пищевода	21 (18,8%)
Эндопротезирование пищевода типа «стент к стенту» с фиксацией стента к слуховому проходу с помощью механизма Shim	14 (12,5%)
Эндоскопическое удаление частиц пищи, обтурирующих стент, путем промывания водой	7 (6,3%)
Консервативно-гемостатическая терапия	8 (7,1%)



Ранние осложнения после стентирования зарегистрированы у 37 (33,0%) пациентов. У 10 (8,9%) пациентов наблюдалось смещение стента в результате неправильного питания в течение первых суток, дислокация стента, у 11 (9,8%) – полная миграция стента, у 2 (1,8%) – профузное кровотечение, у 7 (6,3 %) – обтурация стента пищей, у 7 (6,3 %) – острая боль.

У 46 (41,1%) пациентов этой группы наблюдались поздние осложнения. У 21 (18,8%) человека выявлена фрагментация стента с распадом полимерного покрытия (случаи полного или частичного разделения фрагментов стента), у 13 (11,6%) человек зарегистрирована полная миграция стента, у 5 (4,5%) пациентов – покрытие проксимального или дистального края стента рубцовой или опухолевой тканью, у 3 (2,7%) человек – эрозивные кровотечения, у 4 (3,6%) пациентов – язвенный эзофагит, связанный с рефлюксом. У 4 пациентов зафиксированы проблемы, вызванные прогрессированием опухоли: инвазия рецидива опухоли пищевода в трахею, развитие стеноза в дистальном направлении к пилоро-бульбарной зоне. У 2 пациентов увеличение опухоли охватило проксимальную часть стента (из-за возникновения стеноза над проксимальным концом стента) и в результате распада опухоли образовалась трахеопищеводная фистула. Как видно из результатов, несмотря на то, что в этой группе по сравнению с I группой выявлено статистически значимое различие с критерием Пирсона как по ранним ($\chi^2=14,827$; $p_p=0,011$; $p_u=0,655$), так и поздним осложнениям ($\chi^2=25,325$; $p_p<0,001$; $p_u=0,513$), данный результат не нашел своего подтверждения критерием Манна – Уитни.

Следует отметить, что многие осложнения (74,1%), возникающие при стентировании у пациентов с рецидивом РП, снова удалось устранить повторным стентированием. В нашем исследовании у 33 (29,5%) пациентов была произведена эндоскопическая коррекция положения стента с помощью лассо (пользуясь полипэктомическими петлями или биопсионными щипцами, собирая с помощью лассо верхние и нижние отверстия, были устранены мигрирующие стенты или их фрагменты), у 21 (18,8%) пациента в результате перфорации пищевода было выполнено рестентирование типа «стент к стенту». Так, нитиноловыми стентами проведена коррекция типа «стент к стенту», у 14 (12,5%) человек выполнено эндопротезирование пищевода типа «стент к стенту» путем фиксации стента на ушной раковине с помощью механизма Shim. У 7 (6,3%) человек кусок пищи, обтурирующий стент, был эндоскопически удален путем промывания его водой (бужирование из отверстия стента). 8 (7,1%) пациентам было назначено консервативное гемостатическое лечение. 2 пациентам выполнено двойное стентирование, т. е. через отверстие пищеводного стента в пилоро-бульбарной зоне установлен новый стент. У 2 пациентов увеличение опухоли охватило проксимальную часть стента (из-за возникновения стеноза над проксимальным концом стента) и в результате распада опухоли образовалась трахеопищеводная фистула.

Анализ частоты миграции или дислокации стентов в зависимости от этиологии злокачественного поражения показывает, что в I группе миграция определялась в 2,7% (6 пациентов), а во II группе – 9,8% (11 пациентов) наблюдений. В целом определение частоты раннего смещения стента из адекватной позиции по группам показало, что частота смещения эндопротезов в I группе составила 7,3% (16 пациентов), во II группе – 8,9% (10 пациентов). Во всех исследуемых группах миграция эндопротезов в раннем периоде произошла в 5,1% (17 пациентов), дислокация – в 7,8% (26 пациентов) случаев. При попарном сравнении групп была установлена статистическая достоверность различий ($p=0,011$).

Таким образом, у 63 (28,6%) пациентов из 220 I группы, 37 (33,0%) пациентов из 112 II группы ($p=0,011$) возникли ранние, у 75 (34,1%) и 46 (41,1%) пациентов – поздние ($p<0,001$) осложнения. Это свидетельствует о том, что частота осложнений напрямую зависит также от этиологии злокачественной дисфагии.

Выше нами было отмечено, что у 27 пациентов (12,3%) появление болевых симптомов напрямую было связано со стентированием.

В ходе исследования при анализе болевых симптомов в обеих группах установлено, что незначительные боли наблюдались у пациентов I группы в 36,4% (80 пациентов) случаев (эти пациенты не получали обезболивающие), умеренные боли – в 44,1% (97 пациентов) случаев (эти пациенты применяли обезболивающие до 2 раз в день), а выраженные боли – в 18,2% (40 пациентов) случаев (эти пациенты применяли обезболивающие более 2 раз в день). У пациентов, включенных в группу наложения анастомоза (II группа), незначительная боль зарегистрирована в 27,7% случаев (31 пациент), умеренная – в 57,1% случаев (64 пациента), выраженная – в 15,2% случаев (17 пациентов).

Большинство пациентов для устранения болевого синдрома принимали кеторол или трамадол. Явной зависимости проявления болевого синдрома от этиологии злокачественной обструкции верхних отделов желудочно-кишечного тракта не выявлено ($p_p=0,105$). Для оценки достоверности нами были использованы критерии Фишера и Пирсона (табл. 5).

Полученные результаты показали, что смещение (дислокация и миграция) стента в зону анастомоза при рецидивах (10 пациентов – 8,9%) наблюдалось чаще, чем в I группе (16 пациентов – 7,3%). При этом эндоскопическая коррекция осложнений после стентирования выполнялась в группе рецидивов (74,1%) чаще, чем в I группе с РП (60,0%).

Осложнения при стентировании в обеих группах ($p=0,386$; $p<0,001$), чувство боли ($p=0,166$; $p=0,002$) и потеря веса тела ($p=0,196$; $p<0,001$) зависят от степени дисфагии. Сужение просвета стеноза играет важную роль в возникновении ранних осложнений после стентирования ($p=0,109$; $p=0,048$) (рис. 2).

В обеих группах осложнения, возникшие при стентировании ($p=0,182$; $p=0,001$), а также ранние ($p=0,153$; $p=0,005$) и поздние ($p=0,331$; $p<0,001$) осложнения после стентирования сопровождалась усилением боли.

Таблица 5

Проявление болевого синдрома в зависимости от этиологии стеноза за долгое время наблюдений за пациентами после эндоскопического стентирования

Table 5

Manifestation of pain depending on the etiology of stenosis during long-term observation of patients after endoscopic stenting

Болевой синдром	I группа	II группа	Количество пациентов
Незначительные (обезболивающие не применялись)	80 36,4%	31 27,7%	111 33,4%
Умеренные	97 44,1%	64 57,1%	161 48,5%
Выраженные	40 18,2%	17 15,2%	57 17,2%
Итого	220 100%	112 100%	332 100%

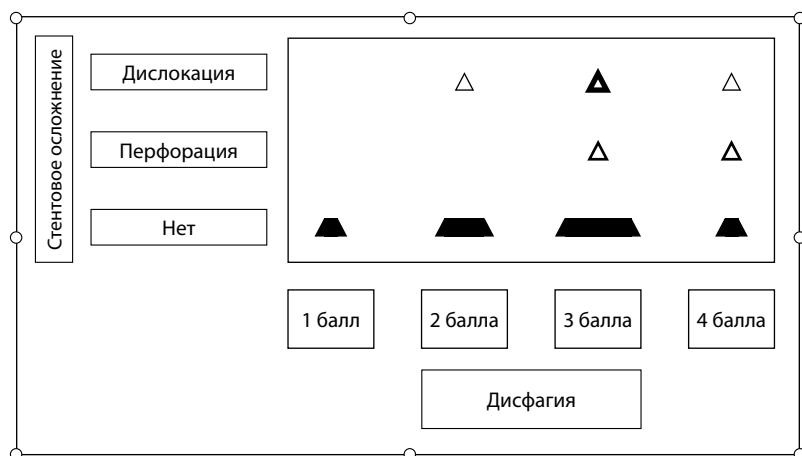


Рис. 2. Корреляция между осложнениями, наблюдаемыми при стентировании, и степенью дисфагии
Fig. 2. Correlation between complications observed during stenting and the degree of dysphagia

Таким образом, для выявления ранних осложнений после стентирования пищевода пациенты должны находиться под строгим наблюдением, в последующие сутки следует осуществлять рентгенологический контроль для определения состояния стента и его открытия. Возможно проведение своевременной коррекции осложнений, вызванных рентгенологическими и эндоскопическими исследованиями. При расположении патологической опухоли в верхней 1/3 пищевода после стентирования наблюдаются более серьезные ранние осложнения [22, 23].

