

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ХИРУРГИЯ

Восточная
Европа

2021, том 10, № 4

Surgery. Eastern Europe

International Scientific Journal

2021: Volume 10 Number 4



Серебряное кольцо German Kabirski
с цитрином и гранатом

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

 ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

ХИРУРГИЯ

Восточная Европа

surgery.recipe.by surgery.recipe.com.ua

2021, том 10, № 4

Основан в 2011 г.

Беларусь

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

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

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

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

Украина

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

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

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

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

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

Подписка

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

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

Электронная версия журнала доступна
на сайтах surgery.recipe.by, surgery.recipe.com.ua,
в Научной электронной библиотеке eLibrary.ru,
в базе данных East View,
в электронной библиотечной системе IPRbooks

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

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.
Цена свободная

Подписано в печать 08.12.2021.
Тираж в Беларуси 1500 экз.
Тираж в Украине 1500 экз.
Заказ №

Формат 70х100 1/16. Печать офсетная

Отпечатано

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

© «Хирургия. Восточная Европа»

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

© УП «Профессиональные издания», 2021

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2021

Главные редакторы:

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

Дронов Алексей Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, лауреат Государственной премии Украины, заслуженный деятель науки и техники Украины (Украина)

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

Научный редактор

Ковальская И.А., д.м.н., проф. (Киев, Украина)

Редакционная коллегия:

Рычагов Г.П., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь) – председатель

Аверин В.И., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Агаев Р., д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)
Агаев Э.К., д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)
Алексеев С.А., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Алиев А.Дж., д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)
Алиев А.Р., д.м.н. (Баку, Азербайджан)
Алиев Дж.А., д.м.н., проф., академик АН Азербайджана (Баку, Азербайджан)
Амирасланов А.Т., д.м.н., проф., академик АН Азербайджана (Баку, Азербайджан)
Андрющенко В.П., д.м.н., проф. (Львов, Украина)
Ахмедов И.С., д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)
Байрамов Н.Ю., д.м.н., проф., член-корр. АН Азербайджана (Баку, Азербайджан)
Богдан В.Г., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Бойко В.В., д.м.н., проф. (Харьков, Украина)
Болдижар П.А., д.м.н., проф. (Ужгород, Украина)
Волотовский А.И., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Воробей А.В., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Гаджиев Н.Дж., д.м.н., доц. (Баку, Азербайджан)
Дзядзько А.М., д.м.н., доц. (Минск, Беларусь)
Жидков С.А., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Запороженко Б.С., д.м.н., проф. (Одесса, Украина)
Зейналов Н.А., к.м.н., доц. (Баку, Азербайджан)
Калачик О.В., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Касимов Н.А., д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)
Касумов И.А., д.м.н. (Баку, Азербайджан)
Кондратенко Г.Г., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Копчак В.М., д.м.н., проф. (Киев, Украина)
Корик В.Е., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Курбанов Ф.С., д.м.н., проф., член-корр. АН Азербайджана (Москва, Россия)
Лызилов А.Н., д.м.н., проф., академик РАЕН (Гомель, Беларусь)
Макаревич Е.Р., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Мамедов Р.А., д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)
Мусаев Х.Н., д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)

Насташенко И.Л., д.м.н. (Киев, Украина)
Пикиреня И.И., к.м.н., доц. (Минск, Беларусь)
Подгайский В.Н., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Притула В.П., д.м.н., проф. (Киев, Украина)
Прохоров А.В., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Руммо О.О., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Русин В.И., д.м.н., проф. (Ужгород, Украина)
Сипливый В.А., д.м.н., проф. (Харьков, Украина)
Соколовский О.А., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Стебунов С.С., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Строцкий А.В., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Тамм Т.И., д.м.н., проф. (Харьков, Украина)
Татур А.А., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Третьяк С.И., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Усенко А.Ю., д.м.н., проф. (Киев, Украина)
Хрыщанович В.Я., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Шахрай С.В., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Шевчук И.М., д.м.н., проф. (Ивано-Франковск, Украина)
Щерба А.Е., д.м.н., доц. (Минск, Беларусь)

Редакционный совет:

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

Рецензируемое издание

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

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

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

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

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

International Scientific Journal

SURGERY

Eastern Europe

K h i r u r g i y a . V o s t o c h n a y a E v r o p a

surgery.recipe.by surgery.recipe.com.ua

2021 Volume 10 Number 4

Founded in 2011

Belarus

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

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

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

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

Ukraine

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sent for the press 08.12.2021.
Circulation in Belarus is 1500 copies.
Circulation in Ukraine is 1500 copies.
Order No.

Format 70x100 1/16, Litho

Printed in printing house

© "Surgery. Eastern Europe"
Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible
only with an obligatory reference to the source.
© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2021
© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2021

Editors-in-Chief:

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

Oleksij I. Dronov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the General Surgery Department No. 1 of the Bogomolets National Medical University, laureate of State Award of Ukraine, Honored Scientist and Technician of Ukraine (Ukraine)

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

Scientific Editor

Kovalskaya I., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv, Ukraine)

Editorial Board:

Rychagov G., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus) – Head of the Editorial Board

Agaeв R., Dr. of Med. Sci., Prof. (Baku, Azerbaijan)
Agaeв E.K., Dr. of Med. Sci., Prof. (Baku, Azerbaijan)
Ahmedov I.S., Dr. of Med. Sci., Prof. (Baku, Azerbaijan)
Alekseev S., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Aliев A.D., Dr. of Med. Sci., Prof. (Baku, Azerbaijan)
Aliев A.R., Dr. of Med. Sci. (Baku, Azerbaijan)
Aliев D.A., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of NAS of Azerbaijan (Baku, Azerbaijan)
Amiraslanov A.T., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of NAS of Azerbaijan (Baku, Azerbaijan)
Andryushchenko V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Lviv, Ukraine)
Averin V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Bayramov N.Yu., Dr. of Med. Sci., Prof., Assoc. of NAS of Azerbaijan (Baku, Azerbaijan)
Bogdan V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Boldizhar P., Dr. of Med. Sci., Prof. (Uzhhorod, Ukraine)
Boyko V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kharkiv, Ukraine)
Dzyadz'ko A., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk, Belarus)
Gadgiev N.D., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Baku, Azerbaijan)
Kalachik O., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Kasimov N.A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Baku, Azerbaijan)
Kasumov I.A., Dr. of Med. Sci. (Baku, Azerbaijan)
Khryshchanovich V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Kondratenko G., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Kopchak V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv, Ukraine)
Korik V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Kurbanov F.S., Dr. of Med. Sci., Prof., Assoc. of NAS of Azerbaijan (Moscow, Russia)
Lyzikov A., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of RANS (Gomel, Belarus)
Makarevich E., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Mamedov R.A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Baku, Azerbaijan)
Musaev H.N., Dr. of Med. Sci., Prof. (Baku, Azerbaijan)
Nastashenko I., Dr. of Med. Sci. (Kyiv, Ukraine)
Pikirenya I., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk, Belarus)
Podgaysky B., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Prokhorov A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Prytula V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv, Ukraine)

Rummo O., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Rusin V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Uzhhorod, Ukraine)
Shahrai S., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Shcherba A., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk, Belarus)
Shevchuk I., Dr. of Med. Sci., Prof.
(Ivano-Frankivsk, Ukraine)
Sipliviy V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kharkiv, Ukraine)
Sokolovskii O., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Stebunov S., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Strotsky A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Tamm T., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kharkiv, Ukraine)
Tatur A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Tretiak S., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Usenko A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv, Ukraine)
Volotovskii A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Vorobey A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)
Zaporozhchenko B., Dr. of Med. Sci., Prof. (Odessa, Ukraine)
Zeynalov N.A., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Baku, Azerbaijan)
Zhidkov S., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)

Editorial Council:

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

Peer-Reviewed Edition

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

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

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

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

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

Уважаемые читатели, коллеги!
Дорогие друзья!

Неспешно и как-то незаметно подошел к своему логическому завершению 2021 год. Хорош он был или плох – судить сложно, да и, наверное, не нужно. Это был наш с вами год, прожитый со своими взлетами и падениями, радостями и огорчениями, достижениями и недостатками. В глобальном масштабе сегодня его можно оценить как год чрезмерного напряжения всех государственных структур и национальных систем здравоохранения, направленного на устранение катастрофических последствий для человечества из-за пандемии COVID-19. Непрерывно мутирующий и меняющий свои патогенные свойства вирус SARS-CoV-2 и сегодня не ослабил своих позиций, внося серьезные коррективы в работу врачей всех специальностей, в том числе и хирургов.

На год старше стал и журнал, крайний номер которого вы держите в своих руках. Недавно для нашего издания произошло знаковое событие: журнал «Хирургия. Восточная Европа» был включен в знаменитую реферативную базу Scopus (крупнейшую международную библиографическую и реферативную базу данных, служащую важным инструментом для контроля за цитируемостью статей, опубликованных в научных изданиях). Консультативным комитетом Scopus по отбору содержания (Scopus Content Selection & Advisory Board, или CSAB) было принято это решение на основании углубленного изучения всех выходных данных и характеристик предшествующих публикаций нашего издания; отслеживания репутационных характеристик его авторов и членов редколлегии в международном научном сообществе; учета цитируемости в журналах, уже индексируемых в Scopus (как авторов, так и членов редколлегии); оценки популярности и доступности издания (с подсчетом количества ссылок на издание в базе данных Scopus). CSAB приняты во внимание количество организаций и учреждений, получающих наш журнал по подписке; наличие базы данных агрегаторов информации, в которых издание уже индексируется, а также количество запросов на включение журнала в Scopus; уровень контроля за качеством публикаций и форма научного рецензирования поступающих публикаций; наличие собственного веб-сайта с версиями страниц (в т. ч. и главной страницы) издания на английском языке, а также ряд других характеристик, учитываемых для официального включения в базу данных. Scopus в большинстве стран служит незаменимым источником наукометрических сведений, которые принято использовать для оценки результативности научных исследований (на государственном, корпоративном и частном уровнях). База широко используется для оценки рейтинга ведущих университетов мира, при этом сведения такого анализа можно найти в ряде классических изданий и на популярных аналитических порталах (например, Times Higher Education Supplement или SCImago Journal & Country Rank). Компания Academic Analytics базу Scopus применяет для подсчета официального показателя оценки качества научной деятельности университетов в США.

База данных Scopus, включающая 24 тематических раздела, индексирует научные журналы, материалы конференций



и серийные книжные издания, а также так называемые профессиональные журналы (Trade Journals). Разработчиком и владельцем Scopus является издательская корпорация Elsevier, обеспечивающая условия, когда эта база данных доступна по подписке через веб-интерфейс, и позиционирующая ее в качестве «наиболее полного и исчерпывающего ресурса для поиска научной литературы» и «универсальной реферативной базы данных с возможностями отслеживания научной цитируемости публикаций». Для этого ее структура интегрирована с поисковой системой Scirus с установлением веб-страниц и патентных баз данных.

Каждому автору представительство нашего журнала в Scopus позволит существенно повысить «видимость» своих публикаций (в т. ч. в дальнем зарубежье), обеспечит доступ к глобальному сообществу исследователей и экспертов (для программ рецензирования), позволит не только отслеживать результативность и востребованность своих публикаций и публикаций коллег, но и будет способствовать формированию здорового конкурентного и представительского имиджа в международной среде ученых и специалистов.

Говоря о планах редакции журнала «Хирургия. Восточная Европа» на следующий год, в рамках нового статуса издания мы приглашаем к сотрудничеству всех ученых и практических врачей, заинтересованных в активном внедрении современных научных знаний и эффективных медицинских технологий в практику хирургии и широком их представлении научно-практическому сообществу. Редакция надеется, что ваши публикации по различным актуальным медицинским вопросам достойно представят наши страны в международной информационной среде медицинского сообщества и будут полезны практическим специалистам. В будущем году хотелось бы в перерыве опубликованных статей увидеть больше информации о новых аспектах хирургического лечения пациентов в условиях COVID-19, об эффективных способах профилактики инфекции у пациентов и хирургического персонала, о новшествах в интенсивной терапии и хирургическом лечении ее тяжелых осложнений. Сегодня в хирургической среде это потребность времени. Редакция ждет от своих авторов всеобъемлющих аналитических обзоров, интересных информационных сообщений, лекций и клинических наблюдений, посвященных актуальным вопросам хирургии.

Мы поздравляем всех с наступающим 2022 годом, желаем крепкого здоровья, большого личного счастья, благополучия, творческого вдохновения, значимых свершений в науке и практической хирургии! Пусть новый год под знаком Голубого водяного тигра принесет всем нам удачу, достаток, исполнение всех желаний!

Главный редактор в Беларуси
Гаин Юрий Михайлович

Панкреатология, гепатология, билиарная хирургия

Прогрессирующая внутрибрюшная гипертензия – фактор неблагоприятного исхода у пациентов с острым тяжелым панкреатитом
*Дронов А.И., Ковальская И.А., Горлач А.И., Уваров В.Ю., Прытков Ф.О., Иванец Т.Ю., Цигель И.А.*443

Особенности гистоструктуры печени и холедоха при частично восстановленном желетоке
*Тамм Т.И., Зульфигаров И.Г., Мамонтов И.Н., Крамаренко К.А., Захарчук А.П., Решетняк О.М., Устинов А.Т.*452

Заместительные почечные технологии в интенсивной терапии пациентов с острым некротизирующим панкреатитом
*Никитина Е.В., Илюкевич Г.В.*460

Экспериментальная хирургия

Применение раневых покрытий с нановолокнами хитозана после ранней некрэктомии при лечении экспериментальных отморожений (морфогистологические характеристики)
*Меламед В.Д., Валентюкевич А.Л., Островский А.А.*470

Абдоминальная хирургия

Интраоперационная оценка распространенности спаечного процесса в брюшной полости
*Клюйко Д.А.*484

Регенеративная хирургия

Влияние аутологичных аспиратов красного костного мозга на раневой процесс
*Федянин С.Д., Косинец В.А., Коваленко А.А., Самсонова И.В., Галецкая А.А., Яроцкая Н.Н., Клопова В.А.*492

Пластическая и реконструктивно-восстановительная хирургия

Хирургия пролапса тазовых органов
*Иманова С.С., Зейналов Б.М., Акйол Дж.*500

Сосудистая хирургия

Анализ инфекционных осложнений искусственных сосудистых протезов после операций на аорто-подвздошно-бедренном сегменте
*Дорошко Е.Ю., Лызилов А.А., Тихманович В.Е., Каплан М.Л.*508

Хирургическая патофизиология

Анализ микрососудистой реакции на патологические процессы, сопутствующие травме брюшины
*Клюйко Д.А., Корик В.Е.*517

Колопроктология

Оценка лейкоцитарного индекса интоксикации у пациентов с осложненной дивертикулярной болезнью ободочной кишки
*Хаджи Исмаил И.А., Воробей А.В., Костюк С.А., Полуян О.С.*525

Pancreatology, Hepatology, Biliary Surgery

Progressive Intra-Abdominal Hypertension is an Adverse Outcome Factor in Patients with Severe Acute Pancreatitis
Dronov O., Kovalska I., Gorlach A., Uvarov V., Prytkov F., Ivanets T., Shchyhel I. 443

Peculiarities of Liver Histostructure and Choledochous Duct in Partially Restored Bile Duct
Tamm T., Zulfiyarov I., Mamontov I., Kramarenko K., Zakharchuk O., Reshetniak O., Ustinov A. 452

Renal Replacement Technologies in the Intensive Care of Patients with Acute Necrotizing Pancreatitis
Nikitina K., Ilukevich G. 460

Experimental Surgery

The Use of Wound Coatings with Nanofires of Chitosan after Early Necrectomy in the Treatment of Experimental Frosthe Farms (Morphological Characteristics)
Melamed V., Valentyukevich A., Astrowski A. 470

Abdominal Surgery

Intraoperative Analysis of Localization and Prevalence of Adhesions in the Abdominal Cavity
Kluiko D. 484

Regenerative Surgery

The Influence of Autological Red Bone Marrow Aspirates on the Wound Healing Process
Fedzianin S., Kosinets V., Kovalenko A., Samsonova I., Galetskaya A., Yarotskaya N., Klopova V. 492

Plastic

and Reconstructive Surgery

Prolapse of Pelvic Organs Surgery
Imanova S., Zeynalov B., Akyol J. 500

Vascular Surgery

Analysis of Infectious Complications of Artificial Vascular Prostheses after Operations on the Aorta-Iliac-Femoral Segment
Doroshko Ya., Lyzikov A., Tihmanovich V., Kaplan M. 508

Surgical Pathophysiology

Analysis of Microvascular Response to Pathological Processes Accompanying to Abdominal Injury
Kluiko D., Korik V. 517

Coloproctology

The Evaluation of the Leukocyte Index of Intoxication in Patients with Complicated Diverticular Disease of the Colon
Hadji Ismail I., Varabei A., Kastiuk S., Poluyan O. 525

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.10.4.012>
УДК 616.37-002.1-036.17-036.8:616.381-008.718-008.331.1-036.17

Дронов А.И., Ковальская И.А., Горлач А.И., Уваров В.Ю., Прытков Ф.О., Иванец Т.Ю., Щигель И.А.
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Dronov O., Kovalska I., Gorlach A., Uvarov V., Prytkov F., Ivanets T., Shchyhel I.
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Прогрессирующая внутрибрюшная гипертензия – фактор неблагоприятного исхода у пациентов с острым тяжелым панкреатитом

Progressive Intra-Abdominal Hypertension is an Adverse Outcome Factor in Patients with Severe Acute Pancreatitis

Резюме

Введение. По данным различных авторов, частота возникновения внутрибрюшной гипертензии и абдоминального компартмент-синдрома у пациентов с острым панкреатитом составляет 50–60% и 8–27% соответственно. Представленная работа акцентирует внимание на актуальности динамического мониторинга внутрибрюшного давления и коррекции внутрибрюшной гипертензии, не дожидаясь развития абдоминального компартмент-синдрома, у пациентов с острым тяжелым панкреатитом.

Цель. Изучение влияния повышенного ВБД на течение и исход заболевания у пациентов с острым тяжелым панкреатитом.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое когортное нерандомизированное ретроспективное исследование. Проанализировано 295 пациентов с тяжелым острым панкреатитом, сопровождающимся синдромом внутрибрюшной гипертензии, в период с 2008 по 2012 г. Статистический анализ выполнен с использованием статистической программы EZR. Для сравнения количественных данных применялся U-критерий Манна – Уитни, для сравнения частот – критерий Chi square.

Результаты. Среди 295 пациентов ВБГ I степени наблюдалась у 39,7%, II – у 44,1%, III – у 2%. Пациентов с IV степенью ВБГ зафиксировано не было. Пациенты были разделены на две группы: I группа – 173 пациента (58,6%), где разница ВБД на 7-е и 3-и сутки имела отрицательное значение; II группа – 122 пациента (41,4%), имеющих положительные и нейтральные показатели Δ ВБД. Группы стратифицировались прежде всего по уровню ВБД на 7-е сутки ($p < 0,001$). Во II группе были выше: показатель госпитальной летальности ($p = 0,04$); CTSI ($p < 0,001$); сроки присоединения панкреатической инфекции ($p < 0,001$); при статистически идентичной частоте развития инфекции в поджелудочной железе ($p = 0,09$), частота развития сепсиса ($p < 0,001$); время пребывания пациентов в ОРИТ ($p < 0,001$) и стационарного лечения ($p < 0,001$).

Выводы. Прогрессирование внутрибрюшной гипертензии в течение первой недели заболевания – фактор неблагоприятного течения и исхода острого тяжелого панкреатита. Своевременная коррекция внутрибрюшной гипертензии должна рассматриваться как необходимое условие улучшения прогноза у пациентов с острым тяжелым панкреатитом.

Ключевые слова: острый панкреатит, абдоминальный компартмент-синдром, внутрибрюшная гипертензия.

Abstract

Introduction. According to data, the incidence of intra-abdominal hypertension (IAH) and abdominal compartment syndrome (ACS) in patients with AP is 50–60% and 8–27% respectively. This work emphasizes the relevance of dynamic IAH monitoring and IAH correction without waiting for ACS development in patients with severe acute pancreatitis.

Purpose. Examining the impact of increased IAH on treatment outcomes of patients with severe acute pancreatitis

Materials and methods. A one-center cohort, non-randomized retrospective study was conducted. We analyzed 295 patients with severe acute pancreatitis accompanied by intra-abdominal hypertension syndrome in the period from 2008 to 2012. Statistical analysis performed using EZR statistical software. Mann – Whitney U Test was used to compare quantitative data, The Chi square test was used for analysis of nominal data.

Results. Of the 295 patients included, 39.7% had IAH grade I, 44.1% grade II, and 2% grade III. Patients with IAH grade IV were not diagnosed. Patients were divided into two groups: Group I (173 patients (58.6%)), where the difference between IAP_7 and IAP_3 was negative; Group II (122 patients (41.4%)) with positive and neutral ΔIAP .

The groups were stratified primarily by IAP level on the 7th day ($p < 0.001$). Group II had higher hospital mortality rate ($p = 0.04$), CTSI ($p < 0.001$), terms of infectious complications in patients with acute necrotizing pancreatitis ($p < 0.001$), with statistically identical frequency of pancreatic infection ($p = 0.09$), sepsis rate ($p < 0.001$), ICU length of stay ($p < 0.001$) and hospital length of stay ($p < 0.001$).

Conclusions. Progression of intra-abdominal hypertension during the first week of the disease is a factor of adverse outcome of severe acute pancreatitis. Timely correction of intra-abdominal hypertension should be considered as a factor improving prognosis in patients with severe acute pancreatitis.

Keywords: acute pancreatitis, abdominal compartment syndrome, intra-abdominal hypertension.