Помимо положительного влияния стентирования на качество жизни и лечение пациентов, наблюдаются определенные осложнения как во время операции, так и в последующие периоды. Однако несмотря на это, стентирование пищевода остается наиболее оптимальным методом обеспечения энтерального питания [24–28].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Симптом дисфагии встречается у пациентов с РП в 69% случаев, и частота дисфагии чаще всего выявляется в средней 1/3 пищевода. Установлено, что после установки стента у 28,6% пациентов с РП возникают ранние, у 34,1% – поздние осложнения, при этом степень распространения опухолевого процесса, локализация опухоли и функциональное состояние пациента считаются факториальными признаками. Эндопротезирование пищевода пациентов с РП, отличающихся рецидивирующим и отягощающим клиническим течением, позволяет провести или продолжить специфическое лечение в 74,1% случаев.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ivanov A.I., Burmistrov M.V., Popov V.A., Bebezov S.I. Analysis of the results of stenting in patients with benign and malignant stenoses of the esophagus and stomach, as well as esophageal respiratory fistulas. *Practical Medicine*. 2019;17(6 (part 2)):67–73. (in Russian)
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394–424.

3. Huang F.L., Yu S.J. Esophageal cancer: risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg.* 2018;41:210–5.
4. Napier K.J., Scheerer M., Misra S. Esophageal cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World J Gastrointest Oncol.* 2014;6:112–120.
5. Gallinger Yu.I., Godzello E.A., Khrustaleva M.V., et al. Endoprosthetics of the gastrointestinal tract with self-expanding stents. *Practical Medicine.* 2008;02(26):13–17. (in Russian)
6. Recio-Boiles A., Babiker H.M. *Esophageal Cancer.* 2021 Jul 21. In: StatPearls / Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2019. URK: PMID: 29083661.
7. Bor R., Fábrián A., Bálint A., et al. Endoscopic management of complications of self-expandable metal stents for treatment of malignant esophageal stenosis and tracheoesophageal fistulas. *Therap Adv Gastroenterol.* 2017;10(8):599–607.
8. Bram D.V., Peter D.S. Esophageal Stenting in Clinical Practice: an Overview Curr Treat Options. *Gastroenterol.* 2018;16(2):260–273.
9. Ramakrishnaiah V.P., Malage S., Sreenath G.S., et al. Palliation of Dysphagia in Carcinoma Esophagus. *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2016;6(9): 11–23.
10. Van der Bogt R.D., Vermeulen B.D., Reijm A.N., et al. Palliation of dysphagia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2018;36–37:97–103.
11. Yim H.B. Self-expanding metallic stents and self-expanding plastic stents in the palliation of malignant oesophageal dysphagia. *Ann Palliat Med.* 2014;3(2):41–46.
12. Wang T.H., Cui H., Shao Y., et al. Review Article Esophageal stent types and clinical applications. *Int J Clin Exp Med.* 2021;14(7):2054–2066.
13. Drobnyazgin E.A., Chikinev Yu.V., Anikeeva O.Yu., Polovnikov E.S., Kudryavtsev A.S. Errors and complications stenting esophagus and esophageal anastomosis. *Vestn. RNC named after. N. N. Blokhina RAMS.* 2016;(2):99–102. in Russian
14. Drobnyazgin E.A., Chikinev Yu.V., Zheravin A.A., Kudryavtsev A.S. Palliative treatment of dysphagia: failures and complications. *Siberian journal of oncology.* 2017;16(1):76–81. (in Russian)
15. Eluri S., Kaul V., Sharma N.R., et al. Palliative endoscopic spray cryotherapy to prevent worsening of dysphagia and improve quality of life in esophageal cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2021;39(3):219.
16. Tinusz B., Soós A., Hegyi P., et al. Efficacy and safety of stenting and additional oncological treatment versus stenting alone in unresectable esophageal cancer: A meta-analysis and systematic review. *Radiotherapy and Oncology.* 2020;147:169–177.
17. Godzello E.A., Khrustaleva M.V., Gallinger Yu.I. *Endoscopic prosthetics of stenoses of the esophagus and cardia with self-expanding metal stents.* Methodological recommendations for doctors. Moscow; 2016. 68 p. (in Russian)
18. Choi W.C., Kang D.H., Kim H.W., et al. Full covered self-expandable metal stents for the treatment of anastomotic leak using a silk thread. *Medicine.* 2017;96(29):e7439.
19. Dai Y., Li C., Xie Y., et al. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 30;(10).
20. Vermeulen B.D., Siersema P.D. Esophageal Stenting in Clinical Practice: an Overview. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018;16(2):260–273.
21. Goncharov S.V., Chkhikvadze D.V., Ovezberdyeva M.A., et al. The Evolution of Dysphagia Management in the Esophagus and Gaster Cancer. *Bulletin of the Russian Scientific Research Center for Reconstruction and Research of the Ministry of Health of the Russian Federation.* 2015;15:5–10. (in Russian)
22. Kujawski K., Stasiak M., Rysz J. The evaluation of esophageal stenting complications in palliative treatment of dysphagia related to esophageal cancer. *Med Sci Monit.* 2012;18(5):323–329.
23. Zhang K., Wei S., Wu J., et al. Palliation of malignant esophageal obstruction and fistulas with covered self expandable metallic stents: assessment of a simple fluroscopic method. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(6):8860–8865.
24. Doosti-Irani A., Mansournia M.A., Rahimi-Foroushani A., et al. Comparison of Efficacy and Adverse Events of Interventions for Patients with Esophageal Cancer: Protocol for a Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *APJCP.* 2016;17(2):867–872.
25. Evans J.A., Early D.S., Chandraskhara V., et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in the assessment and treatment of esophageal cancer. *Gastrointest Endosc.* 2013;77(3):328–34.
26. Helminen O., Kauppila J.H., Kytö V., et al. Preoperative esophageal stenting and short-term outcomes of surgery for esophageal cancer in a population-based study from Finland and Sweden. *Diseases of the Esophagus.* 2019;32(11):doz005.
27. Naveed M., Naveed M., Kubiliun N. Endoscopic Treatment of Early-Stage Esophageal Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2018;20(9):71–75.
28. Spaander M.C., Baron T.H., Siersema P.D., et al. Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy.* 2016;48(10):939–948.



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.1.027>
УДК 378.147:004:616-089.168.1



Казанцев А.Д.¹✉, Липатов К.В.¹, Саркисян И.П.¹, Бычков Т.Д.¹, Дондуков Е.В.¹,
Петраченко Е.Е.¹, Хаджимурадов А.А.¹, Пигалицына М.А.¹, Ганиева Н.А.¹, Алиева С.И.²,
Васильева Л.С.¹, Арнус М.², Сахно Д.А.¹, Долгова Л.А.¹, Филимонов А.С.¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² Медицинский институт Российского университета дружбы народов,
Москва, Россия

Электронная обучающая программа «Дренажи в гнойной хирургии» при изучении модулей общей хирургии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Казанцев А.Д. – концепция исследования, написание текста; Липатов К.В. – концепция исследования, рецензирование; Саркисян И.П. – сбор материала, написание текста; Бычков Т.Д. – обзор литературы, редактирование текста; Дондуков Е.В. – сбор материала, программирование; Петраченко Е.Е. – анализ материала, программирование; Хаджимурадов А.А. – интерпретирование материала, программирование; Пигалицына М.А. – сбор материала, редактирование текста; Ганиева Н.А. – анализ материала, визуализация; Алиева С.И. – надзор качества исполнения, программирование; Васильева Л.С. – обзор литературы, написание текста; Арнус М. – сбор материала, программирование; Сахно Д.А. – статистический анализ, программирование; Долгова Л.А. – надзор качества исполнения, программирование; Филимонов А.С. – статистический анализ, редактирование текста.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Подана: 12.01.2024

Принята: 11.03.2024

Контакты: kazantsev_a_d@staff.sechenov.ru

Резюме

Введение. Информатизация образовательного процесса сегодня является одной из наиболее актуальных проблем. Она заключается во внедрении информационно-компьютерных технологий в педагогическую практику. Это особенно важно для медицинских учреждений, которые на данный момент не обладают достаточным количеством качественных программ для обучения специалистов. Преодоление этой проблемы обусловлено необходимостью постоянного развития образовательного процесса.