■ ВВЕДЕНИЕ

Острый панкреатит (ОП) в настоящее время занимает третье место в структуре острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. Частота ОП в развитых странах мира составляет в среднем 34 случая на 100 000 человек [1, 2]. Несмотря на большое количество исследований, посвященных ОП, и активное внедрение в практическую медицину различных инновационных методов лечения, летальность при тяжелом ОП остается высокой и достигает 20–30% [3]. Тяжесть состояния пациентов и летальность при ОП во многом зависит от уровня и длительности органной недостаточности (ОН). Внутрибрюшная гипертензия (ВБГ) имеет прямо пропорциональную зависимость от уровня ОН при многих неотложных состояниях и является как следствием, так и причиной ее усугубления [4, 5]. В то же время роль повышения внутрибрюшного давления (ВБД) в патогенезе развития системных осложнений ОП остается изученной недостаточно [6, 7]. Ретроперитонеальный интерстициальный отек, парез кишечника и формирование острых

жидкостных скоплений вызывает повышение внутрипросветного давления в брюшной полости. Стойкое повышение ВБД приводит к генерализованным перфузионным нарушениям и, как следствие, усугубляет органную дисфункцию, что свидетельствует о развитии абдоминального компартмент-синдрома (АКС) [8, 9]. Сдавление нижней полой вены с последующим уменьшением притока венозной крови к сердцу, снижение сердечного выброса при одновременном повышении периферического сосудистого сопротивления – основные патогенетические компоненты АКС [9]. По данным различных авторов, частота возникновения ВБГ и АКС у пациентов с ОП составляет 50–60% и 8–27% соответственно [10, 11]. Многочисленными исследованиями доказана зависимость между уровнем ВБД и тяжестью ОП, что подтверждается корреляцией с объективными интегральными шкалами (APACHE-II, MODS, CTSI) и летальностью пациентов (50–75%) [12, 13].

Многочисленными исследованиями доказана зависимость между уровнем ВБД и тяжестью ОП.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния повышенного ВБД на течение и исход заболевания у пациентов с острым тяжелым панкреатитом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое когортное нерандомизированное ретроспективное исследование, проанализированы медицинские карты пациентов с заключительным диагнозом «острый панкреатит», госпитализированных и проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии с 2008 по 2012 г. Критерии включения – пациенты с острым панкреатитом, сопровождающимся синдромом ВБГ. Критерии исключения – пациенты с острым панкреатитом, у которых не был зафиксирован синдром внутрибрюшной гипертензии. Оценены клинико-лабораторные данные медицинских карт пациентов, которые были стратифицированы согласно критериям Revision of the Atlanta Classification 2012, на момент госпитализации состояние пациентов было оценено по шкале Bedside Index Severity in Acute Pancreatitis (BISAP), системные осложнения анализировались по Multiple Organ Dysfunction Score (MODS), местные осложнения – по Computed Tomography Severity Index (CTSI). В базу данных внесена информация про 295 пациентов. Учитывались гендерно-демографические характеристики, индекс коморбидности Charlson, индекс массы тела (ИМТ), а также показатели ВБД и MODS на 3, 5 и 7-е сутки заболевания. Уровень ВБД, который определялся прямым методом в мочевом пузыре, и MODS у каждого пациента оценивались относительно начальной (3-и сутки), промежуточной (5-е сутки) и конечной точки (7-е сутки) – среднее ВБД и среднее MODS, а их динамика – по разнице значений между конечным и начальным уровнями ВБД и MODS – Δ ВБД и Δ MODS.

Конечные точки исследования – госпитальная летальность, срок пребывания в отделении реанимации, общий койко-день, частота и сроки развития инфекционных осложнений, частота развития сепсиса.

Статистический анализ выполнен с использованием статистической программы EZR. Непрерывные данные были описаны как среднее и стандартное отклонение при нормальном распределении и как медиана с межквартильным интервалом при асимметричном распределении.

Категорические переменные были обобщены частотами. Для сравнения количественных данных применялся U-критерий Манна – Уитни, для сравнения частот – критерий Chi square. При проведении анализа критический уровень значимости считали 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 295 пациентов с ОП, у которых на 3-и сутки заболевания наблюдалась ВБГ, было 180 (61%) мужчин и 115 (39%) женщин. Медиана возраста (QI–QIII) составила 54 (42–65) года. Индекс коморбидности Charlson был в диапазоне от 0 до 7 баллов, его медиана и межквартильный интервал составляли 3 (2–5) балла. Медиана (Q_1 – Q_3) ИМТ была равна 31,9 (28,8–35,1) кг/м². Этиология заболевания в 170 случаях была алкогольной (57,5%), в 65 – билиарной (22%), у 28 пациентов – гипертриглицеридемической (9,5%), у 16 пациентов ОП был ассоциирован с эндоскопической папиллосфинктеротомией (5,5%), и в 16 случаях был зафиксирован идиопатический панкреатит (5,5%). Медиана (Q_1 – Q_3) времени от начала заболевания до госпитализации составляла 28 (12–48) часов. Тяжесть по шкале BISAP в среднем (медиана) составила 3 балла, с межквартильным интервалом 3–3 балла. Все пациенты исследуемой выборки на 3-и сутки заболевания имели признаки ОН, медиана (Q_1 – Q_3) MODS₃ соответствовала 5 (3–5) баллам. Медиана уровня ОН по шкале MODS в течение первой недели заболевания составила 4 (2,6–6) балла. Медиана (Q_1 – Q_3) CTSI составила 8 (6–10) баллов. Инфекционные осложнения развились у 55,3% (163/295), из них у 33,1% (54/163) отмечался сепсис. В среднем панкреатическая инфекция у пациентов с острым некротическим панкреатитом присоединялась на 12,4±0,25 суток. Среди выживших средний срок пребывания в ОРИТ составлял 9,2±0,3 суток, средний койко-день – 57±1,8 суток. Внутрибольничная летальность составила 34,6% (102/295).

Уровень ВБД у изучаемых пациентов в течение первой недели заболевания был от 6 до 22 мм рт. ст., его медиана (межквартильный интервал) была равна 13 мм рт. ст. Среди 295 пациентов ВБГ I степени наблюдалась у 39,7%, II – у 44,1%, III – у 2%. Пациентов с IV степенью ВБГ зафиксировано не было. Максимальный уровень ВБД на 3-и сутки заболевания был зафиксирован у 57,3%, на 5-е сутки у 4% и на 7-е сутки у 38,7% пациентов с ОП. При этом наибольшие показатели ВБД на 3-и сутки заболевания наблюдались у 6 пациентов и составляли 17 мм рт. ст., на 5-е сутки этот показатель составил 19 мм рт. ст. и был зафиксирован у 4 пациентов, к 7-м суткам заболевания максимальная ВБГ была отмечена у 6 пациентов с ее уровнем 22 мм рт. ст. Медиана ВБД (Q_1 – Q_3) в исследуемой группе на 3, 5 и 7-е сутки составляла 14 (12–15) мм рт. ст., 13 (11–15) мм рт. ст. и 11 (9–17) мм рт. ст. соответственно (табл. 1).

Таблица 1
Время достижения максимального уровня ВБД у пациентов с ОП

Table 1
Time to peak level of intra-abdominal pressure in patients with acute pancreatitis

	3-и сутки	5-е сутки	7-е сутки
Количество пациентов	169/295 (57,3%)	12/295 (4%)	114/295 (38,7%)
Me QI–QIII	14 (12–15)	13 (11–15)	11 (9–7)

Таким образом, отмечено, что на 3-и сутки заболевания все пациенты имели синдром ВБГ, который к 7-м суткам заболевания или прогрессировал, или регрессировал, или же показатели ВБД сохранялись на одном уровне. Показатель Δ ВБД выявил, что у 173 пациентов (58,6%) разница ВБД₇ и ВБД₃ имела отрицательное значение, у 112 пациентов (38%) – положительное, а у 10 пациентов (3,4%) равнялась 0.

Регрессию ВБГ мы считали в случаях отрицательного показателя Δ ВБД – группа I, в которую вошли 173 пациента (58,6%). Показатели Δ ВБД были от –8 до –1, при этом медиана (Q_1 – Q_{III}) ВБД₇ была равна 9 (9–11) мм рт. ст., диапазон значений составлял от 6 до 15 мм рт. ст. Снижение ВБД с 3-х по 7-е сутки на 8 мм рт. ст. мы наблюдали у 1,7% (3/173) пациентов, на 7 мм рт. ст. у 5,7% (10/173), на 6 мм рт. ст. у 7,5% (13/173), на 5 мм рт. ст. у 12,1% (21/173), на 4 мм рт. ст. у 18,2% (31/173), на 3 мм рт. ст. у 33,5% (58/173), на 2 мм рт. ст. у 8,6% (15/173), на 1 мм рт. ст. у 12,7% (22/173) пациентов группы I. В среднем с 3-го по 7-й день заболевания в данной группе ВБД снижалось на $3,64 \pm 0,12$ мм рт. ст.

Нулевое значение Δ ВБД мы расценивали как потенциально неблагоприятный признак, поскольку исходно (на 3-и сутки заболевания) и в динамике (к 7-м суткам) у этих пациентов сохранялся синдром ВБГ. Медиана (Q_1 – Q_{III}) ВБД₇ у этой категории пациентов составляла 13 (12–14) мм рт. ст., диапазон значений находился в пределах 11–15 мм рт. ст.

Показатели Δ ВБД с положительным значением имели диапазон от 1 до 7. При этом на 1 мм рт. ст. ВБД выросло у 14,3% (16/112) пациентов, на 2 мм рт. ст. у 17,9% (20/112), на 3 мм рт. ст. у 10,7% (12/112), на 4 мм рт. ст. у 19,6% (22/112), на 5 мм рт. ст. у 23,2% (26/112), на 6 мм рт. ст. у 10,7% (12/112), на 7 мм рт. ст. у 3,6% (4/112). В среднем уровень ВБД у этих пациентов с 3-х по 7-е сутки увеличился на $3,7 \pm 0,16$ мм рт. ст. (табл. 2).

Пациентов, имеющих положительные и нейтральные показатели Δ ВБД, мы объединили в группу II – 122 пациента (41,4%).

Таблица 2
Изменение ВБД с 3-х по 7-е сутки у пациентов с ОП

Table 2
Change of the intra-abdominal pressure (IAP) from 3rd to 7th day in patients with acute pancreatitis

	Снижение ВБД 173/295 (58,6%)	Нулевое ВБД 10/295 (3,4%)	Возрастание ВБД 112/295 (38%)
8 мм рт. ст.	3 (1,7%)		
7 мм рт. ст.	10 (5,7%)		4 (3,6%)
6 мм рт. ст.	13 (7,5%)		12 (10,7%)
5 мм рт. ст.	21 (12,1%)		26 (23,2%)
4 мм рт. ст.	31 (18,2%)		22 (19,6%)
3 мм рт. ст.	58 (33,5%)		12 (10,7%)
2 мм рт. ст.	15 (8,6%)		20 (17,9%)
1 мм рт. ст.	22 (12,7%)		16 (14,3%)
Me (Q_1 – Q_{III})	9 (9–11) мм рт. ст.	13 (12–14) мм рт. ст.	Среднее увеличение (χ^2) $3,7 \pm 0,16$ мм рт. ст.
Диапазон	6–15 мм рт. ст.	11–15 мм рт. ст.	

Сравнение основных характеристик тяжести, осложнений ОП в группах с регрессирующей и прогрессирующей ВБГ у пациентов с ОП продемонстрировано в табл. 3.

Синдром ВБГ является неспецифическим жизнеугрожающим осложнением как при заболеваниях органов брюшной полости, так и при заболеваниях, не связанных с абдоминальной патологией [14]. Частота ВБГ и АКС при ОП составляет 50–60% и 8–27% соответственно [10, 11]. Дизайн нашего исследования предполагал отбор пациентов, течение ОП у которых сопровождалось ВБГ. У всех пациентов данной выборки, согласно критериям Revision of the Atlanta Classification 2012, был диагностирован острый тяжелый панкреатит. Соответственно, ВБГ можно считать маркером тяжести заболевания, возникающую на фоне системных и местных осложнений, индуцирующих их прогрессирование в дальнейшем.

Таблица 3
Сравнительная характеристика клинико-демографических показателей, критериев тяжести заболевания между двумя группами

Table 3
Comparative characteristics of clinical-demographic indicators, severity criteria between two groups

Признак		Группа I	Группа II	p
Возраст, лет, Me (Q _I –Q _{III})		49 (40–61)	53 (43–64)	0,28 ^a
Пол, n (%)	Мужчины	116 (67,1)	68 (55,7)	0,06 ^b
	Женщины	57 (32,9)	54 (44,3)	
ИМТ, кг/м ² , Me (Q _I –Q _{III})		30,5 (30,1–34)	33,8 (30,1–36,9)	0,02 ^a
Индекс коморбидности, баллы Me (Q _I –Q _{III})		3 (2–4)	3 (2–5)	0,91 ^a
BISAP, баллы, Me (Q _I –Q _{III})		3 (3–3)	3 (3–4)	0,87 ^a
CTSI, баллы, Me (Q _I –Q _{III})		6 (6–8)	10 (6–10)	<0,001 ^a
MODS ₃		5 (3–5)	5 (4–5)	0,06
Средний MODS		3,3 (2–4)	6,3 (5,6–7)	<0,001 ^a
ВДБ 3 Me (Q _I –Q _{III})		14 (12–15)	14 (12–15)	0,82 ^a
ВБД 7 Me (Q _I –Q _{III})		9 (9–11)	17 (16–18)	<0,001 ^a
Среднее ВБД, Me (Q _I –Q _{III})		11,3 (10,3–13)	15,3 (14,6–16,3)	<0,001 ^a
Инфицированный панкреонекроз, n (%)		88 (50,9)	75 (61,5)	0,09 ^b
Сроки инфицирования некротического панкреатита, сутки, Me (Q _I –Q _{III})		14 (11–16)	9 (8–10)	<0,001 ^a
Сепсис, n (%)		15 (8,7)	39 (32)	<0,001 ^a
Срок пребывания в ОРИТ, сутки, Me (Q _I –Q _{III})		6 (4–8)	14 (12–18)	<0,001 ^a
Койко-день сутки, Me (Q _I –Q _{III})		53 (42–63)	64 (46–72)	<0,001 ^a
Госпитальная летальность, n (%)		51 (29,5)	51 (41,8)	0,04 ^b

Примечания: ^a критерий U Манна – Уитни; ^b критерий χ^2 .

Наше исследование демонстрирует, что исходно, при поступлении пациентов в стационар, за исключением ИМТ ($p=0,02$), не было установлено статистически значимых различий между группами. По гендерно-демографическим показателям – возраст ($p=0,28$) и пол пациентов ($0,06$), по наличию сопутствующей патологии ($p=0,91$), по тяжести заболевания согласно шкале BISAP ($p=0,87$) и уровню MODS на 3-и сутки заболевания ($p=0,06$) статистически значимых различий установлено не было. Также необходимо отметить, что уровень ВБГ на 3-и сутки заболевания не отличался в группах I и II ($p=0,82$). При динамическом мониторинге группы стратифицировались прежде всего по уровню ВБД на 7-е сутки ($p<0,001$), что наглядно демонстрирует показатель Δ ВБД. Данная стратификация первично тяжелого ОП указывает на статистические различия в исходах заболевания, прежде всего в госпитальной летальности ($p=0,04$). Наблюдались статистические различия по CTSI ($p<0,001$), в сроках присоединения панкреатической инфекции у пациентов с острым некротическим панкреатитом ($p<0,001$), при статистически идентичной частоте развития инфекции в поджелудочной железе ($p=0,09$), частота развития сепсиса отличалась ($p<0,001$). Среди пациентов, выписавшихся из стационара в состоянии стойкой клинико-лабораторной ремиссии, сравнительный анализ продемонстрировал различия в сроках пребывания в ОПИТ ($p<0,001$) и стационарного лечения ($p<0,001$).

Как сообщается в исследовании Kailash et al. (2020), пациенты с ВБГ имели более высокую оценку по шкале APACHE II (88,9 против 5,9%, $p<0,001$), процент инфекционных осложнений (72,2 против 5,9%, $p<0,001$), недостаточность кровообращения (88,9 против 0%, $p<0,001$), дыхательную недостаточность (100 против 41,2%, $p<0,001$) [10]. Работа Marcos-Neira et al. (2017), где проанализировано 374 пациента с ОП, сообщает, что инцидентность ВБГ при остром тяжелом панкреатите составляет 91%, с развитием АКС в 34,2% случаев [12]. Авторы отмечают увеличение процента местных осложнений ОП при сравнении ВБГ I и IV степеней (16% против 28%, $p=0,005$). По данным ряда работ, уровень летальности у пациентов с ОП, у которых были выявлены ВБГ и АКС, составляет от 28,9% до 54,5% [6, 15]. Marcos-Neira et al. (2017) также отмечают увеличение процента летальности в зависимости от степени ВБГ, так, при ВБГ III степени летальность пациентов составила 40%, а при IV – 66% [12]. Исследования продемонстрировали, что ВБГ может быть предиктором более длительной госпитализации и продолжительности пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии [16] и является причиной возникновения дыхательной и почечной недостаточности [17]. Все вышеуказанные исследования объединяет синдром ВБГ как маркер тяжести заболевания. Однако при анализе литературы можно отметить, что сравнивались пациенты с различной степенью тяжести ОП (среднетяжелым и тяжелым). Наше исследование отличается от вышеописанных работ тем, что выборку составили пациенты с исключительно тяжелым панкреатитом, имеющим персистирующую ПОН и исходно повышенное ВБД, которое в динамике или прогрессировало, или регрессировало. В данной работе не были изучены причины прогрессирования и методы снижения ВБГ. Недостатком считаем ретроспективный дизайн исследования. Проведение проспективного исследования позволит увеличить релевантность решения данной проблемы.

ВБГ может быть предиктором более длительной госпитализации и продолжительности пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии и является причиной возникновения дыхательной и почечной недостаточности.

Проведенное исследование акцентирует внимание на актуальности динамического мониторинга ВБД и коррекции ВБГ, не дожидаясь развития АКС у пациентов с острым тяжелым панкреатитом.

■ ВЫВОДЫ

1. Внутрибрюшная гипертензия – неспецифический маркер тяжести острого панкреатита, имеющий специфические черты, заключающиеся в потенцировании осложнений заболевания.
2. Прогрессирование внутрибрюшной гипертензии в течение первой недели заболевания – фактор неблагоприятного исхода острого тяжелого панкреатита, приводящий к увеличению госпитальной летальности в 1,4 раза, развитию сепсиса у пациентов с инфицированным панкреонекрозом – в 3,6 раза, среди пациентов нефатальной группы – к увеличению сроков пребывания в отделении реанимации в 2,3 раза и стационарного лечения в 1,2 раза.
3. Своевременная коррекция внутрибрюшной гипертензии должна рассматриваться как необходимое условие улучшения прогноза у пациентов с острым тяжелым панкреатитом.

Вклад авторов: Дронов А.И., Ковальская И.А., Горлач А.И. – концепция и дизайн исследования; Ковальская И.А., Уваров В.Ю. – написание статьи, внесение изменений в текст; Прытков Ф.О., Иванец Т.Ю., Щигель И.А. – проведение эксперимента, обработка материалов, оценка результатов исследования.