Цель. Разработка и внедрение электронно-образовательной программы «Дренажи в гнойной хирургии» в рамках обучения по модулю «Общая хирургия».

Материалы и методы. Электронная программа создана благодаря следующему компьютерному программному обеспечению: AP CC 2021 (Adobe Photoshop), AA 21 / Windows (Adobe Animate), AFP 10.1 (Adobe Flash Player/USA, 2020), CorelCAD 2020 (Windows/Mac), iSpring Suite 10.2. Респондентами для оценки компетенций программы стали студенты, аспиранты и ординаторы ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва) и ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Москва) в количестве 68 человек. Для статистической обработки полученного фактического материала применялось программное обеспечение Statistica 13.

Результаты. Респондентами были высоко оценены следующие критерии эффективности обучающей программы: «Понимание материала (ОПМ)» – $4,95 \pm 0,01$, «Структура Flash-приложения (СП)» – $4,98 \pm 0,05$.

Заключение. Высокая оценка показателей эффективности электронного обучения является важным моментом его внедрения в учебный процесс высших и средних образовательных учреждений. Специалисты оценивают данную программу за ее способность предоставить обширную и легкую для усвоения учебно-методическую информацию, что помогает им успешно освоить большой объем материала.

Ключевые слова: качество электронного обучения, дренажи, flash-программа, хирургия, мониторинг, удобство формы общения

Kazantsev A.¹✉, Lipatov K.¹, Sarkisyan I.¹, Bychkov T.¹, Dondukov E.¹, Petrachenko E.¹, Khadzhimuradov A.¹, Pigalitsyna M.¹, Ganieva N.¹, Alieva S.², Vasileva L.¹, Arnous M.², Sakhno D.¹, Dolgova L.¹, Filimonov A.¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Electronic Training Program «Drainages in Septic Surgery» for Studying Modules of General Surgery

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kazantsev A. – conceptualization, text writing; Lipatov K. – conceptualization, review; Sarkisyan I. – data collection, writing; Bychkov T. – literature review, text editing; Dondukov E. – data collection, programming; Petrachenko E. – data analysis, programming; Khadzhimuradov A. – data interpretation, programming; Pigalitsyna M. – data collection, text editing; Ganieva N. – data analysis, visualization; Alieva S. – supervision, programming; Vasileva L. – literature review, text writing; Arnous M. – data collection, programming; Sakhno D. – statistical analysis, programming; Dolgova L. – supervision, programming; Filimonov A. – statistical analysis, text editing.

Submitted: 12.01.2024

Accepted: 11.03.2024

Contacts: kazantsev_a_d@staff.sechenov.ru

Abstract

Introduction. Informatization of the educational process, as a system for transmitting information and computer technologies into pedagogical and educational practice, with the attached methods, solutions and ideas, is currently a socially significant problem, the ways to overcome which are determined by the continuous development of the educational process and its organization. Despite the prevalence of middle and higher-level educational institutions, particularly medical ones, there is a notable scarcity of electronic educational programs designed to train specialists.

Purpose. To develop and implement an electronic educational program «Drains in purulent surgery» as part of the training module «General Surgery».

Materials and methods. The electronic program was created using the following computer software: AP CC 2021 (Adobe Photoshop), AA 21/Windows (Adobe Animate), AFP 10.1 (Adobe Flash Player/USA, 2020), CorelCAD 2020 (Windows/Mac), iSpring Suite 10.2. The respondents for assessing the competencies of the program were students,



graduate students and residents of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) in Moscow and the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education Russian Medical Academy of continuous professional education of the Ministry of Health of the Russian Federation in Moscow in the amount of 68 people. For statistical processing of the obtained factual material, the software Statistica 12 was used.

Results. The highest scores were assigned to the following sections: «understanding of the material (MUA)»: 4.95 ± 0.01 , «Flash application structure (SFA)» – 4.97 ± 0.05 and «creative approach (CA)» – 4.98 ± 0.01 .

Conclusion. The implemented electronic manual «Drainages in septic surgery» is integrated into the educational process. The resounding acclaim from the program's experts underscores the successful blend of its components – professionals greatly value the opportunity to efficiently and effectively grasp a substantial volume of educational and methodological knowledge.

Keywords: quality of e-learning, drainage, flash-program, surgery, monitoring, ease of communication

■ ВВЕДЕНИЕ

В 80-х гг. прошлого века информационно-технологическая эволюция, и в частности компьютеризация, стала активно проникать в различные сферы социума, включая обширную отрасль образования. Обучение дисциплинам складывается в естественную взаимосвязь, которая имеет истоки «природы» самих дисциплин. С развитием информационных и компьютерных технологий философы, социологи и информатики стали подводить итоги и обобщать процесс развития и внедрения методов информатизации, информационных технологий и геймификации в различных областях общества. Этот процесс охватывает все сферы социума в целом и приводит к качественным изменениям, ведущим к новому состоянию [1].

В современном мире электронные обучающие программы все больше набирают популярность среди студентов и преподавателей [2]. Обучение в медицинской сфере требует овладения большим объемом теоретического материала и специальных навыков, что требует от студентов разработки собственной образовательной траектории, учитывающей обязательную практику и постоянное самосовершенствование. В современных условиях формирование уникальной траектории обучения затруднено отсутствием навыков работы с информационными потоками, умениями анализировать и выделять наиболее значимую, актуальную информацию [3, 4].

Применение мультимедийных технологий, которые сложны по своей природе, является результатом информатизации в образовании [1]. Фундаментализация, гуманитаризация и информатизация могут одновременно сопутствовать образовательному процессу университета, дополняя друг друга [5]. Полноценное осуществление этих принципов возможно только при активной интеграции информационно-компьютерных технологий в сферу образования [6, 7].

Информатизация в образовании направлена на систематизацию и передачу знаний, а также перевод информации в знание с помощью информационных технологий.

Важнейшей задачей преподавателя остается преобразование учебного материала в знания, соединяющиеся с человеческими чувствами и эмоциями [5].

Анализ текущей ситуации показывает, что, несмотря на значительные изменения в образовательной сфере за последние десятилетия, большинство медицинских учебных заведений в России либо не оснащены обучающими компьютерными программами, либо очень ограниченно используют уже существующие [3].

Тема «Дренажи в гнойной хирургии» является базовой для развития практических навыков специалистов в области медицины. Ориентация в данной теме является неотъемлемой частью подготовки соответствующих специалистов, чтобы они вовремя принимали обоснованные решения по улучшению результатов лечения пациентов, которые нуждаются в дренировании. Студенты, интерны и аспиранты по специальности «хирургия» часто сталкиваются с вопросами дренирования, и для успешной работы в данной области им требуется хорошая теоретическая и практическая подготовка [8].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить критерии эффективности электронной обучающей программы «Дренажи в гнойной хирургии» с последующим внедрением в учебный процесс для формирования информационных компетенций.