Authors' contribution: Dronov O., Kovalska I., Gorlach A. – concept and design of the study; Kovalska I., Uvarov V. – writing an article, making changes to the text; Prytkov F., Ivanets T., Shchyhel I. – conducting an experiment, processing materials, evaluating the results of the study.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Boxhoorn L., Voermans R.P., Bouwense S.A., Bruno M.J., Verdonk R.C., Boermeester M.A., van Santvoort H.C., Besselink M.G. (2020) Acute pancreatitis. *Lancet (London, England)*, 396 (10252), pp. 726–734. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31310-6
2. Roberts S.E., Morrison-Rees S., John A., Williams J.G., Brown T.H., Samuel D.G. (2017) The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)*, 17 (2), pp. 155–165. doi.org/10.1016/j.pan.2017.01.005
3. Phillip V., Steiner J.M., Algül H. (2014) Early phase of acute pancreatitis: Assessment and management. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, 5 (3), pp. 158–168. doi.org/10.4291/wjgp.v5.i3.158
4. Rogers W.K., Garcia L. (2018) Intraabdominal hypertension, abdominal compartment syndrome, and the open abdomen. *Chest*, 153 (1), pp. 238–250. doi.org/10.1016/j.chest.2017.07.023
5. De Laet I.E., Malbrain M.L., De Waele J.J. (2020) A clinician's guide to management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in critically ill patients. *Critical care*, 24 (1), pp. 1–9. doi.org/10.1186/s13054-020-2782-1
6. Smit M., Buddingh K.T., Bosma B., Nieuwenhuijs V.B., Hofker H.S., Zijlstra J.G. (2016) Abdominal compartment syndrome and intra-abdominal ischemia in patients with severe acute pancreatitis. *World journal of surgery*, 40 (6), pp. 1454–1461. doi: 10.1007/s00268-015-3388-7
7. Nassar T.I., Qunibi W.Y. (2019) AKI associated with acute pancreatitis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 14 (7), pp. 1106–1115. doi: doi.org/10.2215/CJN.13191118
8. De Waele J.J., De Laet I., Kirkpatrick A.W., Hoste E. (2011) Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *American Journal of Kidney Diseases*, 57 (1), pp. 159–169. doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.08.034
9. Bressan A.K., Ball C.G. (2017) Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis, hepato-pancreato-biliary operations and liver transplantation. *Anaesthesiology intensive therapy*, 49 (2). doi: 10.5603/AIT.a2017.0024

10. Kurdia K.C., Irrinki S., Chala A.V., Bhalla A., Kochhar R., Yadav T.D. (2020) Early intra-abdominal hypertension: A reliable bedside prognostic marker for severe acute pancreatitis. *JGH Open*, 4 (6), pp. 1091–1095. doi.org/10.1002/jgh3.12393
11. Jaipuria J., Bhandari V., Chawla A.S., Singh M. (2016) Intra-abdominal pressure: Time ripe to revise management guidelines of acute pancreatitis? *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, 7 (1), 186. doi: 10.4291/wjgp.v7.i1.186
12. Marcos-Neira P., Zubia-Olaskoaga F., López-Cuenca S., Bordejé-Laguna L., Epidemiology of Acute Pancreatitis in Intensive Care Medicine study group (2018) Relationship between intra-abdominal hypertension, outcome and the revised Atlanta and determinant-based classifications in acute pancreatitis. *BJS Open*, 1 (6), pp. 175–181. doi.org/10.1002/bjs5.29
13. Chen H., Li F., Sun J.B., Jia J.G. (2008) Abdominal compartment syndrome in patients with severe acute pancreatitis in early stage. *World journal of gastroenterology: WJG*, 14 (22), 3541. doi: 10.3748/wjg.14.3541
14. Smit M., van Meurs M., Zijlstra J.G. (2021) Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in critically ill patients: A narrative review of past, present, and future steps. *Scandinavian Journal of Surgery*, doi.org/10.1177/14574969211030128
15. Van Brunschot S., Schut A.J., Bouwense S.A., Besselink M.G., Bakker O.J., van Goor H., Dutch Pancreatitis Study Group (2014) Abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*, 43 (5), pp. 665–674. doi: 10.1097/MPA.0000000000000108
16. Blaser A.R., Regli A., De Keulenaer B., Kimball E.J., Starkopf L., Davis W.A., Starkopf J. (2019) Incidence, risk factors, and outcomes of intra-abdominal hypertension in critically ill patients – a prospective multicenter study (IROI study). *Critical care medicine*, 47 (4), p. 535. doi: 10.1097/CCM.00000000000003623
17. Khot Z., Murphy P.B., Sela N., Parry N.G., Vogt K., Ball I.M. (2021) Incidence of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: a systematic review. *Journal of intensive care medicine*, 36 (2), pp. 197–202. doi.org/10.1177/0885066619892225

Подана/Submitted: 08.11.2021

Принята/Accepted: 08.12.2021

Контакты/Contacts: general.surg1@nmu.ua

Тамм Т.И., Зульфигаров И.Г., Мамонтов И.Н., Крамаренко К.А., Захарчук А.П., Решетняк О.М., Устинов А.Т.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина

Tamm T., Zulfiharov I., Mamontov I., Kramarenko K., Zakharchuk O., Reshetniak O., Ustinov A.
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Особенности гистоструктуры печени и холедоха при частично восстановленном желчетоке

Peculiarities of Liver Histostructure and Choledochous Duct in Partially Restored Bile Duct

Резюме

Введение. Состояние гистоструктуры печени при полной непроходимости желчных путей достаточно полно отражено в литературе. За последние десятилетия нами не найдено публикаций, посвященных изучению динамики гистологической структуры печени и стенки холедоха при частично восстановленном токе желчи, но неустраненной причине холестаза.

Цель. Определить в эксперименте динамику гистологической структуры печени и стенки холедоха при восстановленном токе желчи, но неустраненной причине полной обструкции.

Материалы и методы. Моделирование было выполнено на 29 крысах линии Вистар путем выделения холедоха и его перевязки без пересечения. Животных выводили из эксперимента на 3, 7, 14, 21 и 35-е сутки, когда производили забор биоптатов печени и холедоха для изучения их гистологической структуры.

Результаты. На 3-и сутки отмечены процессы деструкции гепатоцитов, одновременно с этим наблюдалась начинающаяся пролиферация желчных протоков. На 7-е сутки в 12-перстной кишке у части животных обнаружена желчь, а в печени отмечено уменьшение острого воспаления в виде снижения полнокровия сосудов и лейкоцитарной инфильтрации, а также появились признаки новообразованных желчных протоков. Процессы более полной реканализации желчных путей с восстановлением пассажа желчи начинаются с 14-х суток. На 35-е сутки у 2/3 животных восстанавливался пассаж желчи, что подтверждено ее наличием в 12-перстной кишке. В печени с 14-х по 28-е сутки стихали процессы воспаления и формировалась дольковая архитектоника с невыраженными процессами фиброза. Наиболее ярко это было представлено на 35-е сутки исследования. Одновременно с этим в стенке холедоха начиная с 3-х суток выше лигатуры отмечены морфологические изменения в виде острого катарального воспаления с переходом во флегмонозное. На фоне процессов воспаления в стенке холедоха происходят процессы восстановления желчетока за счет появления вновь образованных желчных протоков. К 35-м суткам у животных с наличием желчи в 12-перстной кишке выявлена правильная дольковая архитектоника в структуре печени с невыраженным процессом фиброза. В стенке холедоха, расположенного выше места препятствия, в эти сроки на фоне уменьшения воспаления и слабого фиброза выявлено множество новообразованных желчных протоков.

Выводы. При полной обструкции желчных путей в эксперименте в печеночной доле происходят некротические изменения, которые регрессируют по мере устранения холестаза. Восстановление тока желчи при неустраненной причине ведет к нормализации гистологической структуры печени. В стенке холедоха при полной его обструкции развивается катаральное с переходом в флегмонозное воспаление. С течением времени у животных происходит реканализация холедоха за счет вновь образованных желчных ходов в его стенке.

Ключевые слова: экспериментальная механическая желтуха, полный и частичный холестаз, гистологическая структура печени и холедоха.

Abstract

Introduction. The state of the histostructure of the liver with complete obstruction of the biliary tract is fully reflected in the literature. Over the past decades, we have not found publications devoted to the study of the dynamics of the histological structure of the liver and the wall of the common bile duct with partially restored bile flow, but the cause of cholestasis has not been eliminated.

Purpose. To determine in an experiment the dynamics of the histological structure of the liver and the wall of the common bile duct with a restored bile flow, but not eliminated the cause of complete obstruction.

Materials and methods. Modeling was performed on 29 Wistar rats by isolating the choledochous duct and ligating it without crossing it. The animals were taken out of the experiment on days 3, 7, 14, 21 and 35, when biopsies of the liver and common bile duct were taken to study their histological structure.

Results. On the 3rd day, the processes of destruction of hepatocytes were noted, at the same time, the beginning proliferation of the bile ducts was observed. On the 7th day, bile was found in the duodenum 12 in some animals, and a decrease in acute inflammation in the form of a decrease in vascular congestion and leukocyte infiltration was noted in the liver, as well as signs of newly formed bile ducts. The processes of a more complete recanalization of the biliary tract with the restoration of the passage of bile begin from 14 days. On the 35th day, bile passage was restored in 2/3 of the animals, which was confirmed by its presence in the duodenum 12. In the liver from 14 to 28 days, inflammation processes subsided and lobular architectonics with unexpressed fibrosis processes were formed. This was most vividly presented on the 35th day of the study. At the same time, in the wall of the common bile duct, starting from 3 days above the ligature, morphological changes were noted in the form of acute catarrhal inflammation with a transition to phlegmonous. Against the background of the processes of inflammation in the wall of the common bile duct, the processes of restoration of the bile duct occur due to the appearance of the newly formed bile ducts. By the 35th day, animals with bile in the duodenum 12 showed the correct lobular architectonics in the structure of the liver with an unexpressed process of fibrosis. In the wall of the common bile duct, located above the place of the obstacle, during these periods, against the background of a decrease in inflammation and weak fibrosis, a lot of newly formed bile ducts were revealed.

Conclusions. With complete obstruction of the biliary tract in the experiment, necrotic changes occur in the hepatic lobule, which regress as cholestasis is eliminated. Restoration of bile flow with an unresolved cause leads to the normalization of the histological structure of the liver. In the wall of the common bile duct, with its complete obstruction, catarrhal develops with a transition to phlegmonous inflammation. With the passage of time in animals, the common bile duct is recanalized due to the newly formed bile ducts in its wall.

Keywords: experimental obstructive jaundice, complete and partial cholestasis, histological structure of the liver and choledochous duct.

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время опубликовано достаточное количество исследований в эксперименте и в клинике, посвященных изучению состояния структуры и функции печени при механической желтухе с полной обструкцией внепеченочных желчных путей [1, 6, 8, 9].

За последние 10 лет в литературе имеются единичные сообщения, посвященные изучению гистологической структуры печени при частичной непроходимости холедоха [5, 7]. В доступной отечественной и зарубежной литературе мы не встретили исследований, посвященных состоянию структуры печени и холедоха при восстановленной проходимости желчных путей после полной его обструкции.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте определить динамику гистоструктуры печени и стенки холедоха при восстановленном токе желчи после полной билиарной обструкции.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение динамики гистологической структуры печени и стенки холедоха при частично восстановленном токе желчи было проведено на оригинальной модели (патент № 135752 от 10.07.2019). С этой целью использовали 29 крыс (самцов) линии Вистар массой 270–310 г. Необходимостью создания оригинальной модели послужило отсутствие в литературе данных о состоянии печени и холедоха при полной его обструкции с последующей его динамикой в результате восстановления пассажа желчи, когда причина обструкции не удалена.

Операцию выполнили в условиях операционной с соблюдением правил асептики и антисептики. Под общим обезболиванием была проведена лапаротомия, выделен холедох и перевязан капроновой нитью (4/0) без пересечения. Рану послойно наглухо ушили.

Контролем служили 6 неоперированных крыс и 6 ложнооперированных животных, которым выполняли только лапаротомию без перевязки холедоха. Животных выводили из эксперимента через 3, 7, 14, 21 и 35 суток. В эти сроки производили забор биоптатов печени и холедоха для изучения их гистологической структуры.

При работе с экспериментальными животными руководствовались требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986), законом Украины (1996), руководством ICH GCP (2008).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Восстановление пассажа желчи определяли по ее наличию в просвете 12-перстной кишки в сроки выведения животных из эксперимента. На 35-е сутки только у 1 животного отсутствовала желчь в просвете кишки. В ходе эксперимента погибли 4 животных (13,8%). Динамику гистоструктуры печени и морфологических изменений в стенке холедоха начинали изучать спустя 3 суток после формирования полной обструкции внепеченочных желчных путей. На 3-и сутки в печени обнаружены явления некроза и воспалительной реакции, которые протекали наряду

с развивающимися процессами пролиферации желчных протоков. Одновременно прослеживались начальный фиброз, лимфоцитарная инфильтрация и гиперплазии гепатоцитов. Сосуды портальных трактов и центральные вены были полнокровными, с явлениями лейкостазов. Во всех случаях имелись очаговые литические некрозы групп гепатоцитов и «билиарные инфаркты», которые были представлены некротическими очагами, окрашенными бурым пигментом желчи. Очаги некрозов успевали подвергнуться патоморфозу и были представлены эозинофильными гомогенными массами. Воспалительная реакция состояла из лимфоцитарных и макрофагальных элементов.

Полный холестаз проявлялся значительным увеличением числа и площади желчных протоков, которые в основном были крупными, расширенными, имели округлую форму. В эти сроки вокруг новообразованных желчных протоков проявился фиброз в виде тонких коллагеновых волокон, что соответствовало 0-й или 1-й стадии фиброзирования (рис. 1).

В стенке холедоха в эти сроки обнаружена острая воспалительная реакция в виде катарального и флегмонозного холедохита. Помимо воспалительного процесса, отмечались процессы пролиферации эпителия и стромы с образованием большего числа новых желез с гиперплазией холангиоцитов, укрупнением и гиперхромностью ядер, высокой митотической активностью (рис. 2).

На 7-е сутки в 75% случаев присутствовали гепатоцеллюлярные некрозы в виде единичных мелких очагов с обилием мононуклеарных элементов. Картина острой воспалительной реакции снижалась, а на первый план выходили процессы пролиферации желчных протоков. Фиброз сопровождался новообразованием желчных протоков с формированием редких порто-портальных септ (рис. 3).

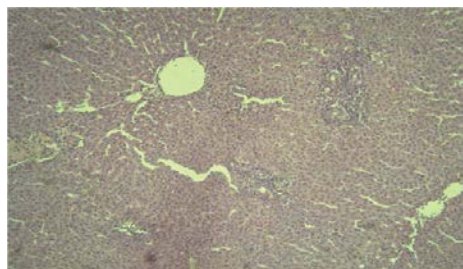


Рис. 1. Печень на 3-и сутки холестаза: слева очаг некроза, по центру и справа два расширенных портальных тракта с выраженной пролиферацией желчных протоков. Центральные вены и синусоиды центральных отделов долек расширены. Окраска Г + Э, ув. ×100

Fig. 1. Liver on the 3rd day of cholestasis: on the left is a focus of necrosis, in the center and on the right are two dilated portal tracts with pronounced proliferation of the bile ducts. The central veins and sinusoids of the central sections of the lobules are dilated. Hematoxylin and eosin stain. ×100

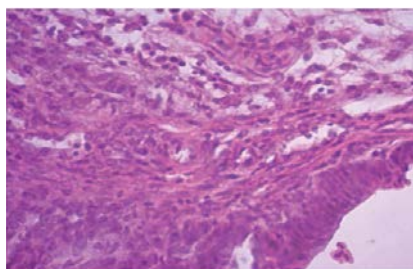


Рис. 2. Стенка холедоха на 3-и сутки: острый катаральный холедохит с тенденцией к флегмонозному; воспалительный инфильтрат, представленный нейтрофильными лейкоцитами, плазматическими клетками и лимфоцитами

Fig. 2. Wall of the common bile duct on the 3rd day: acute catarrhal cholecystitis with a tendency to phlegmonous; inflammatory infiltrate, presented by neutrophilic leukocytes, plasma cells and lymphocytes

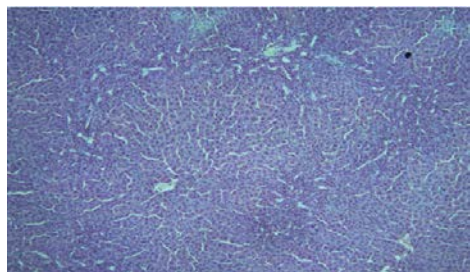


Рис. 3. Печень на 7-е сутки холестаза: расширение портальных зон с пролиферацией холангиоцитов и хорошо сформированных желчных протоков. Фиброз в зонах пролиферации протоков с порто-портальными септами. Окр. Г + Э, ув. $\times 100$

Fig. 3. Liver on day 7 of cholestasis: expansion of the portal zones with proliferation of cholangiocytes and well-formed bile ducts. Fibrosis in zones of proliferation of ducts with port-portal septa. Hematoxylin and eosin stain. $\times 100$

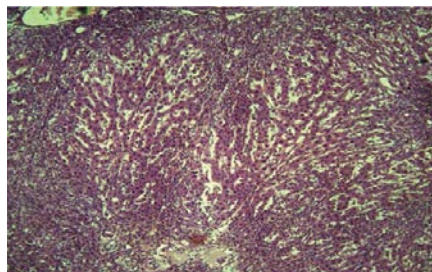


Рис. 4. Печень на 14-е сутки холестаза: вытеснение паренхимы долек пролиферирующими холангиоцитами без формирования железистых просветов; стромальные элементы распространяются в паренхиму долек, местами с полным их замещением. Окр. Г + Э, ув. $\times 100$

Fig. 4. Liver on the 14th day of cholestasis: displacement of the parenchyma of the lobules by proliferating cholangiocytes without the formation of glandular lumens; stromal elements spread into the parenchyma of the lobules, in places with their complete replacement. Hematoxylin and eosin stain. $\times 100$

В стенке холедоха, которая была утолщена, с новообразованными коллагеновыми волокнами часто отмечались явления пролиферации желчных протоков на фоне острого флегмонозного воспаления.

На 14-е сутки эксперимента у животных сохранялась желтушная окраска слизистых и внутренних органов. Также отмечено расширение холедоха выше лигатуры, но в 12-перстной кишке обнаружено наличие желчи. В биоптатах печени в эти сроки в 2 случаях обнаружено нарушение правильной гистологической структуры печени за счет выраженного мостовидного фиброза с образованием редких ложных долек, что соответствовало 4–5-й стадии фиброзирования. Сохранившиеся дольки имели «изъеденный» вид за счет замещения гепатоцитов холангиоцитами и их предшественниками. Новообразованные желчные протоки преимущественно были без сформированных просветов (рис. 4).

В стенке холедоха в эти сроки гистологически обнаружены признаки подострого холедохита. Фибропластическая реакция была умеренная, в виде утолщения стенки холедоха, в которой располагалось большое число мелких новообразованных желез, свидетельствующих о процессах реканализации (рис. 5).

На 21-е сутки у животных, у которых была обнаружена желчь в 12-перстной кишке, что являлось признаком восстановленного желчетока, обнаружено восстановление дольковой архитектоники в гистоструктуре печени. Желчные протоки были несколько расширены, при этом их число незначительно превышало норму. Фиброз в этих случаях был слабым в некоторых портальных зонах или отсутствовал.

В биоптатах холедоха в одних случаях выявлено умеренное утолщение стенки со слабым фиброзом, подострым воспалительным процессом. В других случаях обнаружен выраженный фиброз стенки холедоха с явлением флегмонозного воспаления и пролиферацией желчных протоков различной степени выраженности (рис. 6).

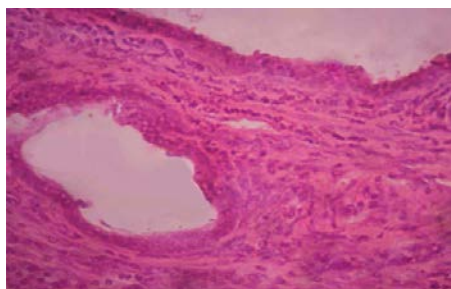


Рис. 5. Стенки холедоха на 14-е сутки: острый флегмонозный холедохит на фоне фиброза, пролиферации фибробластов. Признаки реканализации холедоха. Окраска Г + Э, ув. ×400

Fig. 5. Walls of the choledochus. Day 14: acute phlegmonous cholecystitis against the background of fibrosis, proliferation of fibroblasts. Signs of recanalization of the choledochous duct. Hematoxylin and eosin stain. ×400

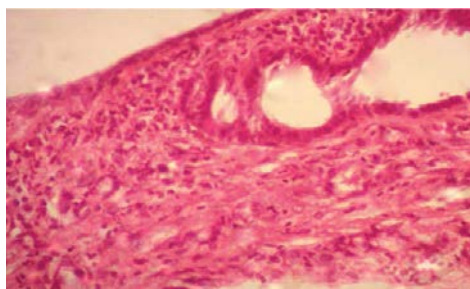


Рис. 6. Стенка холедоха на 21-е сутки: утолщение стенки за счет фиброза, признаки гнойного воспаления и реканализации холедоха. Окр. Г + Э, ув. ×100

Fig. 6. Wall of the common bile duct 21 days: thickening of the wall due to fibrosis, signs of purulent inflammation and recanalization of the choledochous duct. Hematoxylin and eosin stain. ×100

На 28-е сутки в гистологической структуре печени и стенке холедоха отмечены идентичные 21-м суткам изменения.

На 35-е сутки у животных с отсутствием внешних признаков желтухи обнаружено расширение холедоха выше лигатуры, но при этом в 12-перстной кишке присутствовала желчь. Наличие желчи в кишке было признаком полного восстановления желчотока, а в биоптатах печени отмечено восстановление нормальной гистоструктуры печени (рис. 7).

В холедохе на 35-е сутки наблюдалось умеренное утолщение стенки со слабым фиброзом, подострым слабым воспалительным процессом и наличием новообразованных желчных протоков стенки (рис. 8).

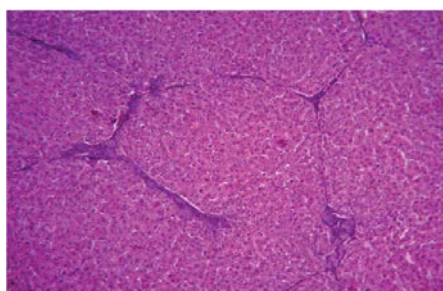


Рис. 7. Гистологическая структура печени на 35-е сутки: дольковая структура печени сохранена. Портальные зоны несколько расширены, содержат желчные протоки. Окр. Г + Э, ув. ×100

Fig. 7. The histological structure of the liver on the 35th day: the lobular structure of the liver is preserved. The portal zones are somewhat enlarged, contain the bile ducts. Hematoxylin and eosin stain. ×100

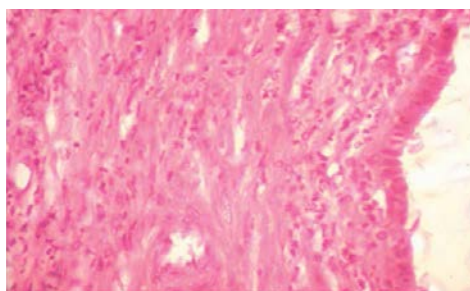


Рис. 8. Холедох на 35-е сутки: стенка утолщена, строма рыхлая, инфильтрирована нейтрофильными лейкоцитами. Окр. Г + Э, ув. ×400

Fig. 8. Choledochous duct on the 35th day: the wall is thickened, the stroma is loose, infiltrated with neutrophilic leukocytes. Hematoxylin and eosin stain. ×400

При полной обструкции желчных путей неопухолевого генеза у части животных со временем возможна их реканализация даже при неустраненной причине обструкции желчи.

Результаты эксперимента показали, что при полной обструкции внепеченочных желчных протоков в течение 7 суток погибли 2 животных. В печени уже на 3-и сутки холестаза происходят процессы деструкции гепатоцитов, которые проявляются полнокровием сосудов с их лейкоцитарной инфильтрацией и очагами гепатоцеллюлярных некрозов. Одновременно с этим наблюдается пролиферация желчных протоков.

В стенке холедоха в эти сроки по данным гистологического исследования выше места обструкции происходит острое катаральное воспаление с переходом во флегмонозную форму.

В сроки от 7 до 14 суток в одних случаях признаки острого воспаления стихали, а в других сохранялись отек, полнокровие сосудов и лейкоцитарная инфильтрация. Одновременно отмечаются признаки появления новообразованных желчных протоков.

В стенке холедоха в это время происходят явления подострого холедохита с утолщением стенки холедоха, в которой располагалось большое количество мелких новообразованных желез, свидетельствующих о процессах реканализации.

Процессы более полной реканализации желчных путей с восстановлением пассажа желчи по данным гистологического исследования начинаются с 14-х суток и достигают своего максимума на 35-е сутки. Там, где происходит более полное восстановление пассажа желчи (35-е сутки), в печени появляется правильная дольковая архитектура с невыраженными процессами фиброза.

Одновременно с этим в стенке холедоха продолжают морфологические изменения. Острое катаральное воспаление с течением времени переходит во флегмонозное, на фоне которого происходят процессы реканализации. Полное восстановление тока желчи у животных произошло к 35-м суткам. В эти сроки в стенке холедоха воспаление уменьшилось, а на фоне слабого фиброза выявлено множество новообразованных желчных протоков.

В ходе эксперимента результаты морфологического исследования показали, что при полной обструкции желчных путей неопухолевого генеза у части животных со временем возможна их реканализация даже при неустраненной причине обструкции желчи: ни в одном случае лигатура с холедоха в ходе эксперимента не была удалена.

■ ВЫВОДЫ

1. При полной обструкции желчных путей в эксперименте уже с 3-х суток в печеночной дольке происходят некротические изменения, которые регрессируют по мере устранения холестаза. Восстановление тока желчи даже при неустраненной причине ведет к нормализации гистологической структуры печени.
2. В стенке холедоха при полной его обструкции с 3-х суток развиваются выраженные воспалительно-дегенеративные процессы в виде катарального и флегмонозного воспаления. С течением времени у животных на фоне стихания воспаления возможна реканализация холедоха за счет вновь образованных желчных ходов в его стенке.

Вклад авторов: Тамм Т.И. – концепция, редактирование статьи; Зульфигаров И.Г. – выполнение эксперимента; Мамонов И.Н. – дизайн

исследования, выполнение эксперимента; Крамаренко К.А. – написание статьи; Захарчук А.П., Решетняк О.М. – анализ и обработка морфологических препаратов; Устинов А.Т. – обзор литературы.

Authors' contribution: Tamm T. – concept, article editing; Zulfugarov I. – performing an experiment; Mamontov I. – research design, experiment execution; Kramarenko K. – writing an article; Zakharchuk A., Reshetnyak O. – analysis and processing of morphological preparations; Ustinov A. – literature review.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Borisenko V., Sorokina I., Gorgol N. (2014) Mechanical Jaundice: Pathomorphological Characteristics of the Liver in Experiment. *World of Medicine and Biology*, 46, no 4–1, pp. 74–78.
2. Galperin E. (2011) Obstructive jaundice: state of "apparent stability", consequences of "second impact", principles of treatment. *Annals of Surgical Hepatology*, 16, no 3, pp. 16–26.
3. Kolkyn Ya., Khatsko V., Mezhaikov S., Borota T., Cherniavskiy A. (2014) Modern aspects of diagnosis and surgical treatment of choledocholithiasis. *Ukrainian Journal of Surgery*, 25, no 2, pp. 130–135.
4. Krasilnikov D., Zakharova A., Mirgasimova D., Nigmatzyanov R. (2014) Comprehensive treatment of patients with obstructive jaundice. *Practical Medicine*, 5, pp. 71–74.
5. Mamontov I., Tamm T., Ivakhno I., Panasenkov V., Padalko V., Zulfugarov I. (2019) Effect of partial obstruction of the common bile duct without hyperbilirubinemia on the liver. *Clinical Surgery*, 98, no 9, pp. 67–1.
6. Mamontov I., Ivakhno I., Tamm T., Panasenkov V., Padalko V., Zulfugarov I. (2019) Morphological signs of the hepatic function decompensation with experimental complete obstruction of the extrahepatic bile ducts. *World of Medicine and Biology*, 67, no 1, pp. 162–6.
7. Mamontov I., Tamm T., Ivakhno I., Panasenkov V., Padalko V., Samburh Ya. (2017) Morphological changes in the liver in experimental partial obstruction of the common bile duct. *Clinical Surgery*, 12, pp. 59–63.
8. Parkhysenko Yu., Zhdanov A., Parkhysenko V., Kalashnyk R. (2013) Obstructive jaundice: modern views on the problem of diagnosis and surgical treatment. *Ukrainian Journal of Surgery*, 3, pp. 202–214.
9. Sipliviy V., Yevtushenko D., Naumov O., Andreyeshchev S., Yevtushenko A. (2016) Morphological changes of the liver in obturation jaundice, caused by choledocholithiasis, depending on its duration. *Clinical Surgery*, 2, pp. 20–3.
10. Vynokurov M., Yvanov P., Petrov A. (2014) *Choledocholithiasis*. Yakutsk: Sfera.

Подана/Submitted: 03.11.2021

Принята/Accepted: 08.12.2021

Контакты/Contacts: tamm_ti@ukr.net

Никитина Е.В.¹, Илюкевич Г.В.²

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

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Nikitina K.¹, Ilukevich G.²

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

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Заместительные почечные технологии в интенсивной терапии пациентов с острым некротизирующим панкреатитом

Renal Replacement Technologies in the Intensive Care
of Patients with Acute Necrotizing Pancreatitis

Резюме

В настоящее время высокий уровень летальности при остром панкреатите связан с увеличением доли деструктивных форм заболевания. В современной клинической практике наряду с традиционными методами интенсивной терапии, направленными на ключевые факторы патогенеза, применяются и новые подходы, в частности заместительная почечная терапия (ЗПТ). В представленном обзоре рассмотрены современные представления о месте ЗПТ в интенсивной терапии острого некротизирующего панкреатита (ОНП). Показано, что у пациентов с полиорганной дисфункцией раннее применение методов ЗПТ своевременно купирует эндотоксическую интоксикацию и гипоксию, тем самым снижая вероятность их прогрессирования и уровень летальности. До сих пор в литературе нет единого мнения о стратегии применения ЗПТ у пациентов с ОНП. Результаты многочисленных исследований весьма противоречивы. Отсутствует единое мнение по поводу показаний к началу проведения ЗПТ, длительности и завершению процедуры. Дискутабельными остаются вопросы о преимуществах одного вида продленной ЗПТ над другим, выбора режима и критериев оценки эффективности, нет также общей стратегии проведения продленной ЗПТ.

Анализ имеющихся литературных данных показал необходимость продолжения дальнейших исследований с целью оценки возможностей и эффективности использования почечно-заместительных технологий в интенсивной терапии пациентов с тяжелым течением острого панкреатита.

Ключевые слова: острый некротизирующий панкреатит, интенсивная терапия, заместительная почечная терапия, гемофильтрация, гемодиализация, полиорганная дисфункция.

Abstract

Currently, a high mortality rate in acute pancreatitis is associated with an increase in the proportion of destructive forms of the disease. In modern clinical practice, along with traditional methods of intensive therapy aimed at key factors of pathogenesis, new approaches are also used, in particular, renal replacement therapy (RRT).

The present review examines the current understanding of the place of RRT in the intensive care of acute necrotizing pancreatitis (ANP). It has been shown that in patients with multiple organ dysfunction, the early use of RRT methods timely stops endogenous intoxication and hypoxia, thereby reducing the likelihood of their progression and the level of mortality. Until now, there is no consensus in the literature on the strategy of using RRT in patients with ANP. The results of numerous studies are very contradictory. There is no consensus on the indications for the start of the RRT, the duration and completion of the procedure. Questions about the advantages of one type of extended RRT over another, the choice of the mode and criteria for evaluating the effectiveness remain debatable, there is also no general strategy for conducting an extended RRT.

The analysis of the available literature data has shown the need to continue further studies in order to assess the possibilities and effectiveness of using renal replacement technologies in intensive care of patients with severe acute pancreatitis.

Keywords: acute necrotizing pancreatitis, intensive care, renal replacement therapy, hemofiltration, hemodiafiltration, multiple organ dysfunction.

■ ВВЕДЕНИЕ

Абдоминальный сепсис продолжает оставаться актуальной медицинской и социально-экономической проблемой, в этиологической структуре которого одну из ведущих позиций занимает острый панкреатит (ОП). Актуальность проблемы ОП определяется прежде всего неуклонным ростом заболеваемости, увеличением доли деструктивных форм панкреатита, значительными расходами системы здравоохранения, а также стабильно высокими показателями летальности. Частота ОП в различных странах колеблется в широких пределах и составляет от 14 до 80 случаев на 100 000 населения в год, причем в последние годы отмечается рост заболеваемости [1, 2]. Республика Беларусь в этом списке занимает средние позиции с частотой данной патологии порядка 12–15 случаев на 100 000 человек в год [3, 4]. У 20% пациентов с ОП развиваются тяжелые формы некротизирующего панкреатита, осложненного общим фибринозно-гнойным перитонитом и флегмоной забрюшинного пространства. Летальность в различных клинических группах колеблется в широких пределах (общая – от 5 до 21%, при деструктивных формах – свыше 30%), наиболее высока у лиц старше 70 лет, у пациентов с ожирением и сопутствующей патологией. Рост в последние годы летальности при ОП обусловлен увеличением количества пациентов с некротизирующими формами заболевания [5, 6]. Системный воспалительный ответ, эндогенная интоксикация, дыхательные, гемодинамические расстройства, оксидативный стресс, интраабдоминальная гипертензия, а также полиорганная дисфункция как производная этих синдромов являются непосредственными причинами высокой летальности пациентов с ОП, а развитие в первые двое суток заболевания синдрома полиорганной дисфункции (СПОД) свидетельствует о тяжести течения последнего [7].

Для профилактики возникновения и лечения данных синдромов при ОП начали широко применяться наряду с традиционными, направленными на ключевые факторы патогенеза, методами интенсивной терапии и новые тактические приемы – в частности заместительная

почечная терапия (ЗПТ) [6, 8]. Сама по себе ЗПТ не является «новым подходом», так как достаточно давно применяется в терапии почечных повреждений различной этиологии, однако ее использование в интенсивной терапии ОП является весьма дискуссионным. В настоящее время в практическом здравоохранении сложилась ситуация, когда использование почечно-заместительных технологий, основанное на анализе клинических данных, несколько «обогнало» теоретическое обоснование целесообразности их применения. До сих пор недостаточно ясны патофизиология и механизмы феномена эффективности ЗПТ при ОП, их влияния на элиминацию основного спектра эндотоксинов, белков средней и низкой молекулярной массы, что не ограничило, однако, их применение у данной категории пациентов с выраженными нарушениями гомеостаза. К настоящему времени не сформированы четкие подходы к применению данных методов в ранней стадии развития заболевания.

С учетом вышеизложенного, целью данного обзора явился анализ современных возможностей и оценка эффективности использования почечно-заместительных технологий в интенсивной терапии пациентов с тяжелым течением острого панкреатита.

■ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЗПТ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

Теоретической основой для патогенетического использования ЗПТ при ОП явились те доказанные и очевидные ее положительные эффекты (снижение токсемии и способность предотвращать и уменьшать степень тяжести синдромов системного воспалительного ответа, эндогенной интоксикации и органной дисфункции), которые были получены в лечении ряда критических состояний, имеющих сходные с ОП механизмы возникновения и прогрессирования [6, 9, 10]. Это прежде всего удаление медиаторов воспаления, эндотоксинов, средне- и низкомолекулярных токсических веществ, блокирование «цитокинового шторма» и т. д., для чего и используются различные методы экстракорпоральной гемокоррекции (ЭГК) (см. таблицу).

Выбор того или иного метода ЭГК основывается на их способности удалять определенные субстанции. Так, с целью удаления высокомолекулярных белков (иммуноглобулины, ферритин, фибриноген, СРБ и др.) перспективны методики плазмообмена и плазмофильтрации, в то время как методы ЗПТ позволяют элиминировать основной спектр эндотоксинов и белков средней и низкой молекулярной массы (ИЛ-2, -6, -7, -10, ФНО- α , миоглобин и др.) и тем самым нормализовать водно-электролитный и кислотно-основной обмены, улучшать дыхание, гемодинамику и иммунный гомеостаз, функцию органов и систем и в конечном итоге сокращать смертность [6, 8, 11–15].

Для профилактики и лечения выраженной эндогенной интоксикации и полиорганной дисфункции у пациентов с ОП важную роль играют методы ЗПТ – интермиттирующая (intermittent renal replacement therapy – IRRТ) и продленная (continuous renal replacement therapy – CRRT) гемофильтрация (ГФ) и гемодиализация (ГДФ), при этом предпочтительнее раннее начало их проведения [6, 8, 9, 16–19]. Считается, что интермиттирующие методы лучше удаляют низкомолекулярные водорастворимые соединения с меньшим числом осложнений, связанных

Методы экстракорпоральной гемокоррекции и их возможности по удалению различных молекул

Methods of extracorporeal hemocorrection and their possibilities for removing molecules

Наименование молекулы	Используемые экстракорпоральные методы удаления
Ферритин	Плазмообмен, каскадная плазмофильтрация
Фибриноген	Плазмообмен, каскадная плазмофильтрация
Ig A	Плазмообмен, каскадная плазмофильтрация
Ig G	Плазмообмен, каскадная плазмофильтрация
СРБ	Плазмообмен, селективная плазмофильтрация
ФНО-α	Селективная плазмофильтрация, гемосорбция цитокинов селективная, плазмосорбция с гемофильтрацией, гемодиализ, гемофильтрация, гемодиализация
Ил-10	Селективная плазмофильтрация, гемосорбция цитокинов селективная, плазмосорбция с гемофильтрацией, гемофильтрация, гемодиализация, гемодиализ
Ил-6	Селективная плазмофильтрация, гемосорбция цитокинов селективная, плазмосорбция с гемофильтрацией, гемофильтрация, гемодиализация, гемодиализ
Ил-7	Селективная плазмофильтрация, плазмосорбция с гемофильтрацией, гемодиализ
Ил-2	Селективная плазмофильтрация, гемосорбция цитокинов селективная, гемодиализация, гемодиализ
Миоглобин	Селективная плазмофильтрация, гемосорбция цитокинов селективная, гемодиализация, гемодиализ, гемодиализация

с кровотоком, в связи с небольшой продолжительностью сеанса и меньшим количеством используемых антикоагулянтов. В свою очередь продленные методы обладают большей эффективностью за счет способности удалять крупномолекулярные соединения [20].

■ ГЕМОФИЛЬТРАЦИЯ

Гемофильтрация – метод экстракорпоральной детоксикации, при котором под давлением происходит фильтрация плазмы через полупроницаемую мембрану, удаляя молекулы как низкой, так и средней молекулярной массы в эксфузат. По молекулярной массе удаляемых токсинов ГФ близка к клубочковой фильтрации [21]. В отличие от гемодиализа (ГД) при ГФ очищение крови проводится путем конвекционного транспорта растворенных в плазме токсинов через мембрану под действием трансмембранного давления (рис. 1).

Возмещение удаляемого фильтрата сбалансированным буферным раствором моделирует канальцевую реабсорбцию. Вводимый субстрат представляет собой полиионный раствор, содержащий бикарбонат и электролиты, соответствующие нормальным показателям плазмы крови, ее осмолярности и pH. Обязателен контроль баланса между удалением и возмещением жидкости, а постепенный забор ультрафильтрата обеспечивает стабильность гемодинамики [22].

У пациентов с СПОД применение ГФ обеспечивает органопroteкцию, снижает уровень цитокинов, биогенных аминов, уремических токсинов, липополисахаридов, нормализует показатели кислотно-основного и водно-электролитного баланса [8, 10, 17, 23]. Показано, что

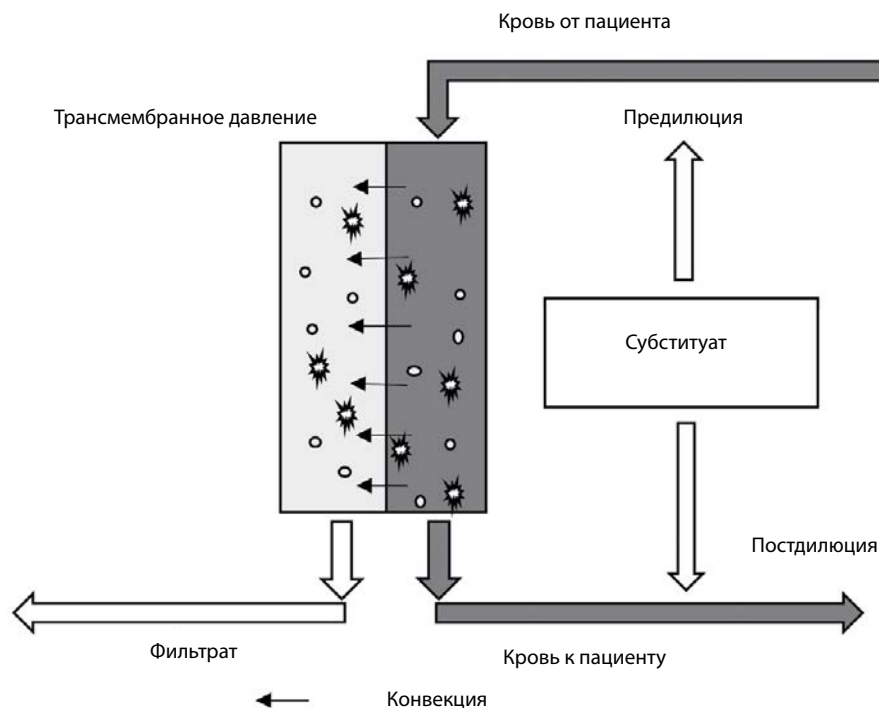


Рис. 1. Схема проведения непрерывной гемофильтрации

Fig. 1. The scheme of continuous hemofiltration

раннее применение ГФ у пациентов с острым почечным повреждением (ОПП) увеличивает их выживаемость [24, 25].

Используемые при ГФ полимерные мембраны обеспечивают транспорт биологически активных веществ в зависимости от скорости ультрафильтрации, положительной трансмембранной разницы потенциалов и степени проницаемости мембраны. Высокие значения трансмембранного давления, скорости фильтрации и степени проницаемости мембраны позволяют элиминировать из крови молекулы большого размера [26]. При этом следует учитывать тот факт, что повышение скорости фильтрации способствует развитию гиперкоагуляции [27]. Использование преддилюции нивелирует этот эффект за счет увеличения скорости фильтрации без повышения скорости тока крови [16, 28].

Эффективность применения ГФ при эндогенной интоксикации любой этиологии, в том числе и при ОП, объясняет целый ряд гипотез [12, 21, 29, 30]:

1. Гипотеза иммуномодуляции – снижаются уровень токсических субстанций в крови, гиперметаболизм, гипервоспаление и изменяется иммунный статус.
2. Гипотеза пиковых концентраций – улучшение состояния пациентов непосредственно связано со снижением количества токсических субстанций в крови.

3. Гипотеза извлечения медиатора – обусловленные воспалительным процессом водорастворимые частицы из межклеточного пространства на фоне высокообъемной постдилюции (до 5 литров в час) диффундируют во внутрисосудистое русло и затем выводятся посредством ГФ.

Ronco С. с соавт. показали снижение уровня летальности на 20% при увеличении объема замещения при ГФ до 35 мл/кг/ч у пациентов с тяжелым сепсисом за счет удаления циркулирующих цитокинов [25].

Современные стратегии ГФ [21]:

1. CVVH (continuous veno-venous hemofiltration) – продленная вено-венозная гемофильтрация – непрерывное лечение с объемом замещения 35 мл/кг/ч в течение 24–72 ч.
2. CHVHF (continuous high-volume hemofiltration) – продленная высокообъемная гемофильтрация – непрерывное лечение с объемом замещения 50–70 мл/кг/ч в течение 24–72 ч.
3. IHVHF (intermittent high-volume hemofiltration) – интермиттирующая высокообъемная гемофильтрация с объемом замещения до 100–120 мл/кг/ч в течение 6–8 ч.

Предпочтение той или иной стратегии носит индивидуальный характер. Результаты многочисленных исследований оказались весьма противоречивы. Так, Кудрявцев А.Н. с соавт. рекомендуют отдавать предпочтение IHVHF в случае развития септического шока. В то же время ряд авторов выделяют CHVHF как наиболее эффективный метод элиминации цитокинов и наиболее эффективно стабилизирующий газообмен и гемодинамику [31–34]. Кроме того, важным преимуществом высокообъемной ГФ является снижение потребности в инотропной поддержке [35].

При ОП патогенетически оправдано проведение продленной вено-венозной ГФ (CVVH) по внепочечным показаниям [6, 8]. Поскольку в наиболее тяжелых случаях острого некротизирующего панкреатита коррекция и стабилизация гемодинамики достигается благодаря использованию больших объемов инфузионной терапии и присоединению вазопрессоров, то возможно избыточное накопление жидкости в организме, а применение CVVH позволяет контролировать волемический статус даже на фоне массивной инфузионной терапии [27].

■ ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИЯ

Гемодиализация (ГДФ) – метод экстракорпоральной детоксикации, при котором к ГФ добавляется циркуляция диализирующего раствора в гемодиализационном фильтре, обеспечивая диффузию (рис. 2) [16, 24, 26].

ГФ и ГДФ одинаково эффективно элиминируют цитокины [36]. В случае нестабильности гемодинамики на фоне выраженной эндогенной интоксикации, наличия органной дисфункции для первого сеанса ЗПТ предпочтение отдается ГФ с последующим переходом на ГДФ [37].