Задачи исследования

1. Провести литературный обзор данной проблематики для обоснования выбора направления исследования.
2. Создать flash-приложение «Дренажи в гнойной хирургии» в среде «студент – преподаватель».
3. Внедрить flash-приложение «Дренажи в гнойной хирургии» в практику преподавания.
4. Провести анкетирование среди студентов второго и третьего курсов обучения, ординаторов и аспирантов первого и второго курсов обучения по специальностям «общая хирургия», «хирургия» для оценки критериев эффективности.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Системное программное обеспечение AA 21 / Windows (Adobe Animate), AP CC 2021 (Adobe Photoshop), iSpring Suite 10.2, AFP 10.1 (Adobe Flash Player/USA, 2020), CorelCAD 2020 (Windows/Mac) послужило методом реализации программы. Структура программы базируется на полной базе теоретических модулей, включая последовательность этапов подготовки пациента, проведение различных типов дренирования и уход за пациентом в послеоперационный период. Для реализации программы использовалась текстовая, графическая и видеоинформация (рис. 1).

Программа состоит из двух основных блоков – обучающий и «система-контроль» (тестирование и клинические задачи). Обучающий блок предлагает углубленное изучение теории. Мультимедийный блок, видеоматериалы, текстовая информация и другие типы обучения предоставляются в удобном и легко доступном формате, что позволяет пользователям осваивать новые знания и навыки в режиме онлайн и в удобное для них время. «Система-контроль» является неотъемлемой частью программы, которая позволяет специалистам оценить свои знания и уровень



Рис. 1. Применение текстовой, графической и видеоинформации в электронной обучающей программе «Дренажи в гнойной хирургии»

Fig. 1. Use of text, graphic and video information in the electronic training program «Drainages in septic surgery»

подготовки. Система тестирования была разработана с учетом современных стандартов, основанных на принципах оценки компетенций и международных образовательных стандартах. В результате корректность оценки становится достоверной, что позволяет пользователям объективно оценить свое текущее состояние и осознанно принять решение о последующих шагах в обучении. Программа способна анализировать уровень знаний пользователя и предлагать ему индивидуальные материалы и задания, соответствующие его потребностям и уровню подготовки (рис. 2).

Обучающая программа предоставляет студентам возможность самостоятельно изучать дренажные системы, повторять материал и получать подсказки и объяснения от программы. Это делает процесс обучения более эффективным и удобным, поскольку каждый студент может выбрать свой темп обучения и способ усвоения материала. Также программа включает интерактивные задания и кейсы, которые помогают применить знания на практике и развить умения решения реальных задач.

В программу также встроены формы контроля, включающие тестовые задания и практические задачи с возможностью просмотра ответов и возврата к сложным темам. В процессе проверки, при обнаружении ошибок, программа предлагает вернуться к тому разделу, где возникли проблемы. Такой подход к оценке позволяет обучающемуся повторно освоить изученную информацию и исправить допущенные



Рис. 2. «Система-контроль» в электронной обучающей программе «Дренажи в гнойной хирургии»
Fig. 2. «Control-system» in the electronic training program «Drainages in septic surgery»

ошибки. По окончании курса программой предоставляется возможность самооценки достижений с помощью различных диаграмм. Это позволяет ученику ясно видеть свой прогресс и результативность усвоения материала. Таким образом, программа помогает специалистам развить практические навыки в области дренирования.

Создание программы «Дренажи в гнойной хирургии» было основано на российских национальных консенсусах, клинических рекомендациях и учебно-методических пособиях. Интеграция программы в учебные медицинские заведения, включая направления хирургии, травматологии и ортопедии и офтальмохирургии, позволяет подготовить студентов к государственной итоговой аттестации и вступительным испытаниям, а также предоставляет дополнительную информацию молодым специалистам (рис. 3) [9].

По дизайну исследование стало проспективным. При оценке основных разделов программы, таких как главная сцена учебного пособия, ключевые моменты, понимание материала, структура приложения, мультимедийные возможности и творческий подход, использовалась пятибалльная шкала. Оценка осуществлялась на основе минимального и максимального значения на данной шкале. Такой метод позволил более объективно оценивать каждый из разделов программы, учитывая их важность и качество. Это помогло выделить сильные и слабые стороны программы, а также предоставило информацию для ее дальнейшего улучшения и развития.

Фактические данные были обработаны с использованием программ Excel Microsoft, SPSS Descriptive Statistics version 20.0 (IBM, New York, USA) и Statistica version 13.0 (TIBCO, Palo Alto, USA). Массовое исследование проводилось среди студентов, ординаторов и аспирантов первых и вторых курсов ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России и МЗ РФ РМАНПО г. Москвы, обучающихся



Рис. 3. Обучающий интерактивный интерфейс в электронной программе
Fig. 3. Educational interactive interface in the electronic program

по направлениям «хирургия» и «травматология и ортопедия» в период с 2022 по 2023 г. Общее количество интервьюируемых составило 68 человек.

Критерии включения: наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; обучающиеся (студенты, ординаторы и аспиранты) 1–2-го года обучения по специальностям «хирургия», «травматология и ортопедия»; возраст: от 18 до 50 лет; мужской или женский пол.

Критерии невключения: отсутствие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; возраст младше 18 лет и старше 90 лет; неправильное обучение работе с программой.

Критерии исключения: отказ интервьюируемого от дальнейшего участия в исследовании; участники, неспособные выполнять условия исследования; некомплаентные участники.

Основной исход исследования: «твердая» конечная точка (неспособность к обучению работе с электронной обучающей программой), «суррогатная» конечная точка (развитие стерс-синдрома при работе с обучающей программой, непреодолимые трудности в обучении работе с электронной программой).

Для оценки основных разделов программы (главная сцена учебного пособия (ГСУП), ключевые моменты (КМ), оценка понимания материала (ОПМ), структура приложения (СП), мультимедийные возможности (МВ), творческий подход (ТП)) была использована пятибалльная шкала (от минимального значения к максимальному):

- 1 балл – «основной раздел не разработан в соответствии с компетенциями»;
- 2 балла – «неудовлетворительно; компетенции не проработаны»;

- 3 балла – «удовлетворительно; компетенции проработаны частично»;
- 4 балла – «хорошо; грамотная проработка компетенций с незначительными погрешностями»;
- 5 баллов – «отлично; грамотные, не требующие дополнительной доработки компетенции».

Для статистической обработки фактических данных использовались приложение Excel Microsoft и специальные программные пакеты вычислительной системы SPSS Descriptive Statistics версии 20.0 (IBM, Нью-Йорк, США) и Statistica версии 13.0 (TIBCO, Пало-Альто, США). В работе использовались методы описательной статистики. Для статистической обработки были применены методы сбора и группировки фактического материала. При нормальном распределении были рассчитаны средняя ошибка (m), среднее арифметическое (M) и среднее квадратичное отклонение (σ). При отсутствии нормального варьирования использовались медиана (Me) и межквартильный размах (IQR). Проверка распределения на «нормальность» была выполнена с помощью критериев Колмогорова – Смирнова (тест нормальности Колмогорова – Смирнова) и Шапиро – Уилка (тест нормальности Шапиро – Уилка). Достоверность различия для параметрических показателей определялась с помощью критерия Стьюдента (t -тест), для непараметрических – с помощью критерия Манна – Уитни (U -тест Манна – Уитни). Коэффициент корреляции (r) был проверен для параметрических признаков с использованием критерия Пирсона (χ^2), для непараметрических – с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Различия показателей считались достоверными при $p < 0,05$ [10].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 4 представлены результаты оценки обучающей компьютерной программы студентами, аспирантами и ординаторами Сеченовского университета и РМАНПО Минздрава РФ в г. Москва. Общее количество участников составило 68 человек.

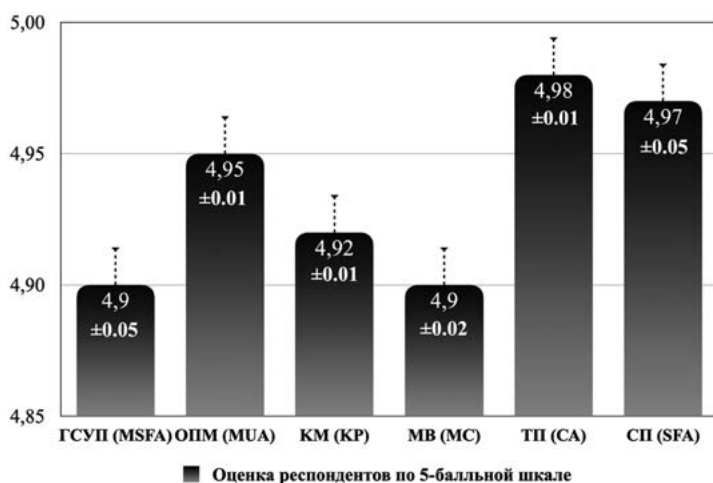


Рис. 4. Результаты оценки основных критериев Flash-приложения
Fig. 4. Results of evaluation of the main sections of the Flash application



Примечание: в данной программе была использована пятибалльная градация для оценки разделов. Градация состоит из пяти баллов, где «1 балл» соответствует наихудшей оценке, указывающей на то, что компетенции основного раздела не были полностью реализованы. В свою очередь «5 баллов» соответствуют наивысшей оценке, подразумевающей грамотную реализацию всех компетенций основного раздела, не требующую дополнительной доработки.