Применение ГДФ в случае развития септического шока у пациентов с ОП способствует органопротекции – стабилизирует показатели системной гемодинамики, увеличивает респираторный индекс и снижает внутрилегочной шунт [24].

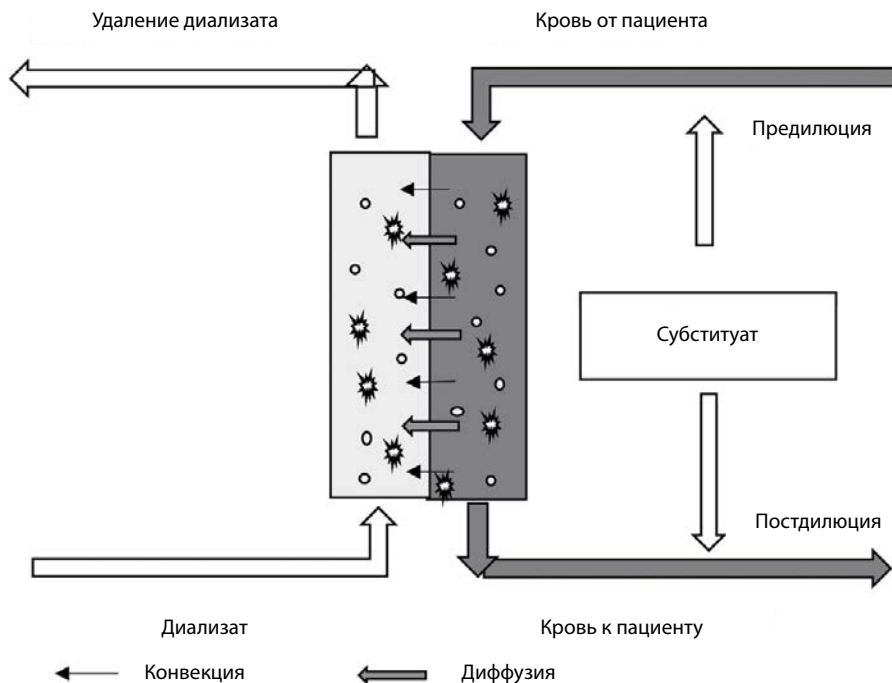


Рис. 2. Схема проведения гемодиализации

Fig. 2. Scheme of hemodiafiltration

■ СРОКИ НАЧАЛА ЗПТ

Раннее начало продленной ЗПТ при ОП своевременно купирует эндогенную интоксикацию, гипоксию и снижает вероятность развития полиорганной дисфункции и летальность на 16,7% по сравнению с более поздним началом. Проведение продленной ГФ до развития полиорганной дисфункции во многом определяет дальнейшее течение патологического процесса и его исход [32, 38]. Кудрявцев А.Н. с соавт. определяют первые 6–12 ч. с момента госпитализации как оптимальные сроки начала высокообъемной ГФ с целью профилактики органических дисфункций [16].

В случае тяжелого ОП рекомендовано начинать ЗПТ при развитии ОПП или появлении внепочечных показаний в первые сутки госпитализации в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [6]. Рекомендуется CVVH или CVVHDF 20–35 мл/кг/ч, IHHVF 4–6 л/мин в течение от 1 до 15 суток. Развитие органических дисфункций, СПОД и шока являются основанием для инициации продленной ЗПТ [21]. Дискутабельными остаются вопросы длительности проведения CVVH. Ряд авторов рекомендуют определять продолжительность процедуры ГФ индивидуально в зависимости от степени тяжести состояния пациента – чем оно тяжелее, тем длительнее сама процедура [22, 26]. У пациентов с абдоминальным сепсисом предпочтение отдается непрерывной ГФ с объемом замещения 45–50 л, длительностью не

менее 24 часов при скорости кровотока более 150 мл/мин и индивидуальным выбором гидробаланса. При этом важен характер раствора для замещения удаляемого фильтрата [6].

■ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОДЛЕННОЙ ЗПТ

Первостепенное значение в вопросах оценки тяжести состояния пациентов с ОП и эффективности проводимой ЗПТ имеют широко используемые в клинической практике шкалы APACHE II, SOFA, Ranson, SAPS [24, 39]. Дополнительно должен проводиться мониторинг уровня молекул средней и низкой массы в крови и моче, лейкоцитарного индекса интоксикации, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, билирубина и креатинина, С-реактивного белка, интерлейкинов, амилазы, липазы, прокальцитонина [24, 40–42].

Одним из косвенных критериев эффективности ЗПТ у пациентов с ОП может быть уровень внутрибрюшного давления (ВБД) и его динамика на фоне проводимой комплексной терапии [43, 44]. В то же время в доступной литературе отсутствуют данные о влиянии отдельных методов ЗПТ на величину ВБД, а также данные по использованию уровня ВБД как критерия для инициации их проведения.

Весьма обнадеживающие результаты, с учетом концепции MOST (Multiple Organ Support Thertapy), показало раннее применение ГФ у пациентов с ОНП [45]. Было показано, что ГФ с дозой замещения 30 мл/кг/ч за короткий период времени восстанавливает показатели гомеостаза и снижает степень тяжести полиорганной недостаточности. Продленная ГФ при длительности процедуры свыше 24 часов и объеме замещения не менее 2000 мл/ч оказывает положительное влияние на динамику показателей эндогенной интоксикации [46]. В этой связи весьма перспективным может быть поиск новых методик продленной ЗПТ для пациентов с ОП в зависимости от выраженности органных дисфункций в разные сроки развития заболевания: продленной вено-венозной ГФ, высокообъемной ГФ, ГДФ.

Раннее начало проведения ЗПТ у пациентов с ОП снижает выраженность эндогенной интоксикации на 30–50%. Проведение ЗПТ способствует ранней стабилизации гемодинамики за счет элиминации цитокинов, коррекции осмотического равновесия и стабилизации функции почек. Включение ГФ в интенсивную терапию тяжелого ОП стабилизирует гемодинамику, снижает потребность в адреномиметиках и интоксикацию. Методы ЗПТ стабилизируют цитокиновый профиль, эффективно элиминируют интерлейкины 6 и 17 [21].

Ультрагемофильтрация позволяет контролировать волемический статус пациента, проводить инфузионную терапию с последующим удалением избытка жидкости. Ультрагемофильтрация выводит токсины с молекулярным весом до 500 дальтон, панкреатические ферменты, вазоактивные и токсические продукты, биогенные амины, пептиды средней молекулярной массы и продукты калликреин-кининовой системы (вещества с молекулярным весом 20 000 дальтон и выше). Высокопоточная ГДФ с предилюцией в течение 3–4 часов при скорости кровотока 350–450 мл/мин и скорости замещающей жидкости 150–200 мл/мин обеспечивает удаление эндотоксинов с массой 500–50 000 дальтон [47, 48].

Раннее начало проведения ЗПТ у пациентов с ОП снижает выраженность эндогенной интоксикации на 30–50%.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как свидетельствуют данные литературы, в настоящее время в клинической практике существуют значительные разногласия в стратегиях применения ЗПТ у пациентов с ОП. Результаты многочисленных исследований оказались весьма противоречивы. Отсутствует единое мнение по поводу показаний к началу проведения ЗПТ, длительности и завершения процедуры. Дискутабельными остаются вопросы о преимуществах одного вида продленной ЗПТ над другим, выбора режима и критериев эффективности. Нет общей стратегии проведения продленной ЗПТ. Недостаточно данных о влиянии различных методов ЗПТ на величину ВБД, а также использование уровня ВБД как критерия для инициации проведения ЗПТ.

Все вышесказанное диктует необходимость продолжения дальнейших исследований с целью оценки возможностей и эффективности использования почечно-заместительных технологий в интенсивной терапии пациентов с тяжелым течением острого панкреатита.

Вклад авторов: Никитина Е.В. – сбор материала и подготовка текста; Илюкевич Г.В. – подготовка текста и редактирование.

Authors' contribution: Nikitina E. – collection of material, preparation of the text; Ilukevich G. – preparation of the text, editing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cofaru F.A., Nica S., FierbinTeanu-Braticevici C. (2020) Assessment of Severity of Acute Pancreatitis Over Time. *Rom J Intern Med.*, vol. 58, no 2, pp. 47–54.
2. Siregar G.A., Siregar G.P. (2019) Management of Severe Acute Pancreatitis. *Open Acces Maced. J. Med. Sci.*, vol. 7, no 19, pp. 3319–3323.
3. Munigala S., Yadav D. (2016) Case-fatality from acute pancreatitis is decreasing but its population mortality shows little change. *Pancreatology*, vol. 16, no 4, pp. 542–50.
4. Healthcare in the Republic of Belarus [Electronic edition]: ofic. stat. sat. for 2019 Minsk: *SI RSPC MT*, 257 p.
5. Leppäniemi A., Tolonen M., Tarasconi A., Segovia-Lohse H., Gamberini E., Kirkpatrick A.W., Ball C.G., Parry N., Sartelli M., Wolbrink D., Goor H.V., Baiocchi G., Ansaloni L., Biffi W., Coccolini F., Saverio S.D., Kluger Y., Moore E., Catena F. (2019) WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World Journal of Emergency Surgery*, vol. 14, no 1, pp. 1–20.
6. Gelfand B.R., Zabolotskikh I.B. (2017) *Intensive care. National leadership*. Moscow: GEOTAR-Media, 928 p.
7. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. (2013) IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*, vol. 13, no 4, pp. 1–15.
8. Ricci Z., Romagnoli S., Ronco C., La Manna G. (2018) From continuous renal replacement therapies to multiple organ support therapy. *Contrib Nephrol.*, vol. 194, pp. 155–169.
9. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V. (2012) Efferent treatment of critical conditions. *General resuscitation*, vol. 8, no 4, pp. 30–41.
10. Ronco C., Bellomo R. (2002) Acute renal failure and multiple organ dysfunction in the ICU: from renal replacement therapy (RRT) to multiple organ support therapy (MOST). *Int J Artif Organs*, vol. 25, no 8, pp. 733–747.
11. Mehta R.L. (2001) Indications for dialysis in the ICU: renal replacement vs. renal support. *Blood Purif.*, vol. 19, no 2, pp. 227–232.
12. Faraj T.A., McLaughlin C.L., Erridge C. (2017) Host defenses against metabolic endotoxaemia and their impact on lipopolysaccharide detection. *Int Rev Immunol.*, vol. 36, no 3, pp. 125–144.
13. Sokolov A.A., Sokolov D.V., Pevsner D.V., et al. (2020) Methods of extracorporeal hemocorrection in the complex treatment of a new coronavirus infection: an overview of the possibilities. *Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation*, vol. 17, no 4, pp. 31–40.
14. Dastan F., Saffaei A., Mortazavi S.M. et al. (2020) Continuous renal replacement therapy (CRRT) with disposable hemoperfusion cartridge: a promising option for severe COVID-19. *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, vol. 21, pp. 340–341.
15. Masedo E., Mehta R.L. (2016) Continuous dialysis therapies: core curriculum. *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 68, no 4, pp. 645–657.
16. Kudryavtsev A.N., Kulabukhov V.V., Chizhov A.G. (2016) Choice of hemofiltration regimen in sepsis. *General resuscitation*, vol. 12, no 2, pp. 43–55.
17. You B., Zhang Y.L., Luo G.X., Dang Y.M., Jiang B., Huang G.T., Liu X.Z., Yang Z.C., Chen Y., Chen J., Yuan Z.Q., Yin S.P., Peng Y.Z. (2018) Early application of continuous high-volume haemofiltration can reduce sepsis and improve the prognosis of patients with severe burns. *Crit Care*, vol. 22, no 1, pp. 173.
18. Ismailov E.L., Erallina S.N., Tekesbaev B.B., Abdrasulov R.B. (2015) Methods of extracorporeal detoxification in the treatment of destructive pancreatitis. *General resuscitation*, vol. 11, no 3, pp. 65–74.

19. Nose Y.Dr., Willem J. Kolff. (2009) The godfather of artificial organ technologies. *Artif Organs*, vol. 33, pp. 389–402.
20. Vinsonneau C., Camus C., Combes A. et al. (2006) Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicenter randomized trial. *Lancet*, vol. 368, pp. 379–385.
21. Boyarinov G.A., Zubeev P.S., Mokrov K.V., Voennov O.V. (2020) Hemofiltration in patients with severe acute pancreatitis (review). *MTM*, vol. 12, no 2, pp. 105–125.
22. Ronco C. (2018) Evolution of technology for continuous renal replacement therapy: forty years of improvement: forty years of improvement. *Contrib Nephrol*, vol. 194, pp. 1–14.
23. Cui Y., Xiong X., Wang F., Ren Y., Wang C., Zhang Y. (2018) Continuous hemofiltration improves the prognosis of bacterial sepsis complicated by liver dysfunction in children. *BMC Pediatr.*, vol. 18, no 1, p. 269.
24. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V. (2017) Detoxification in critical conditions: understanding a scientific problem in the XXI century (review). *General resuscitation*, vol. 13, no 5, pp. 85–108.
25. Ronco C., Bellomo R., Homel P., Brendolan A., Dan M., Piccinni P., La Greca G. (2000) Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet*, vol. 356, no 9223, pp. 26–30.
26. Pos Ya.L., Strokov A.G., Kopylova Yu.V. (2014) Hemodiafiltration. History, development and modern standards. *Bulletin of Transplantation and artificial Organs*, vol. 16, no 1, pp. 54–64.
27. Kurihara Y., Ueki S., Kokubo K., Kobayashi Y., Ebine T., Murakami K., Ushiroda Y., Maruyama N., Tsukao H., Kobayashi K., Kobayashi H. (2018) Continuous hemofiltration model using porcine blood for comparing filter life. *J Artif Organs*, vol. 23, no 3, pp. 332–339.
28. Bazhina E.S., Nikulin A.V., Khoroshilov S.E. (2015) Extracorporeal methods of treatment of abdominal sepsis. *General resuscitation*, vol. 11, no 5, pp. 45–66.
29. Vespasiani-Gentilucci U., Gallo P., Picardi A. (2018) The role of intestinal microbiota in the pathogenesis of NAFLD: starting points for intervention. *Arch Med Sci*, vol. 14, no 3, pp. 701–706.
30. Pedersen C., Ijaz U.Z., Gallagher E., Horton F., Ellis R.J., Jaiyeola E., Duparc T., Russell-Jones D., Hinton P., Cani P.D., La Ragione R.M., Robertson M.D. (2018) Fecal Enterobacteriales enrichment is associated with increased in vivo intestinal permeability in humans. *Physiol Rep*, vol. 6, no 7, pp. 16–19.
31. Kulabukhov V.V., Chizhov A.G. (2016) The choice of hemofiltration mode in sepsis. *General Resuscitation*, vol. 12, no 2, pp. 43–55.
32. Abulimiti A., Husayin A., Sailai Y. (2018) Evaluation of HVHF for the treatment of severe acute pancreatitis accompanying MODS. *Medicine*, vol. 97, no 1, p. 9417.
33. Chung K.K., Coates E.C., Smith D.J. Jr., Karlinski R.A., Hickerson W.L., Arnold-Ross A.L., Mosier M.J., Halzer M., Sprague A.M., Mullins R.F., Caruso D.M., Albrecht M., Arnold B.D., Burris A.M., Taylor S.L., Wolf S.E. (2017) High-volume hemofiltration in adult burn patients with septic shock and acute kidney injury: a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care*, vol. 21, no 1, p. 289.
34. Yamashita T., Horibe M., Sanui M., Sasaki M., Sawano H., Goto T., Ikeura T., Hamada T., Oda T., Yasuda H., Ogura Y., Miyazaki D., Hirose K., Kitamura K., Chiba N., Ozaki T., Koinuma T., Oshima T., Yamamoto T., Hirota M., Masuda Y., Tokuhira N., Kobayashi M., Saito S., Izai J., Lefor A.K., Iwasaki E., Kanai T., Mayumi T. (2019) Large volume fluid resuscitation for severe acute pancreatitis is associated with reduced mortality: a multicenter retrospective study. *J Clin Gastroenterol*, vol. 53, no 5, pp. 385–391.
35. Atan R., Peck L., Prowle J., Licari E., Eastwood G.M., Storr M., Goehl H., Bellomo R. (2018) A double-blind randomized controlled trial of high cutoff versus standard hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care Med*, vol. 46, no 10, pp. 988–994.
36. Chen L.X., Demirjian S., Udani S.M., Trevino S.A., Murray P.T., Koyner J.L. (2018) Cytokine clearances in critically ill patients on continuous renal replacement therapy. *Blood Purif*, vol. 46, no 4, pp. 315–322.
37. Savelyev V.V., Vinokurov M.M., Gogolev N.M., Potapov A.F. (2011) Analysis of the effectiveness of various methods of artificial detoxification in patients in the sterile phase of pancreatic necrosis. *Bulletin of Surgery*, pp. 35–38.
38. Ismailov E.L., Eralina S.N., Tekesbaev B.B., Abdrasulov R.B. (2015) Methods of extracorporeal detoxification in the treatment of destructive pancreatitis. *General resuscitation*, vol. 11, no 3, pp. 65–74.
39. Harshit Kumar A., Singh Griwan M. (2018) A comparison of APACHE II, BISAP, Ranson's score and modified CTSI in predicting the severity of acute pancreatitis based on the 2012 revised Atlanta Classification. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, vol. 6, no 2, pp. 127–131.
40. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V., Marukhov A.V. (2013) The use of plasmapheresis in the enzymatic phase of severe acute pancreatitis. *General resuscitation*, vol. 9, no 6, pp. 53–60.
41. Vatazin A.V., Fomin A.M., Koshelev V.V., Chemeris A.N., Stroiteleva E.M., Yankova A.G., Nguyen D.K. (2005) Prolonged low-flow veno-venous hemofiltration in peritonitis: the dynamics of the severity of endotoxemia as a criterion for the effectiveness of the method. *Anesthesiology and resuscitation*, vol. 2, pp. 66–69.
42. Liu C., Li M., Cao S., Wang J., Huang X., Zhong W. (2017) Effects of HV-CRRT on PCT, TNF- α , IL-4, IL-6, IL-8 and IL-10 in patients with pancreatitis complicated by acute renal failure. *Exp Ther Med*, 2017; vol. 14, no 4, pp. 3093–3097.
43. Xu J., Tian X., Zhang C., Wang M., Li Y. (2013) Management of abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis patients with early continuous veno-venous hemofiltration. *Hepatogastroenterology*, vol. 60, no 127, pp. 1749–1752.
44. Nikitina E.V., Podolinsky S.G., Martov V.Yu. (2018) Renal replacement therapy as one of the ways to correct intra-abdominal hypertension in patients with acute necrotizing pancreatitis. Surgery of Belarus at the present stage: materials of the XVI Congress of Surgeons of the Republic of Belarus and the Republican scientific and practical conference "Surgery of Belarus at the present stage", Grodno: GrSMU, p. 483–486.
45. Xu J., Cui Y., Tian X. (2017) Early continuous veno-venous hemofiltration is effective in decreasing intraabdominal pressure and serum interleukin-8 level in severe acute pancreatitis patients with abdominal compartment syndrome. *Blood Purif*, vol. 44, no 4, pp. 276–282.
46. Alexandrova I.V., Ilyinsky M.E., Rey S.I., Berdnikov G.A., Marchenkova L.V. (2011) Permanent veno-venous hemofiltration in the complex treatment of severe acute pancreatitis. *Anesthesiology and resuscitation*, vol. 3, pp. 54–58.
47. Kuanyshbekov A.S., Tuleuov Zh.M., Sadybekov M.A. (2014) The use of hemodiafiltration in the treatment of acute destructive pancreatitis and its complications. *Bulletin of the AGIUV*, vol. 1, pp. 80–83.
48. Yakubtsevich R.E. (2017) Extracorporeal blood purification in sepsis: the current state of the issue. *Journal of the Grodno State Medical University*, vol. 2, pp. 131–136.

Подана/Submitted: 25.09.2021

Принята/Accepted: 08.12.2021

Контакты/Contacts: georgi_ilukevich@mail.ru

Меламед В.Д.¹, Валентюкевич А.Л.¹, Островский А.А.²

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

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

Melamed V.¹, Valentyukevich A.¹, Astrowski A.²

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

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

Применение раневых покрытий с нановолокнами хитозана после ранней некрэктомии при лечении экспериментальных отморожений (морфогистологические характеристики)

The Use of Wound Coatings with Nanofibres of Chitosan after Early Necrectomy in the Treatment of Experimental Frostbites (Morphological Characteristics)

Резюме

Введение. Проблема холодовой травмы заключается в отсутствии общепризнанной тактики лечения, что приводит к неудовлетворительным результатам и высокой частоте инвалидизации. Это обуславливает необходимость изыскания более эффективных методов лечения. **Цель.** В эксперименте на лабораторных животных изучить эффективность раневых покрытий с нановолокнами хитозана в лечении глубоких отморожений в сочетании с ранней некрэктомией.

Материалы и методы. У 45 лабораторных крыс моделировали глубокие контактные отморожения при помощи разработанного оригинального устройства. На 3-и сутки выполнялась некрэктомия в области отморожения. Для дальнейшего лечения использовали раневые покрытия с нановолокнами хитозана хитомед-ранозаживляющее, мазь меколь и марлевую салфетку с последующей морфогистологической оценкой динамики заживления холодовых ран. **Результаты.** Представлена морфологическая и гистологическая аргументация целесообразности использования раневых покрытий с нановолокнами хитозана при лечении глубоких отморожений в сравнении с традиционными методами при выполнении ранней некрэктомии в зоне холодового воздействия.