В основной части учебного пособия (ГСУП) подробно оценивается эффективность и полезность программы. Структура программы (СП) отражает все аспекты материала и его возможности мультимедиа. Оценка понимания материала (ОПМ) и ключевые моменты (КМ) демонстрируют соответствие обучающихся компетенциям и показателей успешного овладения flash-программой с помощью систем контроля, таких как тестирование и ситуационные задачи.

Наиболее высокие оценки были получены в разделах, оценивающих понимание материала (ОПМ) – $4,93 \pm 0,03$, структуру Flash-приложения (СП) – $4,95 \pm 0,035$ и творческий подход (ТП) – $4,97 \pm 0,01$.

Информатизация интегрируется в образование в течение нескольких десятков лет. Хотя цифровая трансформация уже происходит и интегрирована в повседневную клиническую практику, ее внедрение в образовательный процесс пока носит лишь частичный характер. Одной из главных особенностей разработанной программы является ее доступность. Студенты могут использовать программу в любое время и в любом месте, иметь доступ к материалам и заданиям через интернет. Это обеспечивает гибкость в учебном процессе и позволяет студентам самостоятельно планировать свое время.

Основные модули и функции электронной обучающей программы представляют собой набор инструментов, необходимых для эффективного обучения в области дренажных систем. В программе присутствуют такие модули, как «Теория», «Практика» и «Тестирование».

Модуль «Теория» предоставляет пользователю доступ к основным понятиям и принципам работы дренажей. Здесь можно ознакомиться с различными типами дренажей, принципами выбора материалов и способов установки. Также в данном модуле представлены клинические примеры пациентов отделения гнойной хирургии.

Модуль «Практика» предлагает пользователю возможность самостоятельно провести виртуальные тренировки.

Модуль «Тестирование» позволяет проверить полученные знания и навыки через серию тестовых заданий. Здесь пользователю предлагается выбрать правильный вариант ответа на вопросы по теории и практике дренажных систем. Результаты тестирования могут быть сохранены и использованы для оценки прогресса обучения.

Использование программы в образовательных процессах имеет множество преимуществ. Во-первых, она позволяет создавать интерактивные уроки и тренировочные задания, которые максимально приближены к реальным ситуациям. Это помогает студентам лучше усваивать материал и развивать навыки самостоятельной работы. Во-вторых, программа предлагает широкий выбор обучающих материалов: видеолекции, текст, графические и аудиоматериалы. Такой подход позволяет адаптировать материал под индивидуальные потребности каждого студента. Кроме того, она обладает функцией мгновенного контроля знаний. Программа автоматически проверяет ответы студентов на задания и предоставляет детальную обратную связь.

Это помогает студентам самостоятельно оценивать свои знания и сосредотачиваться на слабых местах. Еще одним преимуществом программы является ее доступность. Студенты могут использовать ее в любое удобное для них время и место, что позволяет им гибко организовывать свое обучение.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Удобство использования является одним из ключевых факторов успешности любой образовательной программы. Пользователи должны легко ориентироваться в навигации и быстро находить нужные материалы. Включение дополнительных заданий для закрепления материала или использование интерактивных игровых элементов может сделать процесс обучения более интересным и увлекательным.

Подводя итог, можно сказать, что существует высокий уровень готовности со стороны студентов принимать участие в курсах и программном обучении. Можно выделить стабильную положительную оценку скорости обучения и получения специальных знаний.

Разработанное электронное пособие «Дренажи в гнойной хирургии» полностью интегрировано в образовательный процесс. В целом программа была оценена студентами положительно и использовалась регулярно. Оценка показывает, что использование цифровых ресурсов и новых медиа создает современный и инновационный метод расширения преподавания и доступности передачи информации. Разработки в области электронного обучения станут основой революции в системе образования в будущем.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Medzhidova A.A. Informatization in education. *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Informatization of education.* 2016;4:113–118. (in Russian)
2. Roux D., Meyer G., Cymbalista F., et al. Computerized ranking test in three French universities: Staff experience and students' feedback. *Rev Med Interne.* 2016;37(3):166–172. doi: 10.1016/j.revmed.2015.12.026. (in French)
3. Guslova M.N. *Innovative pedagogical technologies: a textbook for students in secondary vocational education institutions.* Moscow: Academy; 2013. 288 p. (in Russian)
4. Soboleva A.V. *The use of multimedia technologies in teaching foreign languages. Pedagogy: traditions and innovations: materials of the IV international scientific conference.* Chelyabinsk: Two Komsomol members. 2013;1:119–123. (in Russian)
5. Ilyin A.S. Informatization of education is a step towards the university of the future. *Library.* 2011;11:6–9. (in Russian)
6. Andryushenko I.V., Malinina E.V. Innovative teaching technologies of the clinical department. *Higher education in Russia.* 2013;1:61–65. (in Russian)
7. Morozova I.V., Martynova N.A. The use of 3D modeling and information technology in increasing the efficiency of studying operative surgery and topographic anatomy. *Modern high technology.* 2014;8:213–213. (in Russian)
8. Kiefer B. Trouble dans l'informatisation médicale. *Rev Med Suisse.* 2018;14(611):1256.
9. Kazantsev A.D., Kazantseva E.P. The use of a modern electronic training program "blepharoplasty" in the process of mastering the surgical and ophthalmological modules. *Modern problems of science and education.* 2021;2:5–9. doi: 10.17513/spno.30711. (in Russian)
10. Borovikov V.P. *Statistica: the art of analyzing data on a computer.* St. Petersburg: Peter; 2003. 688 p. (in Russian)



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.1.028>
УДК 615.038-005.21-005.011



Квятковская О.А.¹✉, Людчик А.В.², Сердюченко Н.С.³, Климух С.А.⁴, Людчик Т.Б.⁴

¹ Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения, Минск, Беларусь

² ООО «ГиалСин Технолоджи», Минск, Беларусь

³ Национальная академия наук Беларуси, Минск, Беларусь

⁴ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Гиалуроновая кислота – универсальный препарат по восстановлению локального гомеостаза (обзор литературы)*

Вклад авторов: Квятковская О.А. (ответственный автор) – разработка концепции, анализ литературы, подготовка и редактирование текста; Людчик А.В. – редактирование текста, формирование выводов; Сердюченко Н.С. – критический анализ текста, утверждение окончательного варианта; Климух С.А. – проведение исследовательской работы, редактирование текста; Людчик Т.Б. – проведение исследовательской работы.

Подана: 30.01.2024

Принята: 11.03.2024

Контакты: olgasergey89@gmail.com

Резюме

Гиалуроновая кислота является основным компонентом внеклеточного матрикса. Благодаря своей структуре и способности связываться и взаимодействовать с основными классами рецепторов клеточной поверхности гиалуроновая кислота является основой «универсального» механизма по восстановлению локального гомеостаза на клеточном и субклеточном уровнях. Данный факт указывает на многогранность возможного использования препаратов на основе гиалуроновой кислоты в различных медицинских отраслях (косметология, травматология и ортопедия, хирургия, неврология и нейрохирургия, урология и гинекология, офтальмология, стоматология и др.), что подкреплено исследованиями сотрудников научно-практического центра ООО «ГиалСин Технолоджи». В данной статье продемонстрированы результаты экспериментальных и клинических исследований по изучению влияния гиалуроновой кислоты на регенераторно-репаративные процессы как в гинекологии, так и в травматологии и общей хирургии при травматической патологии сухожилия, при заживлении как асептических, так и септических ран, продемонстрировано влияние гиалуроновой кислоты на гистоструктуру нервной ткани и спонтанную активность нейронов при травме головного и спинного мозга крыс, представлены результаты применения гиалуроновой кислоты при различной патологии челюсти, а также в офтальмологии при хронической дистрофической патологии глаза.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, локальный гомеостаз, клеточный рецептор, широта применения, ГиалСин Технолоджи

* На правах рекламы.