Заключение. Установлено, что раневые покрытия с нановолокнами хитозана, обладая выраженными регенераторными свойствами, способствуют более быстрой эпителизации холодовых ран. Уже на 7-е сутки эксперимента выявлены статистически значимые отличия скорости заживления в опытной группе в сравнении с контрольными. Ранняя некрэктомия на 3-и сутки после моделирования отморожений, по всей видимости, является преждевременной из-за

недостаточного отграничения раневого процесса. Струп на начальных этапах выступает в роли биологической повязки, его раннее удаление приводит к замедлению регенерации раны.

Ключевые слова: эксперимент, отморожения, крысы, раневые покрытия, некрэктомия.

Abstract

Introduction. The problem of cold injury is the lack of a generally accepted treatment strategy, which leads to unsatisfactory results and a high incidence of disability. This necessitates finding more effective treatments.

Purpose. In experiment on laboratory animals, to study the effectiveness of wound dressings with chitosan nanofibers in treatment of deep frostbite in combination with early necrectomy.

Materials and methods. Deep contact frostbite was simulated in 45 laboratory rats using the developed original device. On the 3rd day, necrectomy was performed in the area of frostbite. For subsequent treatment, wound dressings with chitosan nanofibers hitomed-wound-healing, mekol ointment and a gauze pad were used, followed by morphological and histological assessment of the dynamics of healing of cold wounds.

Results. The morphological and histological argumentation of the expediency of using wound dressings with chitosan nanofibers in the treatment of deep frostbite in comparison with traditional methods when performing early necrectomy in zone of cold exposure was presented.

Conclusion. It was found that wound dressings with chitosan nanofibers, possessing pronounced regenerative properties, promote faster epitelisation of cold wounds. On the 7th day of the experiment, statistically significant differences in the rate of healing in the experimental group were revealed in comparison with the control ones. Early necrectomy on the 3rd day after modeling frostbite is apparently premature due to insufficient delimitation of the wound process. At the initial stages, the scab acts as a biological dressing, its early removal leads to a slowdown in wound regeneration.

Keywords: experiment, frostbite, rats, wound dressings, necrectomy.

■ ВВЕДЕНИЕ

Проблема лечения отморожений по-прежнему актуальна ввиду неудовлетворительных результатов (15–50% клинических наблюдений) [1]. В структуре травматизма криотравма составляет от 1–2% в регионах с умеренным климатом до 6–10% в северных областях [2].

Многообразие патофизиологических механизмов отморожения, отсутствие признанной, а порой и противоречивой тактики оперативного и консервативного лечения пациентов с глубокими отморожениями обуславливает развитие тяжелых осложнений и инвалидизации пациентов преимущественно трудоспособного возраста [3, 4]. Сложность лечения криотравмы обусловлена также тем, что ее клиническое течение трудно прогнозировать [5, 6].

Одним из проблемных аспектов хирургического лечения пострадавших с глубокими отморожениями является вопрос об оптимальных сроках оперативного удаления омертвевших тканей [7]. Ряд исследователей аргументируют целесообразность выполнения ранней некрэктомии (РН) в первые трое суток при верификации диагноза минимизацией риска развития инфекционных осложнений и нарушений гомеостаза, ускорением репаративных процессов [8]. В послеоперационном

периоде большое значение имеет местное воздействие на рану, во многом определяющее результат лечения при обоснованном применении тех или иных методов. Медикаментозные средства для местного лечения пациентов с холодовой травмой постоянно совершенствуются, поэтому разработка и использование инновационных раневых покрытий (РП) остается актуальной проблемой современной комбустологии [9].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте на лабораторных животных изучить эффективность раневых покрытий с нановолокнами хитозана в лечении глубоких отморожений в сочетании с ранней некрэктомией.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 45 белых беспородных лабораторных крысах в возрасте 5–7 месяцев с массой тела 210 ± 27 грамм в условиях операционной вивария УО «Гродненский государственный медицинский университет». Работа с животными проведена с соблюдением «Правил и норм гуманного обращения с биологическими объектами исследований» УО «Гродненский государственный медицинский университет» (протокол № 1 от 30.01.2018), а также в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 1986). Все манипуляции проводили под эфирным наркозом по закрытому контуру.

Подопытные животные были разделены на три группы по 15 особей. На депилированных участках кожи в межлопаточной области выполнялось моделирование глубокого контактного отморожения посредством разработанного «Устройства для моделирования отморожений различной степени тяжести» при 30-секундной экспозиции [10]. По завершении моделирования криотравмы вокруг зоны повреждения фиксировалась предохранительная камера, которая предотвращала внешнее воздействие на рану и исключала ее контракцию.

Всем крысам производили РН на 3-и сутки после моделирования холодовой травмы. На данном временном этапе струп еще не был сформирован, операция выполнялась острым путем при помощи скальпеля. Первой группе крыс (контрольная группа 1) на раневую поверхность укладывали стерильную марлевую салфетку, которую фиксировали к стенкам предохранительной камеры. Второй группе животных (контрольная группа 2) на рану наносили, как часто применяемую в клинической практике, мазь меколь (производство «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь), сверху укладывая марлю, и подшивали к камере. В третьей (опытной) группе в качестве перевязочного материала использовали разработанные нами РП хитомед-ранозаживляющее (регистрационное удостоверение № ИМ-7.104278, ТУ BY 600125053/075-2016, регистрационный номер Мн-7.118864-1510). Они состояли из хитозановых нановолокон, полученных по технологии Nanospider, нанесенных на подкладочный материал. РП укладывали на зону криовоздействия с аналогичной фиксацией марли поверх покрытия [11].

Всем группам животных в последующем проводили ежедневные перевязки до эпидермизации ран. Документирование этапов заживления осуществляли фотографированием аппаратом модели Canon EOS 700D в режиме макросъемки.

Основными критериями эффективности лечения считали скорость уменьшения площади раневой поверхности и полное заживление дефекта. Площадь раны определяли посредством обработки фотоматериалов в лицензионной компьютерной программе ImageWarp Pro.

Для статистического анализа использовалась программа STATISTICA 10 [12] и среда R 4.0 [13] с пакетами расширений NSM3 [14] и RMCMRplus [15]. В качестве описательных статистик для отдельного показателя использовались минимум, максимум; среднее значение и его ошибка, выраженные в виде « $M \pm m$ »; медиана и квартили, выраженные в виде « $Me (Q1; Q3)$ ». Для выявления различий между выборками по уровню показателя использовался непараметрический критерий Краскела – Уоллиса [16]. Пороговым значением уровня статистической значимости было принято значение 0,05.

Для гистологических исследований иссекали участки ран и прилежащих тканей с последующей подготовкой гистологических препаратов. Оценивали состояние раны и покрывающего ее новообразованного эпителия, состояние подлежащей соединительной ткани и выраженность перифокальных воспалительных изменений.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всем группам крыс воспроизведены равновеликие глубокие отморожения, что подтверждено гистологически: микроскопически роговой слой эпидермиса был разрыхлен, повсеместно отслоен от эпителия за счет отека; цитоплазма эпителиоцитов вакуолизирована; ядра клеток базального и зернистого слоев местами с признаками кариопикноза. Дерма, подкожная клетчатка и подлежащая мышечная ткань с признаками отека, и преимущественно в клетчатке определялась слабо выраженная очаговая нейтрофильно-клеточная инфильтрация. Со стороны сосудов дермы отмечались явления полнокровия и стаза (рис. 1).

Через 24 часа после моделирования определялся диффузный коагуляционный некроз эпидермиса и подлежащей дермы с наличием перифокальной лейкоцитарной инфильтрации и отека. В подкожной клетчатке и мышечной ткани наблюдался диффузный некроз. В венозных сосудах имели место паретическое расширение, неравномерно выраженное полнокровие и стаз (рис. 2), что соответствует глубокому отморожению.

Площадь нанесенного повреждения составляла $7,58 \pm 0,02\%$ от общей площади поверхности тела лабораторного животного и рассчитывалась по формуле Мее – Рубнера в модификации Lee [17]. После моделирования холодовой травмы выполняли РН именно на 3-и сутки ввиду того, что ряд исследователей считают именно эти сроки наиболее эффективными в сравнении с более поздними вмешательствами [18]. Макроскопически во всех группах определялись четкие границы холодового повреждения в виде бурого окраса кожных покровов с наличием белесоватой перифокальной зоны. РН выполнялась проксимальнее перифокальной области, так как иссечение условно жизнеспособных

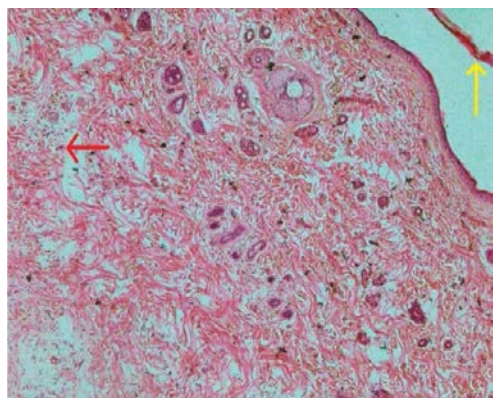


Рис. 1. Гистологический срез непосредственно после криовоздействия (эпидермис частично отслоен, с дистрофическими и некробиотическими изменениями (желтая стрелка); выраженный отек и очаговая лейкоцитарная инфильтрация дермы (красная стрелка). Окр. гематоксилином и эозином. $\times 100$

Fig. 1. Histological section immediately after cryodamage (the epidermis is partially detached, with dystrophic and necrobiotic changes (yellow arrow); pronounced edema and focal leukocytic infiltration of the dermis (red arrow). Hematoxylin and eosin stain. $\times 100$

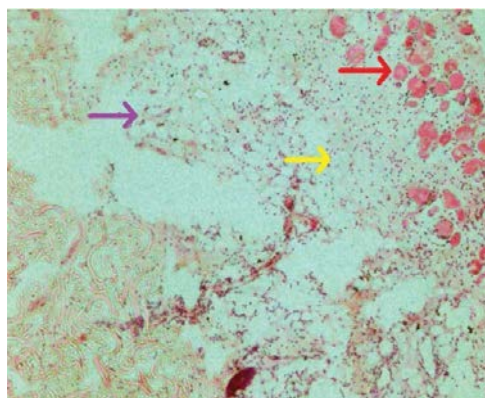


Рис. 2. Зона отморожения через 24 часа: некроз жировой (фиолетовая стрелка) и мышечной ткани (красная стрелка) с наличием умеренно выраженной диффузной лейкоцитарной инфильтрации (желтая стрелка). Окр. гематоксилином и эозином. $\times 100$

Fig. 2. Zone of frostbite 24 hours after modeling: necrosis of adipose (purple arrow) and muscle tissue (red arrow) with the presence of moderately pronounced diffuse leukocyte infiltration (yellow arrow). Hematoxylin and eosin stain. $\times 100$

тканей считается неоправданным и приводит к неудовлетворительным результатам лечения [19]. Необходимо отметить, что хирургические манипуляции сопровождались кровотечением ввиду отсутствия отчетливой демаркационной зоны криодеструкции. Дно раны выполняла отечная, легко кровоточащая мышечная ткань, но гнойного отделяемого не было. Через двое суток после иссечения струпа наблюдалось незначительное увеличение площади раневой поверхности во всех группах (в среднем на 4,5%). Последующая динамика заживления ран представлена на рис. 3.

Отличий в заживлении ран между группами на протяжении первых суток после РН не выявлено. К 7-м суткам наблюдалось ускорение репаративных процессов в группах 2 и 3 в сравнении с группой 1 (рис. 3), что подтверждается статистически значимыми различиями ($p < 0,05^*$) между представленными выборками.

Микроскопически на 7-е сутки у животных группы 1 (марля) в дне раны эпидермис отсутствовал, определялся тканевой детрит с признаками воспалительной инфильтрации. Под детритом располагалась неспецифическая грануляционная ткань в виде широкой полосы с сосудами капиллярно-синусоидного типа и клетками (преимущественно гистиоцитами и фибробластами). В подлежащей подкожной жировой клетчатке отмечалась резко выраженная диффузная воспалительная инфильтрация, представленная нейтрофилами, лимфоцитами, макрофагами и фибробластами (рис. 4).

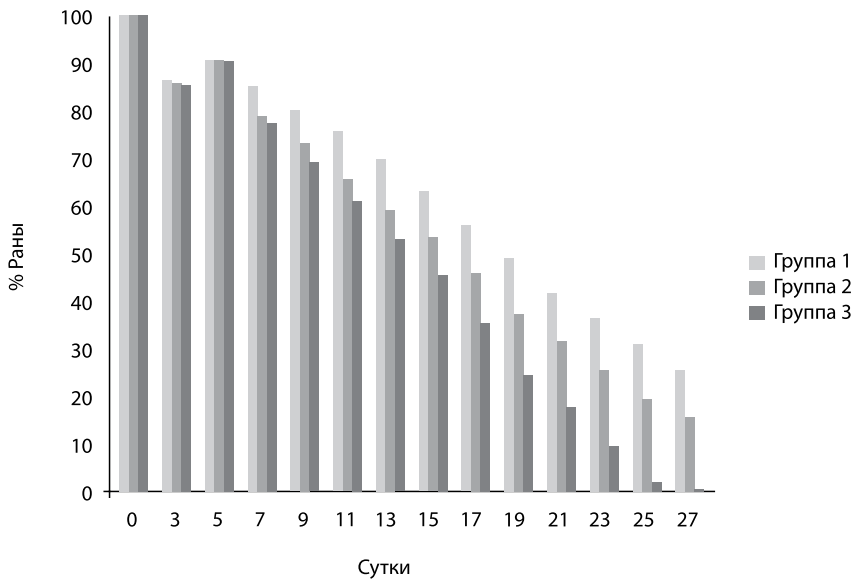


Рис. 3. Динамика уменьшения площади раневой поверхности области отморожения (группа 1 – марля, группа 2 – меколь, группа 3 – РП)

Fig. 3. Dynamics of reducing the area of the wound surface of the frostbite area (group 1 – gauze, group 2 – mekol, group 3 – RP)

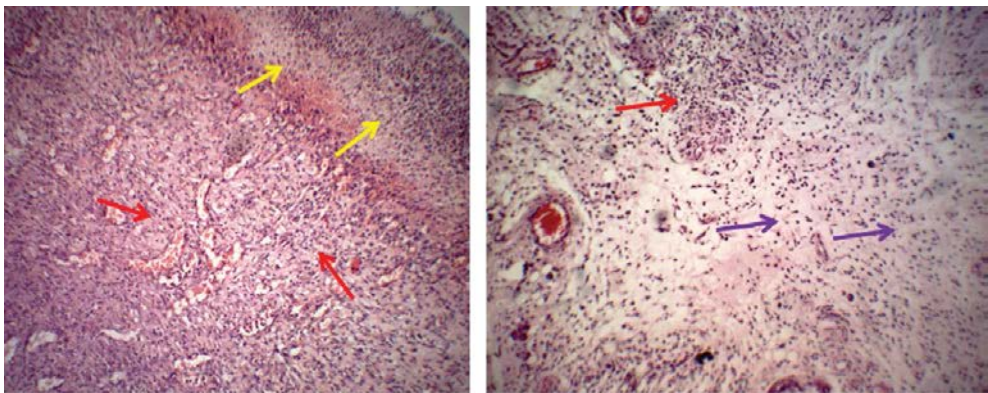


Рис. 4. Рана в зоне криповреждения (группа 1, 7-е сутки): тканевой детрит с лейкоцитарной инфильтрацией (желтые стрелки); неспецифическая грануляционная ткань с обилием капилляров и синусоидов (красные стрелки); жировая ткань с воспалительной инфильтрацией (фиолетовые стрелки). Окр. гематоксилином и эозином. $\times 100$

Fig. 4. Wound in the zone of cryoinjury (group 1, 7th day): tissue detritus with leukocyte infiltration (yellow arrows); nonspecific granulation tissue with an abundance of capillaries and sinusoids (red arrows); adipose tissue with inflammatory infiltration (purple arrows). Hematoxylin and eosin stain. $\times 100$

У животных группы 2 (меколь) площадь в дне раны, занимаемой детритом и лейкоцитарной инфильтрацией, несколько меньше по сравнению с группой 1. Под детритом и в подкожно-жировой клетчатке изменения были аналогичны описаниям группы 1 (рис. 5).

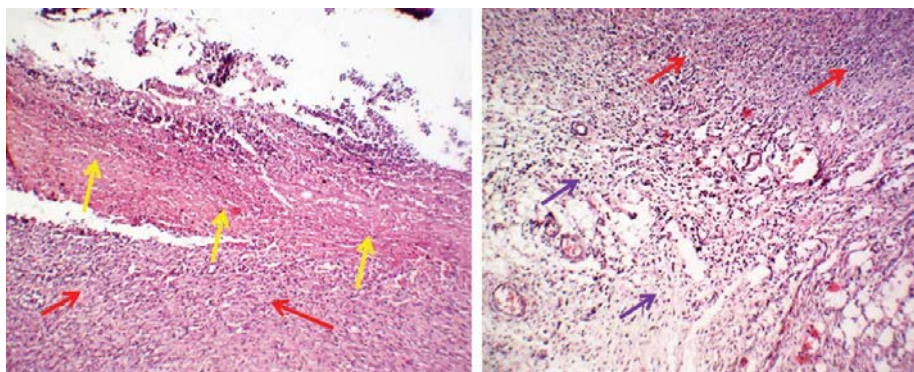


Рис. 5. Зона отморожения (группа 2, 7-е сутки): тканевой детрит с лейкоцитарной инфильтрацией в виде полоски (желтые стрелки); неспецифическая грануляционная ткань с обилием капилляров (красные стрелки); жировая ткань с воспалительной инфильтрацией (фиолетовые стрелки). Окр. гематоксилином и эозином. $\times 100$

Fig. 5. Zone of frostbite (group 2, 7th day): tissue detritus with leukocyte infiltration in the form of a strip (yellow arrows); nonspecific granulation tissue with an abundance of capillaries (red arrows); adipose tissue with inflammatory infiltration (purple arrows). Hematoxylin and eosin stain. $\times 100$

У крыс группы 3 (РП с нановолокнами хитозана) к 7-м суткам рана частично очистилась, ее дном являлась неспецифическая грануляционная ткань. Локально определялся тканевой детрит, под которым была расположена неспецифическая грануляционная ткань в виде широкой полосы с васкуляризацией капиллярно-синусоидного типа. В подлежащей подкожной жировой клетчатке отмечалась диффузная воспалительная инфильтрация, представленная преимущественно гистиоцитами и фибробластами (рис. 6).

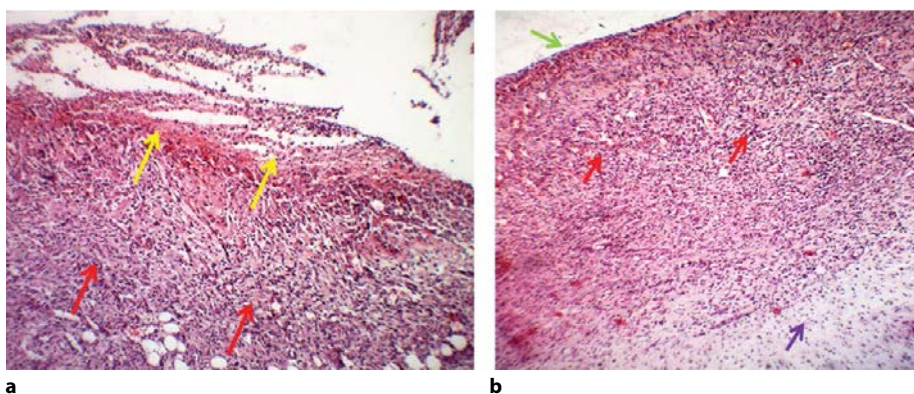


Рис. 6. Область криодеструкции (группа 3, 7-е сутки): а – тканевой детрит с лейкоцитарной инфильтрацией в виде полоски (желтые стрелки); участок раны, очищенный от детрита (зеленая стрелка); неспецифическая грануляционная ткань с обилием капилляров (красные стрелки), жировая ткань с воспалительной инфильтрацией (фиолетовые стрелки). Окр. гематоксилином и эозином. $\times 100$

Fig. 6. Area of cryodestruction (group 3, 7th day): а – tissue detritus with leukocyte infiltration in the form of a strip (yellow arrows); the area of the wound cleared of detritus (green arrow); nonspecific granulation tissue with an abundance of capillaries (red arrows), adipose tissue with inflammatory infiltration (purple arrows). Hematoxylin and eosin stain. $\times 100$

К 11-м суткам достоверные различия определялись уже между всеми анализируемыми группами. При этом максимальная разница значений площадей ран ($p<0,05^{**}$) наблюдалась между 1-й и 3-й группами (табл. 1, 2).

Микроскопически к 11-м суткам в группе 1 рана очистилась на большем протяжении, локально – детрит с лейкоцитарной инфильтрацией. Дно раны представлено вновь образованной рыхлой соединительной

Таблица 1

Описательные статистики и результаты статистических тестов на временном срезе «11-е сутки» в % от исходной площади повреждения

Table 1
Descriptive statistics and results of statistical tests on the "11th day" time slice as a % of the original damage area

Группа	1	2	3
Объем	5	5	5
Min	4,8	64,7	59,4
Max	6,9	65,8	62,5
M±m	75,82±0,44	65,35±0,21	60,54±0,53
Доверительный интервал для среднего	75,8±0,9	65,4±0,4	60,5±1
Доверительный интервал для медианы	75,4±1	65,4±0,5	60,4±1,6
Me (Q1; Q3)	75,4 (75,2; 76,8)	65,4 (65; 65,8)	60,44 (60; 60,5)
Тест Краскела – Уоллиса	$p<0,05^{**}$		
Различия между группами	Группа 1 – группа 2: $p<0,05^*$ Группа 2 – группа 3: $p<0,05^*$ Группа 1 – группа 3: $p<0,05^{**}$		

Примечания: $p<0,05^*$ соответствует значению p от 0,02 до 0,05; $p<0,05^{**}$ соответствует значению $p<0,02$.