Olga A. Kvyatkovskaya¹✉, Andrey V. Lyudchik², Nikolay S. Serdyuchenko³, Svetlana A. Klimuk⁴, Tatyana B. Lyudchik⁴

¹ Republican Center for Medical Rehabilitation and Balneotherapy, Minsk, Belarus

² GialSin Technology LLC, Minsk, Belarus

³ National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

⁴ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Hyaluronic Acid is a Universal Drug for Restoring Local Homeostasis (A Literature Review)*

Authors' contribution: Olga A. Kvyatkovskaya – concept development, literature analysis, text preparation and editing; Andrey V. Lyudchik – text editing, drawing conclusions; Nikolay S. Serdyuchenko – critical analysis of the text, approval of the final version; Svetlana A. Klimuk – conducting research, editing text; Tatyana B. Lyudchik – conducting research work.

Submitted: 30.01.2024

Accepted: 11.03.2024

Contacts: olgasergey89@gmail.com

Abstract

Hyaluronic acid is the main component of the extracellular matrix. Due to its structure and ability to bind and interact with the main classes of cell surface receptors, hyaluronic acid is the basis of a "universal" mechanism for restoring local homeostasis at the cellular and subcellular levels. This fact indicates the versatility of the possible use of hyaluronic acid-based drugs in various medical fields (cosmetology, traumatology and orthopedics, surgery, neurology and neurosurgery, urology and gynecology, ophthalmology, dentistry, etc.), which is supported by research by employees of the scientific and practical center of HyalSin Technology. This article demonstrates the results of experimental and clinical studies on the effect of hyaluronic acid on regenerative and reparative processes in gynecology, traumatology and general surgery in traumatic tendon pathology, in the healing of both aseptic and septic wounds, the effect of hyaluronic acid on the histostructure of nervous tissue and spontaneous activity of neurons in brain injury and the spinal cord of rats, the results of the use of hyaluronic acid in various pathology of the jaw are presented, and also in ophthalmology for chronic dystrophic pathology of the eye.

Keywords: hyaluronic acid, local homeostasis, cellular receptor, application, HyalSin Technology

Гиалуроновая кислота (ГК) составляет в среднем 0,02% от массы тела человека и присутствует в соединительных, эпителиальных и нервных тканях организма [1–5], хотя большее ее количество находится в коже, синовиальной жидкости и стекловидном теле [2]. ГК впервые была выявлена в 1934 году, а в 1986 году в международной номенклатуре полисахаридов появился термин «гиалуронан», являющийся универсальным для различных форм, которые может принимать молекула (кислотная или в виде соли) [1]. Гиалуронан – основной компонент внеклеточного матрикса,

* As advertisement.



структура которого сохраняется на различных уровнях жизни, начиная с бактерий и заканчивая позвоночными, в том числе у человека, что говорит о том, что ГК является жизненно важной молекулой [1, 2].

Благодаря своей, с одной стороны, простой, а с другой стороны – уникальной структуре ГК обладает исключительными реологическими свойствами, которые делают растворы на основе ГК идеальными «смазочными материалами» между контактирующими поверхностями, что и послужило активному применению ГК в качестве внутрисуставных инъекций при дегенеративно-дистрофической патологии опорно-двигательного аппарата. В данном случае ГК действует как амортизатор, стабилизатор структуры, регулятор водного баланса, хотя ГК имеет ряд иных «полезных» свойств, реализуемых на клеточном и субклеточном уровнях [1, 2, 6–8].

ГК может связываться с основными классами рецепторов клеточной поверхности [1–3, 9–14]. Так, ГК, взаимодействуя с CD44, активирует пролиферацию и дифференцировку мультипотентных клеток [14], способствует их подвижности и последующему росту [15], что является ключевым моментом ресинтеза элементов внеклеточного матрикса, восстановления и поддержания локального гомеостаза. Связываясь с CD44, ГК также регулирует адгезивные свойства клеток [14, 16]. Взаимодействуя с рецептором RHAMM, ГК изменяет поведение мигрирующих клеток, ускоряя процессы регенерации [14]. ГК также обладает антибактериальным действием и антиадгезивной способностью, опосредованной взаимодействием с Toll-подобными рецепторами, которые играют жизненно важную роль в активации реакций иммунных клеток [14, 17]. Контакт ГК с рецептором ICAM-1 обуславливает антимикробное действие на ряд микроорганизмов, препятствует бактериальной адгезии и образованию бактериальной биопленки [14, 18]. В литературе описаны взаимодействия и воздействия ГК на иные сигнальные пути, обеспечивающие в том числе и противовоспалительные эффекты [19–23], путем подавления экспрессии IL-1 β [19, 24], IL-8, IL-6, PGE2, TNF α [19, 25].

Несмотря на то, что широкое распространение препараты на основе ГК получили в косметологии и ортопедии в виде инъекционных форм, не меньшую популярность ГК имеет и не меньшую эффективность проявляет при лечении неврологической, офтальмологической патологии, в стоматологии, гинекологии, урологии, хирургии и в других специальностях, что в первую очередь говорит о наличии «универсального» механизма действия.

На сегодняшний день существует ряд преимущественно зарубежных препаратов ГК, которые активно используются в медицине. На территории Республики Беларусь ООО «ГиалСин Технолоджи» производятся и реализуются препараты ГК, такие как «Гиал-Ин», «Гиал-Ин Пролонг», «Гиал-Син», «Гиал-Син Пролонг», «Гиал-Син Пролонг-Плюс», идет разработка новых и усовершенствование имеющихся форм препаратов, направленных на потенцирование лечебных эффектов ГК. Научно-практическим центром «ГиалСин Технолоджи», в состав которого входят квалифицированные специалисты различного профиля, активно проводится научная деятельность в различных направлениях. Так, сотрудниками научно-практического центра разработана и применяется технология фотоиндуцированного структурирования биополимеров в растворе ГК, что позволяет доставлять в ткани молекулы ГК в «активном» состоянии для быстрого акцепта с рецепторами клеточной мембраны, что гораздо быстрее запускает процессы регенерации и восстановления гомеостаза. Проведенные

доклинические исследования фотоиндуцированного раствора ГК продемонстрировали выраженные репаративно-регенераторные и противовоспалительные эффекты, а также антиадгезивное действие.

Целью данной работы явилось объединение и представление полученных результатов научных исследований, посвященных изучению возможностей и широты применения препаратов ГК отечественного производства.

При проведении эксперимента на крысах по изучению влияния препаратов ГК на регенерацию поврежденной сухожильной ткани, когда им после оперативного вмешательства в область шва и паратенона вводился препарат «Гиал-Ин», отмечалось выраженное снижение адгезии зоны сухожильного шва с окружающими тканями со значительным снижением рубцово-спаечного процесса. Под влиянием ГК отмечается образование зрелых теноцитов в более ранние сроки, что свидетельствует об активации пролиферативных процессов. При использовании препаратов ГК к 6-й неделе удалось добиться образования сухожилиеподобной ткани в зоне повреждения, которая разительно отличалась от рубцовой ткани, сформировавшейся в группе животных, которым не вводилась ГК [26].

Также была проведена исследовательская работа по изучению влияния ГК на заживление острых ран с использованием экспериментальной модели на животных. В ходе экспериментов ранозаживляющее действие оценивали после ежедневных внутрикожных инъекций 1% раствора ГК производства ООО «ГиалСин Технолоджи». В результате динамического контроля за течением раневого процесса и оценки восстановления поврежденной ткани посредством гистологического и морфометрического анализа при ежедневном применении как интактной ГК, так и модифицированных препаратов ГК у животных с асептическими экспериментальными ранами было установлено, что исследуемые препараты оказывают стимулирующее действие на репаративные процессы при асептических раневых дефектах кожи. Наиболее выраженное и полное восстановление поврежденных кожных покровов происходит при применении модифицированной ГК [27–31].