Таблица 2

Описательные статистики и результаты статистических тестов на временном срезе «11-е сутки» в мм²

Table 2
Descriptive statistics and results of statistical tests on the "11th day" time slice in mm²

Группа	1	2	3
Объем	5	5	5
Min	236,1	204	187,3
Max	243	207,8	196,9
M±m	238,96±1,51	206,28±0,71	190,93±1,6
Доверительный интервал для среднего	239±3	206,3±1,4	190,9±3,1
Доверительный интервал для медианы	237,3±3,5	206,4±1,9	190,3±4,8
Me (Q1; Q3)	237,3 (236,2; 242,2)	206,4 (205,6; 207,6)	190,3 (189,5; 190,7)
Тест Краскела – Уоллиса	$p<0,05^{**}$		
Различия между группами	Группа 1 – группа 2: $p<0,05^*$ Группа 2 – группа 3: $p<0,05^*$ Группа 1 – группа 3: $p<0,05^{**}$		

Примечания: $p<0,05^*$ соответствует значению p от 0,02 до 0,05; $p<0,05^{**}$ соответствует значению $p<0,02$.

тканью с наличием большого количества неравномерно расширенных сосудов и скудной лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрацией. В подкожной жировой клетчатке имеет место отек, слабо выраженная преимущественно макрофагальная инфильтрация (рис. 7).

На 11-е сутки в гистологических срезах группы 2 детрит в зоне отморожения не определялся, имела место очаговая лейкоцитарная инфильтрация. Дно раны заполнено вновь образованной рыхлой соединительной тканью с признаками инфильтрации. В подкожной жировой

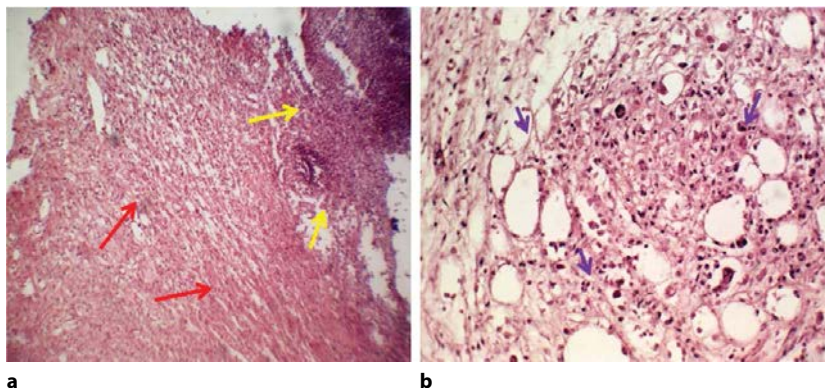


Рис. 7. Область криовоздействия (группа 1, 11-е сутки): очаг тканевого детрита с лейкоцитарной инфильтрацией (желтые стрелки); рыхлая соединительная ткань в дне раны (красные стрелки); жировая ткань с отеком и макрофагальной инфильтрацией (фиолетовые стрелки). Окр. гематоксилином и эозином. $\times 100$ (a, b), $\times 200$ (b)

Fig. 7. Area of cryoinjury (group 1, day 11): focus of tissue detritus with leukocyte infiltration (yellow arrows); loose connective tissue in the bottom of the wound (red arrows); adipose tissue with edema and macrophage infiltration (purple arrows). Hematoxylin and eosin stain. $\times 100$ (a, b), $\times 200$ (b)

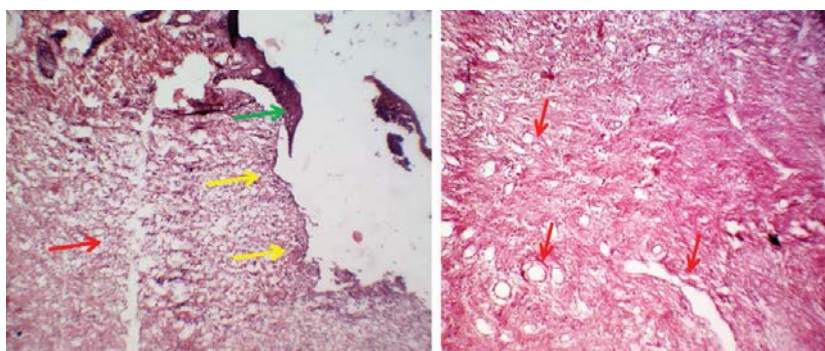


Рис. 8. Зона контактного отморожения (группа 2, 11-е сутки): в дне раны тканевой детрит отсутствует, определяется скудная лейкоцитарная инфильтрация (желтые стрелки), пролиферация эпителия в крае раны и наползание его на раневую поверхность (зеленая стрелка); рыхлая соединительная ткань, богатая расширенными сосудами в глубине раны (красные стрелки). Окр. гематоксилином и эозином. $\times 100$

Fig. 8. Zone of contact frostbite (group 2, 11th day): there is no tissue detritus in the bottom of the wound, scanty leukocyte infiltration (yellow arrows), proliferation of the epithelium in the edge of the wound and its crawling onto the wound surface (green arrow); loose connective tissue rich in dilated vessels deep in the wound (red arrows). Hematoxylin and eosin stain. $\times 100$

клетчатке отек и незначительная макрофагальная инфильтрация. В краях раны определялись признаки начинающейся пролиферации эпидермиса и его наполнение на поверхность раневого дефекта (рис. 8).

В группе 3 в аналогичном периоде детрит в области повреждения отсутствовал, сохранялась слабо выраженная лейкоцитарная инфильтрация. Дно раны выстилала вновь образованная рыхлая соединительная ткань со скудной лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрацией. В подкожной жировой клетчатке определялись умеренный отек и слабо выраженная макрофагальная инфильтрация, в краях раны – массивные очаги регенерации эпидермиса (рис. 9).

Продолжительность времени для полной эпидермизации оказалась минимальной в группе 3, где использовали РП с нановолокнами хитозана. В последующей хронологии заживления ран в разных группах тенденция увеличения статистических различий прослеживается на протяжении всего периода лечения, вплоть до полного их заживления (рис. 10).

Полная эпителизация в опытной группе наступила на 27-е сутки эксперимента. В то же время в группах 1 и 2 площадь дефекта составляла $25,14 \pm 0,41\%$ и $15,6 \pm 0,63\%$ от исходных цифр. В группе 3 средняя скорость эпидермизации составляла $11,6 \text{ мм}^2$ в сутки, тогда как в группах 1 и 2 данный показатель был соответственно $9,0 \text{ мм}^2$ и $10,2 \text{ мм}^2$. При этом статистически значимые различия на 27-е сутки регистрировались между всеми группами (табл. 3, 4).

Микроскопически образованный эпидермис в зоне повреждения у 3-й группы животных к 27-м суткам был неравномерно утолщен, дифференцирован. Лейкоцитарная инфильтрация отсутствовала. В дерме разрасталась зрелая соединительная ткань с обычным клеточным составом и упорядоченным расположением волокон. В подкожной клетчатке

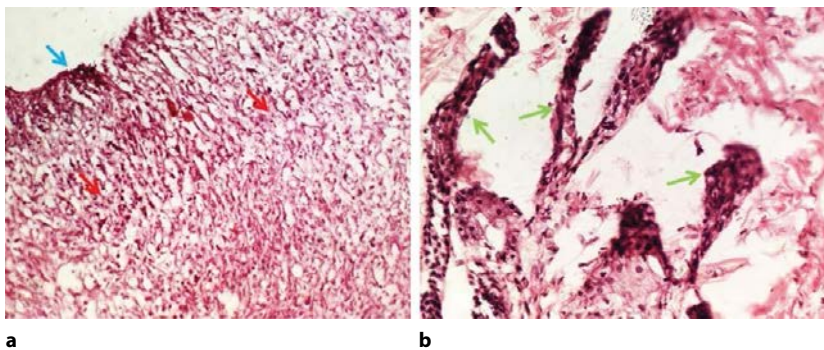


Рис. 9. Зона холодовой травмы (группа 3, 11-е сутки): а – в дне раны тканевой детрит отсутствует, определяется скудная лейкоцитарная инфильтрация (синяя стрелка); рыхлая соединительная ткань, богатая расширенными сосудами в глубине раны (красные стрелки); б – островки пролиферации эпителия в крае раны (зеленые стрелки). Окр. гематоксилином и эозином. $\times 100$ (а), $\times 200$ (б)

Fig. 9. Zone of cold injury (group 3, 11th day): а – there is no tissue detritus in the bottom of the wound, scanty leukocyte infiltration is determined (blue arrow); loose connective tissue rich in dilated vessels deep in the wound (red arrows); б – islets of epithelial proliferation at the edge of the wound. Hematoxylin and eosin stain (green arrows). $\times 100$ (а), $\times 200$ (б)

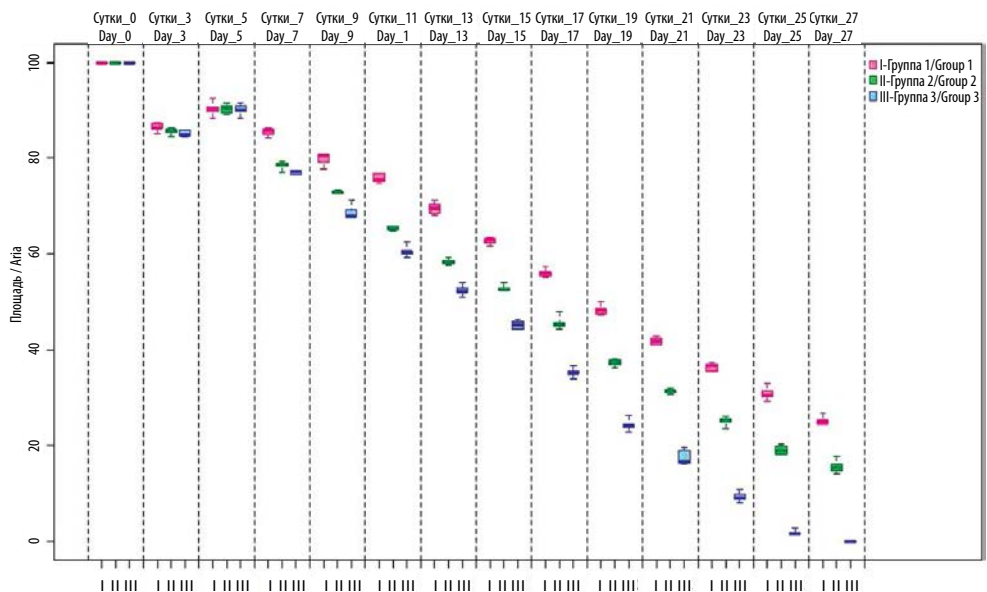


Рис. 10. Коробковые диаграммы заживления ран после криповреждения во всех группах (временные срезы, в процентах)

Fig. 10. Box diagrams of wound healing after cryoinjury in all groups (time slices, in percent)

Таблица 3
Описательные статистики и результаты статистических тестов на временном срезе «27-е сутки» в % от исходной площади повреждения

Группа	1	2	3
Объем	5	5	5
Min	24,4	14	17,7
Max	26,7	17,7	0
M±m	25,14±0,41	15,6±0,63	0
Доверительный интервал для среднего	25,1±0,8	15,6±1,2	0
Доверительный интервал для медианы	24,8±1,1	15,4±1,9	0
Me (Q1; Q3)	24,8 (24,4; 25,3)	15,44 (14,8; 16)	0 (0; 0)
Тест Краскела – Уоллиса	p<0,05**		
Различия между группами	Группа 1 – группа 2: p<0,05* Группа 1 – группа 3: p<0,05** Группа 2 – группа 3: p<0,05**		

Примечания: p<0,05* соответствует значению p от 0,02 до 0,05; p<0,05** соответствует значению p<0,02.

Таблица 4

Описательные статистики и результаты статистических тестов на временном срезе «27-е сутки» в мм²

Table 4
Descriptive statistics and results of statistical tests on the "27th day" time slice in mm²

Группа	1	2	3
Объем	5	5	5
Min	77	44,2	0
Max	83,9	56	0
M±m	79,22±1,27	49,25±1,99	0
Доверительный интервал для среднего	79,2±2,5	49,3±3,9	0
Доверительный интервал для медианы	78±3,4	48,6±5,9	0
Me (Q1; Q3)	78 (77,2; 80)	48,6 (46,8; 50,6)	0 (0; 0)
Тест Краскела – Уоллиса	p<0,05**		
Различия между группами	Группа 1 – группа 2: p<0,05* Группа 2 – группа 3: p<0,05** Группа 1 – группа 3: p<0,05**		

Примечания: p<0,05* соответствует значению p от 0,02 до 0,05; p<0,05** соответствует значению p<0,02.

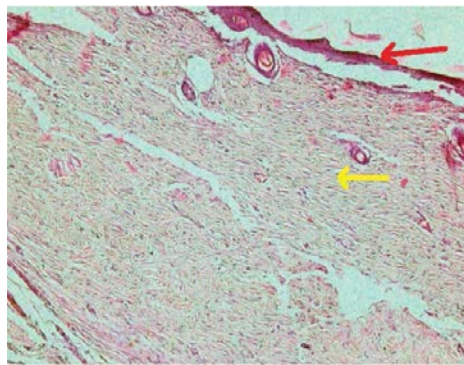


Рис. 11. Зона криповреждения (группа 3, 27-е сутки) после холодового воздействия: рана эпидермизировалась (красная стрелка), коллагеновые волокна в дерме располагаются упорядоченно (желтая стрелка), воспалительная инфильтрация отсутствует. Окр. гематоксилином и эозином. ×100

Fig. 11. Zone of cryodamage (group 3, 27th day) after cold exposure): the wound is epidermized (red arrow), collagen fibers in the dermis are arranged in an orderly manner (yellow arrow), there is no inflammatory infiltration. Hematoxylin and eosin stain. ×100

и мышечной ткани определялись клеточные элементы фибробластического ряда и уже сформированные коллагеновые волокна (рис. 11).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования по изучению вопроса эффективности различных методов местного лечения экспериментальных глубоких отморожений в сочетании с ранней некрэктомией на 3-и сутки были получены морфогистологические доказательства того,

что использование раневых покрытий с нановолокнами хитозана достоверно ускоряет регенерацию поврежденных тканей в сравнении с традиционными методами лечения. В опытной группе статистически значимый результат динамики заживления ран по сравнению с контрольными группами наблюдался уже на 7-е сутки после моделирования холодовой травмы до полной эпителизации. Выполнение ранней некрэктомии на 3-и сутки, по всей видимости, является преждевременным из-за недостаточного отграничения патологического процесса. Струп на начальных этапах выполняет роль биологической повязки, и его удаление приводит к значительной травматизации тканей и замедлению регенерации раны. Дальнейшие исследования позволяют выявить оптимальные сроки выполнения ранней некрэктомии при экспериментальных отморожениях.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Меламед В.Д., Валентюкевич А.Л., Островский А.А.

Authors' contribution: concept and design of research, collection of material, processing, writing text – Melamed V., Valentyukevich A., Astrowski A.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ingram B., Tyler R. (2013) Recognition and treatment of freezing and nonfreezing cold injuries. *Current Sports Medicine Reports*, vol. 12, no 2, pp. 125–130. doi: 10.1093/bmb/ldw001
2. Handford Ch., Buxton P., Russell K., Imray C., McIntosh S., Freer L., Cochran A., Imray Ch. (2014) Frostbite: a practical approach to hospital management (electronic journal). *Extreme physiology medicine*, vol. 3, no 7. Available at: <http://www.extremephysiolmed.com/content/3/1/7> (accessed 22 April 2014). doi: 10.1186/2046-7648-3-7
3. Mikhailichenko M., Shapovalov K. (2019) Microcirculatornyye narusheniya v patogeneze mestnoi holodovoi travmy [Microcirculatory disturbances in the pathogenesis of local cold injuries. Regional hemodynamics and microcirculation]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkuljacija*, vol. 18, no 2, pp. 4–11. doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-4-11
4. Schellenberg M., Cheng V., Inaba K., Foran C., Warriner Z., Trust M., Clark D., Demetriades D. (2020) Frostbite injuries: independent predictors of outcomes. *Turkish Journal Surgery*, vol. 36, no 2, pp. 218–223. doi: 10.5578/turksurg.4632
5. (2017) *Diagnostika i lechenie otmorozhenij (klinicheskie rekomendacii)* [Diagnostic and treatment of frostbite: 2017 (clinical guidelines)], Chita, Chitinskaja gosudarstvennaja medicinskaja akademija.
6. Gao Y., Wang F., Zhou W., Pan Sh. (2021) Research progress in the pathogenic mechanisms and imaging of severe frostbite. *European Journal of Radiology* (electronic journal), vol. 137. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0720048X21000851> (accessed 17 February 2021). doi: 10.1016/j.ejrad.2021.109605
7. Terra M., Vloemans A., Breederveld R. (2013) Frostbite injury: a paragliding accident at 5500 meters (electronic journal). *Acta Chirurgica Belgica*, vol. 113, no 2, pp. 143–145. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00015458.2013.11680900> (accessed 11 March 2016). doi: 10.1080/00015458.2013.11680900.
8. Gross E., Moore J. (2012) Using thrombolytics in frostbite injury. *Journal of Emergencies Trauma Shock*, vol. 5, no 4, pp. 267–271. doi: 10.4103/0974-2700.99709
9. Hong-Xu J., Yue T., Jing D., Xiao-Dong Zh. (2021) Expert consensus on the prevention, diagnosis and treatment of cold injury in China. *Military Medical Research* (electronic journal), vol. 8, no 6. Available at: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-020-00295-z> (accessed 10 February 2021). doi: 10.1186/s40779-020-00295-z
10. Valentyukevich A., Melamed V., Astrowski A. (2020) Jeksperimentalnoe modelirovanie otmorozhenij razlichnoj stepeni tjazhesti. Chast 1. Razrabotka i tehnicheckie harakteristiki ustrojstv [Experimental modeling of frostbite of varying severity. Part 1. Development and technical characteristics of devices]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, vol. 18, no 6, pp. 722–726. doi: 10.25298/2221-8785-2020-18-6-722-726.

11. Melamed V., Valentyukovich A. (2017) Ranevoe pokrytie s nanovoloknami hitozana "Hitomed-ranozazhivljajushhee": ot doklinicheskikh issledovanij do registracionnogo udostoverenija [Wound covering with chitosan nanofibers "Hitomed-wound-healing": from preclinical studies to registration certificate]. Proceedings of the *Hirurgicheskie infekcii kozhi i mjagkih tkanej u detej i vzroslyh: mezhdunarodnaja nauchno-prakticheskaja konferencija, posvjashhennaja 140-letiju so dnja rozhdenija professora V.F. Vojno-Jaseneckogo, GD 2017* (Simferopol', Respublika Krym, Maj 15–16, 2017), pp. 167–168.
12. STATISTICA: Data Mining, analiz dannyh, kontrol' kachestva, prognozirovanie, obuchenie, konsalting [STATISTICA: Data Mining, data analysis, quality control, forecasting, training, consulting] (electronic resource). Available at: <http://statsoft.ru/> (accessed 27 November 2019).
13. R Core Team (2018) *R: A Language and Environment for Statistical Computing* (electronic resource). Available at: <https://www.r-project.org/about.html> (accessed 01 May 2018).
14. Schneider G., Chicken E., Becvarik R. (2019) *NSM3: Functions and Datasets to Accompany Hollander, Wolfe, and Chicken - Nonparametric Statistical Methods, Third Edition* (electronic resource). Available at: <https://CRAN.R-project.org/package=NSM3> (accessed 25 July 2019).
15. Pohlert T. (2021) *PMC MRplus: Calculate Pairwise Multiple Comparisons of Mean Rank Sums Extended* (electronic resource). Available at: <https://CRAN.R-project.org/package=PMCMRplus> (accessed 23 April 2021).
16. Medik V., Tokmachev M. (2018) *Matematicheskaja statistika v medicine v 2 t. Tom 1, 2-e izd., per. i dop. Uchebnoe posobie dlja bakalavriata, specialiteta i magistratury* [Mathematical statistics in medicine in 2 volumes. Volume 1, 2nd ed., Trans. and add. Study guide for undergraduate, specialist and graduate programs], Moscow: Jurajt, pp. 471.
17. Osikov M., Simonjan E., Goloshchapova Zh., Saedgalina O., Birjukova T. (2017) Dinamika reparativnyh processov pri jeksperimental'noj termicheskoj travme v uslovijah primenenija transdermal'noj plenki s jeritropojetinom [Dynamics of Reparative Processes in Experimental Thermal Trauma under the Conditions of Using a Transdermal Film with Erythropoietin]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija* (electronic journal), no 1. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26068> (accessed 20 October 2013)
18. Lazarenko V., Mishustin V., Kvachahija L., Monovcov I. (2016) Optimizacija rezul'tatov lechenija glubokih nekrozov putjom racional'noj nekrjektomii v jeksperimente [Optimization of the results of treatment of deep necrosis by rational necrectomy in experiment]. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"*, no 3, pp. 81–88. doi: 10.21626/vestnik/2016-3/13.
19. Shakirov B., Tagaev K. (2017) Nash opyt lechenija mestnoj holodovoj travmy konechnostej [Our Experience in Treating Local Cold Injuries to the Extremities]. *Vestnik jekstrennoj mediciny*, no 1, pp. 29–32.

Подана/Submitted: 24.10.2021

Принята/Accepted: 08.12.2021

Контакты/Contacts: artem.valentyukovich@mail.ru

Клюйко Д.А.

Военно-медицинский институт Белорусского государственного медицинского университета,
Минск, Беларусь

Kluiko D.

Institute of Military Medicine of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Интраоперационная оценка распространенности спаечного процесса в брюшной полости

Intraoperative Analysis of Localization and Prevalence
of Adhesions in the Abdominal Cavity

Резюме

Введение. Профилактика и лечение спаечной болезни брюшной полости являются актуальной проблемой современной медицины, учитывая стремительный рост количества оперативных вмешательств и увеличение продолжительности жизни пациентов.