Для изучения интегральных показателей заживления хронических, трофических ран при местном применении модифицированной ГК ООО «ГиалСин Технолоджи» было выполнено исследование на крысах, которые были разделены на 2 группы – контрольную и основную, с местным введением 1% раствора модифицированной ГК. При оценке показателей скорости эпителизации и заживления раны у экспериментальных животных основной группы в разы превысила данный показатель контрольной группы на всем протяжении эксперимента. Эффектом местного применения ГК являлся рост микрососудов, пролиферация фибробластов с дальнейшей секрецией фибронектина, коллагена, приводящих к раневой контракции с участками полностью восстановленного эпидермиса. Климук С.А. с соавторами была запатентована оригинальная методика по лечению кожных дефектов, образовавшихся после деструктивных форм рожистого воспаления, заключающаяся в проведении обработки раневой поверхности с помощью специального аппарата детоксикации и дезинфекции с последующей неоднократной обработкой инъекционным раствором ГК «Гиал» раневой поверхности. Данный метод успешно применяется в клинике и является весьма эффективным [27–31].

Командой ученых совместно с д. м. н., профессором, членом-корреспондентом НАН Сердюченко Н.С. было выполнено экспериментальное исследование по изучению



возможностей применения ГК при нейрохирургической патологии. Для оценки процессов восстановления двигательных функций и электрической активности нейронов головного мозга крыс после размещения в области травмы спинного или головного мозга объемных биоконструкций, в состав которых входила модифицированная ГК ООО «ГиалСин Технолоджи», был выполнен эксперимент на самцах крыс линии Wistar. По результатам данного эксперимента было доказано, что заполнение объемными биоконструкциями с ГК области травмы спинного или головного мозга сразу после операции позволяет сохранить гистоструктуру нервной ткани и спонтанную активность нейронов, снижает проявления неврологического дефицита.

Гинекологами совместно с Пацеевым С.В. было проведено клиническое исследование по использованию препарата «Гиал-Ин» у пациенток с вульвовагинальной атрофией, лейкоплакией вульвы, которым выполнялись серии внутрикожных инъекций препарата ГК в область вульвы. Курс лечения составил 2 процедуры с интервалом в 30 дней. Все пациентки отметили улучшение самочувствия, уменьшение зуда, сухости влагалища и вульвы. Эффективность способа достигалась за счет восстановления архитектоники подслизистого слоя вульвы и реконструкции слизистой, с появлением и ускорением процессов неоколлагеногенеза, неоангиогенеза, что привело к появлению новой слизистой, восстановлению подслизистого слоя и повышению эластичности ткани вследствие ее «омоложения».

Прорывом в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии явилось успешное применение препарата ГК «Гиал-Ин Пролонг» у пациента 75 лет с отягощенным анамнезом (Cr) с бисфосфонатным некрозом верхней челюсти. После соответствующего оперативного вмешательства (секвестрэктомии с резекцией альвеолярного отростка верхней челюсти справа и передней стенки верхнечелюстной пазухи слева, верхнечелюстная синусотомия с обеих сторон, пластическое закрытие ороантральных сообщений) на 3-и сутки было начато введение препарата ГК «Гиал-Ин Пролонг» интрамукозно с последующими инъекциями на 6-е, 10-е и 14-е сутки. Швы были сняты на 14-е сутки после полной эпителизации, что является доказательством того, что применение ГК стимулирует клеточные процессы, связывает и удерживает молекулы воды, защищает от воздействия опасных внешних факторов, активирует синтез компонентов кожи, стимулирует эпителизацию [32]. Применение ГК также актуально в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии для вискоапплементарной терапии артроза височно-нижнечелюстного сустава 1–2 стадии, заключающейся во введении 0,5 мл 1% раствора ГК в полость сустава один раз в неделю в течение от 3 до 5 недель подряд с одновременной возможностью лечения обоих суставов. Клинические испытания показали выраженное действие уже после 3-й инъекции [33].

При проведении исследований по оценке эффективности вискоапплементарной терапии препаратом «Гиал-Син Пролонг» в комплексном лечении заболеваний и травм коленного сустава у военнослужащих было обследовано 527 пациентов. В основную группу был включен 271 пациент, в контрольную – 256. Всем пациентам были выполнены артроскопические хирургические вмешательства. Помимо стандартной тактики ведения в послеоперационном периоде пациентам основной группы проводилась вискоапплементарная терапия с двукратным внутрисуставным введением препарата «Гиал-Син Пролонг» с интервалом 3 недели. При оценке эффективности через 3 и 6 месяцев были получены следующие результаты: у пациентов из основной группы отмечено субъективное значительное снижение болевого

синдрома (интенсивность и продолжительность) и увеличение активности по отношению к контрольной группе, что позволило военнослужащим в более короткий срок вернуться к полноценной работе. Данный эффект был получен ввиду того, что внутрисуставное введение ГК «Гиал» компенсирует потерю гиалуроната при артроскопическом промывании сустава и восстанавливает вязко-эластические свойства синовиальной жидкости, а также ее функции, воздействует на ноцицептивные болевые рецепторы сустава и блокирует их. Представленная информация говорит о том, что применение «Гиал-Син Пролонг» после артроскопического дебрідмента и лаважа позволяет добиться значительного уменьшения интенсивности болевого синдрома и улучшения функционального состояния сустава у пациентов с послеоперационной хондромалией и начальными явлениями посттравматического гонартроза [34].

Г.Р. Семак 2 марта 2023 г. была защищена диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, посвященная лечению хронических дистрофических заболеваний роговицы. Автором было разработано, экспериментально доказано и клинически обосновано новое направление комплексного лечения пациентов с хроническими дистрофическими заболеваниями роговицы, основанное на повышении активности локальных регенеративных процессов путем субконъюнктивального введения 1% раствора ГК ООО «ГиалСин Технолоджи». Применение инъекционного раствора 1% ГК позволило снизить интенсивность помутнений роговицы и избежать проведения кератопластики. На фоне субконъюнктивального введения 1% ГК у пациентов с хроническим дистрофическим заболеванием роговицы отмечено достоверное улучшение показателей состояния роговицы и слезной пленки (стабилизация водного, муцинового и липидного слоев). На фоне лечения с применением ГК отмечалось также снижение индекса OSDI (Ocular Surface Disease Index) через месяц после последней инъекции. Терапевтическая эффективность 1% ГК при хроническом дистрофическом заболевании роговицы связана с тем, что последняя не оказывает токсического действия на культивируемые мезенхимальные стволовые клетки *in vitro*, поддерживает их жизнедеятельность. На фоне субконъюнктивального введения 1% ГК наблюдалось восстановление показателей экспрессии иммуногистохимических маркеров (CD44, MMP9) воспаления тканей роговицы. На фоне применения 1% ГК происходила нормализация интенсивности экспрессии люмикана в строме роговицы, а также позитивной экспрессии окклюдина в роговичном эпителии, что указывает на повышение регенеративной активности тканей. Уровни интенсивности и позитивности стромальной экспрессии фактора роста соединительной ткани снижались, что подтверждает замедление процессов фиброобразования роговицы. На фоне субконъюнктивального введения 1% ГК при гистологическом исследовании наблюдалось достоверное снижение количества апоптотических телец в роговичном эпителии. Также было доказано положительное влияние субконъюнктивального введения 1% ГК до и после кератопластики на состояние роговичного трансплантата [35].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГК является основным компонентом внеклеточного матрикса, обладает уникальной структурой, связываясь с рецепторами клеточной поверхности и воздействуя на них, регулирует процессы, направленные на восстановление локального



гомеостаза. Данный факт указывает на то, что действие ГК на организм многогранно и, соответственно, возможным является использование препаратов на основе ГК в различных медицинских отраслях, что подкреплено исследованиями сотрудников научно-практического центра ООО «ГиалСин Технолоджи», направленными на поиск и разработку эффективных методов этиопатогенетического лечения патологических состояний организма, путем формирования универсального подхода, основанного на восстановлении локального гомеостаза.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhu J., Tang X., Jia Y. Applications and delivery mechanisms of hyaluronic acid used for topical/transdermal delivery – A review. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;578. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.1191272.
2. Gupta R.C., Lall R., Srivastava A. Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory. *Front. Vet. Sci.* 2019;6. doi: 10.3389/fvets.2019.00192.
3. Chen W.Y., Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen.* 1999;7(2):79–89. doi: 10.1046/j.1524-475x.1999.00079.
4. Fraser J.R., Laurent J.R., Laurent T.C. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J. Intern. Med.* 1997;242(1):27–33. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.00170.
5. Stern R. Hyaluronan catabolism: a new metabolic pathway. *Eur J Cell Biol.* 2004;83(7):317–325. doi: 10.1078/0171-9335-00392.
6. Liu L., Liu Y., Li J. Microbial production of hyaluronic acid: current state, challenges and perspectives. *Microbial Cell Factories*. 2011;99. doi: 10.1186/1475-2859-10-99.
7. Conrozier T., Chevalier X. Long-term experience with hylan GF-20 in the treatment of knee osteoarthritis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2008;9:1797–1804. doi: 10.1517/14656566.9.10.1797.
8. Strom A., Larsson A., Okay O. Preparation and physical properties of hyaluronic acid-based cryogels. *Journal of Applied Polymer Science*. 2015;132(29). doi: 10.1002/app.42194.
9. Csoka A.B., Stern R. Hypotheses on the evaluation of hyaluronan; A highly ionic acid. *Glycobiology*. 2013;23(4):398–411. doi.org/10.1093/glycob/cws218.
10. Savani R.C., Cao G., Zamabn A. Differential involvement of the hyaluronan (HA) receptors CD44 and receptor for HA-mediated motility in endothelial cell function and angiogenesis. *J Biol Chem*. 2001;276(39):36770–3678. doi: 10.1074/jbc.M102273200.
11. Liang J., Jiang D., Noble P.W. Hyaluronan as a therapeutic target in human diseases. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;1(97):186–203. doi: 10.1016/j.addr.2015.10.017.
12. Fallacara A., Baldind E., Manfredini S. Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers*. 2018;10(7). Available at: <https://doi.org/10.3390/polym10070701>.
13. Isacke C., Yarwood H. The hyaluronan receptor, CD44. *Int J Biochem Cell Biol.* 2002;34(7):718–721. doi: 10.1016/s1357-2725(01)00166-2.
14. Xing F., Zhou C., Hui D. Hyaluronic acid as a bioactive component for bone tissue regeneration: Fabrication, modification, properties, and biological functions. *Nanotechnology Reviews*. 2020. doi: 10.1515/ntrev-2020-0084.
15. Dovedytis M., Liu Z.J., Bartlett S. Hyaluronic acid and its biomedical applications: A review. *Engineered Regeneration*. 2020;1:1020–112. doi: 10.1016/j.engreg.2020.10.001.
16. Quéré R., Andradottir S., Brun A. High levels of the adhesion molecule CD44 on leukemic cells generate acute myeloid leukemia relapse after withdrawal of the initial transforming event. *Leukemia*. 2011;25(3):515–526. doi: 10.1038/leu.2010.281.
17. Gariboldi S., Palazzo M., Zanobbio L. Low molecular weight hyaluronic acid increases the self-defense of skin epithelium by induction of β -Defensin 2 via TLR2 and TLR4. *J Immunol.* 2008;181(3):2103–2110. doi: 10.4049/jimmunol.181.3.2103.
18. Drago L., Cappelletti L., De Vecchi E. Antiadhesive and antibiofilm activity of hyaluronic acid against bacteria responsible for respiratory tract infections. *APMIS*. 2014;122(10):1013–1019. doi: 10.1111/apm.12254.
19. Altman R.D., Manjoo A., Fierlinger A. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16(321). doi: 10.1186/s12891-015-0775-z.
20. Brun P., Panfilo S., Daga Gordini D. The effect of hyaluronan on CD44-mediated survival of normal and hydroxyl radical-damaged chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11(3):208–216. doi: 10.1016/S1063-4584(02)00352-7.
21. Galois L., Etienne S., Henrionnet C. Ambivalent properties of hyaluronate and hylan during post-traumatic OA in the rat knee. *Biomed Mater Eng.* 2012;22(4):235–242.
22. Greenberg D.D., Stoker A., Kane S. Biochemical effects of two different hyaluronic acid products in a co-culture model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(8):814–822. doi: 10.1016/j.joca.2006.02.006.
23. Lajeunesse D., Delalandre A., Martel-Pelletier J. Hyaluronic acid reverses the abnormal synthetic activity of human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts. *Bone*. 2003;33(4):703–710. doi: 10.1016/S8756-3282(03)00206-0.
24. Sasaki A., Sasaki K., Kontinen T.T. Hyaluronate inhibits the interleukin-1 β -induced expression of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 in human synovial cells. *Tohoku J Exp Med.* 2004;204(2):99–107. doi: 10.1620/tjem.204.99.
25. Chang C.C., Hsieh M.S., Liao S.T. Hyaluronan regulates PPAR γ and inflammatory responses in IL-1 β -stimulated human chondrosarcoma cells, a model for osteoarthritis. *Carbohydr Polym.* 2012;90(2):1168–1175. doi: 10.1016/j.carbpol.2012.06.071.
26. Titova A.D., Volotovskiy A.I., Dovgalevich I.I. The possibilities of photoinduced hyaluronic acid in surgery of the flexor tendons of the fingers. *BSMU in the vanguard of medical science and practice*. 2022;12(2):195–200. (in Russian)
27. Klimuk S.A., Zhavoronok I.P. Morphometric study of the pro-regenerative effect of a one percent solution of hyaluronic acid in an acute wound model in order to substantiate the use of hyaluronic acid in the treatment of acute skin defects in erysipelas. *BSMU in the vanguard of medical science and practice*. 2023;13:272–278. (in Russian)

28. Klimuk S.A., Alekseev S.A., Novikov S.V. Integral indicators of chronic wound healing when using a modified hyaluronic acid preparation. *Surgery of Belarus – state and development [Electronic resource]: collection of scientific materials. Practical conference with the international The XVII Congress of Surgeons of the Republic of Belarus, Mogilev, October 12–13, 2023.* Kondratenko G.G., Rummo O.O., Protasevich A.I. editors. Minsk: BSMU, 2023:412–413. (in Russian)
29. Klimuk S.A., Alekseev S.A., Novikov S.V. Morphological and morphometric assessment of topical application of modified hyaluronic acid in the treatment of experimental wounds. *Surgery of Belarus – state and development [Electronic resource]: collection of scientific materials. Practical conference with the international The XVII Congress of Surgeons of the Republic of Belarus, Mogilev, October 12–13, 2023.* Kondratenko G.G., Rummo O.O., Protasevich A.I. editors. Minsk: BSMU, 2023:412–413. (in Russian)
30. Klimuk S.A., Alekseev S.A., Grachev S.S. *A method of treating skin defects formed after destructive forms of erysipelas: pat. BY 23026.* Published on 04.15.2020. (in Russian)
31. Klimuk S.A., Strakh D.V., Aliasev D.S. Clinical local nappage application of hial-sin in the treatment of extensive trophic venous ulcer. *AZERBAIJANI JOURNAL OF SURGERY.* 2022;2:46–51.
32. Artyushkevich A.S., Ludchik T.B., Matyushev L.I. The first experience of using the preparation of hyaluronic acid in bisphosphonate-associated necrosis of the jaw. *Dental Journal.* 2023;2:102–105. (in Russian)
33. Ludchik T.B., Bazyk-Novikova O.M. Possibilities of using viscosupplementary therapy for the symptomatic treatment of osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Medical news.* 2011;11. Available at: <https://www.bsmu.by/files/e2e0bf4a0c25b0bd0b109ad2d8a10407> (accessed 10.01.2024). (in Russian)
34. Vorobyov S.N., Zalmover A.I., Sokolov Y.A. Viscosupplementary therapy with the drug ial-sin prolong in the complex treatment of diseases and injuries of the knee joint in military personnel. *Medicine.* 2017;1:74–78. (in Russian)
35. Semak G. *Clinical and experimental substantiation of pathogenetic methods of treatment of chronic dystrophic diseases of the cornea* (PhD Thesis). Minsk, 2022; 222 p. (in Russian)