Цель. Изучить топографо-анатомические особенности и распространенность спаечного процесса у пациентов со спаечной болезнью брюшной полости и спаечной кишечной непроходимостью.

Материалы и методы. С помощью перитонеального индекса адгезии (PAI) во время хирургических вмешательств на органах брюшной полости оценены локализация и распространенность спаечного процесса у 194 пациентов.

Результаты. Наиболее редкими причинами кишечной непроходимости стали конгломерат петель и выраженный спаечный процесс – по 6 случаев (11,8%), а также тотальный спаечный процесс (8 случаев (15,7%)), так как петли кишечника фиксированы и лишены подвижности. Напротив, наиболее часто кишечная непроходимость развивалась при слабо (22 случая (43,1%)) и умеренно (14 (27,5%)) выраженном спаечном процессе в брюшной полости.

Выводы. Фиброзно-адгезивный процесс при спаечной болезни брюшной полости наиболее часто локализовался преимущественно в нижнем этаже брюшной полости и в области послеоперационного рубца после срединной лапаротомии, что связано с особенностями скопления патологического экссудата при воспалительных заболеваниях брюшной полости.

Ключевые слова: спаечная болезнь брюшной полости, PAI, локализация спаек, адгезиолизис, спаечная кишечная непроходимость.

Abstract

Introduction. Prevention and treatment of abdominal adhesions are an urgent problem of modern medicine, given the rapid increase in the number of surgical interventions and an increase in the life expectancy of patients.

Purpose. To study the topographic and anatomical features and prevalence of the adhesive process in patients with adhesive abdominal disease and adhesive intestinal obstruction.

Materials and methods. The localization and prevalence of the adhesive process in 194 patients were evaluated using the peritoneal adhesion index (PAI) during surgical interventions on abdominal organs.

Results. The rarest causes of intestinal obstruction were a conglomerate of loops and a pronounced adhesive process – in 6 cases (11.8%), as well as a total adhesive process (8 cases (15.7%)), since the intestinal loops are fixed and motionless. On the contrary, intestinal obstruction most often developed in mild (22 cases (43.1%)) and moderate (14 (27.5%)) pronounced adhesive process in the abdominal cavity.

Conclusions. The fibrous-adhesive process in abdominal adhesions was most often localized mainly in the lower floor of the abdominal cavity and in the area of the postoperative scar after median laparotomy, which is associated with the features of accumulation of pathological exudate in inflammatory diseases, insufficient sanitation and drainage of the abdominal cavity.

Keywords: adhesive disease of the abdominal cavity, PAI, localization of adhesions, adhesiolysis, adhesive intestinal obstruction.

■ ВВЕДЕНИЕ

Стремительное развитие медицинской науки, изучение заболеваний на геном и молекулярном уровнях, внедрение современных технологий в лечебно-диагностический процесс позволили существенно повысить качество оказания хирургической помощи населению. Однако достичь существенного снижения частоты заболеваемости спаечной болезнью брюшной полости (СББП) и количества ассоциированных с ней осложнений до настоящего времени так и не удалось [1, 2].

Большинство исследований последних лет демонстрируют неизменно высокий уровень заболеваемости СББП, который достигает 55% у ранее оперированных пациентов. При этом частота осложнений СББП, а именно спаечной кишечной непроходимости, возросла за последние 10 лет почти в 2 раза и составляет до 40% от числа операций, выполняемых по поводу данного заболевания. У более чем 5% пациентов после лапаротомии по поводу острого хирургического заболевания органов брюшной полости развивается острая спаечная кишечная непроходимость, при этом ее рецидивы наблюдаются у 30% пациентов, а послеоперационная летальность достигает 45% [3, 4].

В специальной литературе подробно описаны подходы к диагностике, лечению и профилактике СББП. Вместе с тем причины данного заболевания и его патогенез освещены недостаточно. До сих пор не ясно, почему однотипные оперативные вмешательства у пациентов, идентичных по исходному состоянию здоровья, вызывают спаечный процесс различной степени выраженности: от отсутствия спаек до «полной облитерации» брюшной полости. До настоящего времени не установлено, посредством каких механизмов само оперативное вмешательство влияет на развитие спаечного процесса, какие факторы являются ключевыми в восстановлении мезотелия, а какие, напротив, провоцируют рост грубоволокнистой соединительной ткани в брюшной полости [5, 6].

По мнению современных исследователей, проблема СББП определяется недостаточным пониманием этиопатогенеза данного заболевания,

Наличие спаек брюшной полости при любой операции увеличивает ее продолжительность, частоту вероятных осложнений (кровотечений, пареза кишечника, инфекционных и других осложнений), повышает травматичность.

нерациональным и несвоевременным использованием диагностических методов, отсутствием единых подходов к оказанию хирургической, в том числе неотложной, помощи [7, 8].

Консервативное лечение СББП в долгосрочной перспективе малоэффективно, а пациенты, зачастую длительно страдающие от болей и ограничения работоспособности, оперируются по экстренным показаниям по причине развившейся острой спаечной кишечной непроходимости. Вместе с тем наличие спаек брюшной полости при любой операции увеличивает ее продолжительность, частоту вероятных осложнений (кровотечений, пареза кишечника, инфекционных и других осложнений), повышает травматичность [9, 10].

Однотипные, четкие и последовательные рекомендации по лечению СББП и спаечной кишечной непроходимости в исследованиях последних лет наводят на ложную мысль о решении всех проблем, кроме диагностики заболевания и создания технологий безопасного разграничения органов брюшной полости. При этом достоверной долговременной проверки проведенных мероприятий не представлено. Придерживаясь общей направленности исследований, ученые увлечены поиском методов диагностики и лечения острой патологии, а хроническое рецидивирующее течение заболевания остается без внимания. За последнее время не отмечено существенных достижений в области лечения СББП, что указывает на сомнительную эффективность практических и научных разработок и рекомендаций [11].

До сих пор нерешенным остается вопрос о значении брюшинных спаек в развитии абдоминального болевого синдрома. Сегодня многие ученые считают, что не наличие сращений как таковых, а лишь эффект деформации кишечной трубки, вызывающий ее обтурацию, имеет значение в возникновении болевого синдрома. Некоторые ученые считают спайки основой механизма развития абдоминального болевого синдрома, а их хирургическое удаление – методом выбора. При этом, например, клинически значимой разницы в локализации и плотности спаек у пациентов с бессимптомным бесплодием и наличием хронической тазовой боли не установлено [12, 13].

В отечественной и зарубежной литературе можно найти многочисленные публикации, посвященные проблеме СББП, предложены сотни методов диагностики, лечения и профилактики, однако до сих пор хирургам не удалось существенно улучшить результаты лечения данного заболевания и его осложнений. Таким образом, СББП остается крайне важной и нерешенной проблемой как для врачей, так и для пациентов. Приведенные положения определяют актуальность научного исследования, направленного на улучшение оказания хирургической помощи пациентам с СББП [14, 15].

Научный интерес исследователей направлен на поиск новых методов профилактики, диагностики и лечения СББП, при этом совершенно упускаются из виду вопросы патогенеза, истинных причин развития заболевания. Некоторые авторы, исходя в основном из личных наблюдений и накопленного опыта, приходят к вполне предсказуемым выводам о бережном отношении к брюшине, необходимости удаления фибрина и борьбы с инфекцией, способствующих развитию спаечного процесса и, как следствие, СББП. Множество точек зрения вносит противоречие

в существующие научные концепции, определяя отсутствие устойчивого базиса для дальнейших научных исследований [16, 17].

Недостатки научно-практического решения проблемы, безусловно, связаны с устаревшими фундаментальными представлениями о причинах спаечного процесса. По мнению некоторых авторов, необходим пересмотр теорий патогенеза заболевания, невзирая на традиционно сложившиеся концепции данной проблемы [17, 18].

В лечении СББП остаются дискуссионными вопросы [8, 15]:

1. Стоит ли планово оперировать пациентов с рецидивирующим абдоминальным болевым синдромом спаечной этиологии и признаками частичной кишечной непроходимости или нужно ограничиться консервативным лечением?
2. Каковы объективные критерии для определения показаний к операции?
3. Как установить непосредственный источник болевого синдрома при диссеминированном спаечном процессе?

До сих пор нет ответа на вопрос, почему одни спайки вызывают болевые ощущения и осложняются непроходимостью, а другие остаются клинически индифферентными. Решение данной проблемы важно для планирования тактики лечения, определения показаний и объема операции, выбора хирургического доступа. Постоянная хроническая боль свидетельствует о натяжении висцеральной и париетальной брюшины, а также и об отсутствии физиологической смещаемости органов. Данные причины умозрительны, однако объективно подтвердить или опровергнуть их достоверность не представляется возможным. С одной стороны, даже полная спаечная облитерация брюшной полости не всегда в последующем приводит к проявлению заболевания. С другой стороны, создание спаечного конгломерата, не препятствующего продвижению кишечного содержимого, в недавнем прошлом являлось одним из методов лечения рецидивирующей спаечной кишечной непроходимости. Примером тому служит операция Нобля, которая сейчас не применяется, однако длительное время позиционировалась как метод выбора лечения этой патологии [9, 18].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить локализацию и распространенность спаек брюшной полости у пациентов со спаечной болезнью брюшной полости и спаечной кишечной непроходимостью, установить характер влияния выявленных особенностей спаечного процесса на клинические проявления заболевания.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках исследования проведен анализ медицинских карт пациентов, находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях учреждения здравоохранения «2-я городская клиническая больница» г. Минска в период с марта 2019 г. по сентябрь 2020 г. В исследовании приняли участие 194 пациента. Все пациенты были разделены на группы по принципу наличия основного заболевания (Contr, Adhesion ileus, Adhesion и Vosp). Все оперативные вмешательства выполнялись под многокомпонентной сбалансированной общей анестезией

и искусственной вентиляцией легких. С целью выявления закономерностей распространения спаечного процесса в брюшной полости использовали перитонеальный индекс адгезии (PAI) [4].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группу Adhesion ileus (n=51) были включены пациенты, оперированные по поводу острой спаечной кишечной непроходимости. В этой группе оперативные вмешательства выполнялись в экстренном порядке. При наличии показаний применялась методика поэтапного лапароскопического адгезиолизиса с программируемыми релaparоскопиями.

В группе Adhesion (n=51) пациентам при наличии болевой формы СББП и безуспешности консервативного лечения выполняли лапароскопический адгезиолизис вне зависимости от длительности заболевания и предшествующих оперативных вмешательств. Наложение пневмоперитонеума осуществлялось открытым способом в правом подреберье. Разделение спаек проводили с помощью ножниц с подключенным монополярным электрокоагулятором, биполярного коагулятора, аппарата LigaSure, ультразвукового скальпеля. Группы были гомогенны по полу – Kruskal – Wallis test: $H(2, N=194) = 0,95, p=0,62$, и возрасту – Kruskal – Wallis test: $H(2, N=194) = 0,98, p=0,61$.

Распределение спаечного процесса в группах выявило следующие закономерности (рис. 1).

Наиболее редкой причиной непроходимости являлся конгломерат петель и выраженный спаечный процесс – по 6 случаев (11,8%), а также тотальный процесс (8 случаев (15,7%)), при этом петли кишечника были

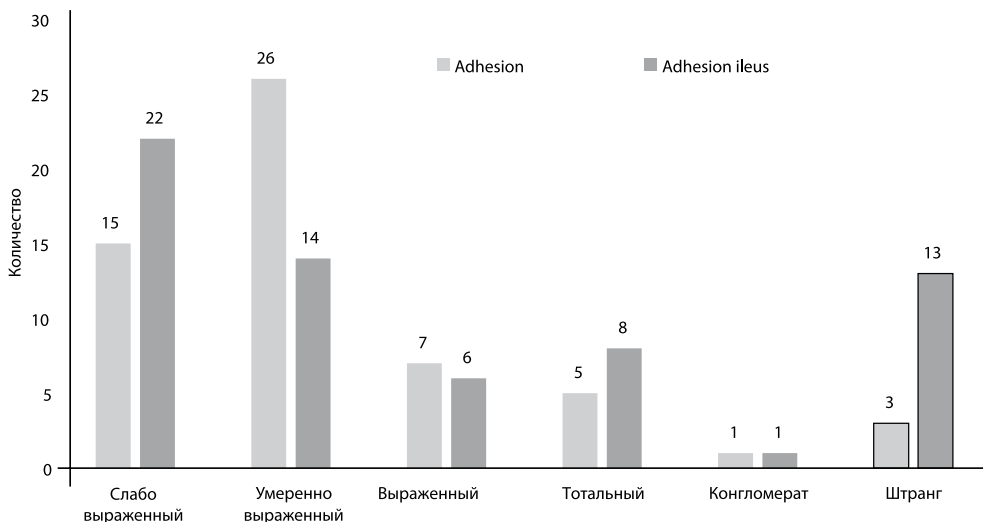


Рис. 1. Выраженность спаечного процесса в группах (штранг – не является отдельной классификационной категорией)

Fig. 1. The severity of the adhesive process in groups (strang – not a separate classification category)

фиксируются и лишены подвижности. Напротив, наиболее часто острая кишечная непроходимость развивалась при слабо (22 случая (43,1%)) и умеренно (14 (27,5%)) выраженном спаечном процессе в брюшной полости. Штранг отдельно не входит в классификацию выраженности спаечного процесса, а попадает в рубрику «слабо выраженный», при этом он являлся причиной непроходимости в 13 случаях (25,5%), вызывая непроходимость посредством деформации кишечной трубки.

Изучение локализации сращений брюшины в группе Adhesion ileus на основании перитонеального индекса адгезии (PAI) выявило следующие закономерности (рис. 2).

В распределении сращений по локализации выявлены следующие закономерности: правый фланг $\Sigma (A, D, G) = 66$, левый фланг $\Sigma (C, H, E) = 68$, центр вертикально $\Sigma (B, I, F) = 73$, верхний этаж $\Sigma (A, B, C) = 43$, центр горизонтально $\Sigma (D, I, H) = 74$, нижний этаж $\Sigma (G, F, E) = 90$. Преобладали сращения малого таза области послеоперационного рубца срединной лапаротомии, что указывает на частоту использования срединной лапаротомии как оперативного доступа, локализацию воспалительного процесса в области малого таза, а также скопления патологического содержимого в этой локализации.

Изучение локализации сращений брюшины в группе Adhesion на основании перитонеального индекса адгезии (PAI) выявило следующие закономерности (рис. 3).

A	B		C	
	15	16	12	
D	18	24	32	H
	33	33	24	
G	F		E	

Рис. 2. Локализация сращений брюшины, абс. (градация цвета: светлее с увеличением количества)

Fig. 2. Localization of peritoneal adhesions, abs. (color gradation: lighter with increasing quantity)

A	B		C
	11	16	18
D	24	32	26
	31	38	25
G	F		E

Рис. 3. Локализация сращений брюшины, абс. (градация цвета: светлее с увеличением количества)

Fig. 3. Localization of adhesions of the peritoneum, abs. (color gradation: lighter with increasing quantity)

Корреляция между наличием спаечного процесса по областям брюшной полости (выделены ячейки с достоверными различиями, $p < 0,05$)Correlation between the presence of adhesive process in the abdominal cavity regions (cells with significant differences were identified, $p < 0,05$)

	A	B	C	D	I	H	G	F	E
A	1,00								
B	0,58	1,00							
C	0,57	0,59	1,00						
D	0,34	0,39	0,56	1,00					
I	0,32	0,49	0,46	0,26	1,00				
H	0,34	0,18	0,15	0,03	0,08	1,00			
G	0,10	0,02	0,07	-0,18	0,11	0,38	1,00		
F	0,02	0,10	-0,01	0,15	0,17	-0,01	0,20	1,00	
E	0,22	0,21	0,17	0,37	0,26	-0,12	0,12	0,57	1,00

В брюшной полости выявлено следующее распределение сращений по локализации: правый фланг Σ (A, D, G) = 66, левый фланг Σ (C, H, E) = 69, центр вертикально Σ (B, I, F) = 86, верхний этаж Σ (A, B, C) = 45, центр горизонтально Σ (D, I, H) = 82, нижний этаж Σ (G, F, E) = 94. Преобладали сращения малого таза в области послеоперационного рубца срединной лапаротомии.

Значимые отличия в преобладании спаечного процесса были выявлены (Wald – Wolfowitz Runs Test) в квадрате A ($p=0,03$) и квадрате D ($p=0,002$).

Корреляция между областями брюшной полости по наличию и преобладанию спаечного процесса в обеих группах обозначена в таблице.

Прямая корреляция средней силы наблюдалась между областями A и B ($r=0,58$), A и C ($r=0,57$), B и C ($r=0,59$), B и I ($r=0,49$), C и D ($r=0,56$), F и I ($r=0,57$), $p < 0,05$. Аналогичная тенденция наблюдалась при анализе корреляционных связей в группах Adhesion и Adhesion ileus по отдельности.

■ ВЫВОДЫ

1. Наиболее редкой причиной острой кишечной непроходимости являлся конгломерат петель и выраженный спаечный процесс, когда петли кишечника фиксированы и лишены подвижности. Наиболее часто непроходимость кишечника развивалась при слабо и умеренно выраженном спаечном процессе в брюшной полости.
2. Фиброзно-адгезивный процесс при спаечной болезни брюшной полости локализовался преимущественно в нижнем этаже брюшной полости и в области послеоперационного рубца срединной лапаротомии, что связано с особенностями скопления патологического экссудата при воспалительных заболеваниях брюшной полости.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kalinterakis G. (2019) The evolution and impact of the "damage control orthopedics" paradigm in combat surgery: a review. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, no 29 (3), pp. 501–508. doi: 10.1007/s00590-018-2320-x.
2. Wiggins T. (2019) Benefits of laparoscopy in selected cases of small bowel obstruction. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, no 4(4), pp. 257–259. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30036-6.
3. Hajibandeh S. (2017) Operative versus non-operative management of adhesive small bowel obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*, no 45, pp. 58–66. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.07.073.
4. Ayushinova N.I. (2017) Shkala ocenki vyrazhennosti spaechnogo processa bryushnoj polosti [The scale for assessing the severity of the adhesions of the abdominal cavity]. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*, vol. 2, no 6 (118), pp. 96–99.
5. Kang W.S. (2018) Early postoperative small bowel obstruction after laparotomy for trauma: incidence and risk factors. *Ann Surg Treat Res*, no 94(2), pp. 94–101. doi: 10.4174/ast.2018.94.2.94.
6. Smolarek S. (2016) Small-Bowel Obstruction Secondary to Adhesions After Open or Laparoscopic Colorectal Surgery. *JSLs*, no 20(4), pp. e2016.00073. doi: 10.4293/JSLs.2016.00073.
7. Fuse S. (2020) Design, synthesis, and evaluation of indeno[2,1-c]pyrazolones for use as inhibitors against hypoxia-inducible factor (HIF)-1 transcriptional activity. *Bioorg Med Chem*, no 28(1), p. 115207. doi: 10.1016/j.bmc.2019.115207.
8. Malashenko N.M. (2018) Correlation analysis of the degree of development of adhesive disease and the volume of previous surgery. In the collection: Actual problems of experimental and clinical medicine. Materials of the 76th International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students, p. 145. (in Russian).
9. Ha G.W. (2016) Adhesive small bowel obstruction after laparoscopic and open colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Am J Surg*, no 212 (3), pp. 527–36. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.02.019.
10. Beburishvili A.G. (2006) *Asymptomatic adhesions of the abdominal cavity: surgical tactics in laparoscopic operations*. Endoscopic surgery: scientific and practical journal. Russian Association of Endoscopic Surgery. M.: Media Sphere, vol. 4, no 4, pp. 10–14. (in Russian)
11. Aslanov A.D. (2017) Relaparotomy: indications, tactics, results. *Moscow surgical journal*, no 5 (57), pp. 5–8.
12. Strik C. (2018) Quality of life, functional status and adhesiolysis during elective abdominal surgery. *Am J Surg*, no 215(1), pp. 104–112. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.08.001.
13. UsluYuvaci H. (2020) Does applied ultrasound prior to laparoscopy predict the existence of intra-abdominal adhesions? *Turk J Med Sci*, no 50 (2), pp. 304–311. doi: 10.3906/sag-1910-61.
14. Samaan J.S. (2019) Efficacy of Laparoscopy in Diagnosis and Treatment of Chronic Abdominal Pain of Unknown Origin. *Am Surg*, no 85 (10), pp. 1104–1107.
15. Sebastian-Valverde E. (2019) The role of the laparoscopic approach in the surgical management of acute adhesive small bowel obstruction. *BMC Surg*, no 19(1), p. 40. doi: 10.1186/s12893-019-0504-x.
16. Chang L. (2018) Clinical and radiological diagnosis of gallstone ileus: a mini review. *Emerg Radiol*, no 25(2), pp.189–196. doi: 10.1007/s10140-017-1568-5.
17. Krielen P. (2020) Adhesion-related readmissions after open and laparoscopic surgery: a retrospective cohort study (SCAR update). *Lancet*, no 395 (10217), pp. 33–41. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32636-4.
18. DiBuono G. (2020) Small bowel obstruction after caesarean section: Laparoscopic management. *Int J Surg Case Rep*, no 77, pp. 96–100. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.09.059.

Подана/Submitted: 13.09.2021

Принята/Accepted: 08.12.2021

Контакты/Contacts: mdkluiko@gmail.com

Федянин С.Д., Косинец В.А., Коваленко А.А., Самсонова И.В., Галецкая А.А., Яроцкая Н.Н., Клопова В.А.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

Fedzianin S., Kosinets V., Kovalenko A., Samsonova I., Galetskaia A., Yarotskaya N., Klopova V.
Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Влияние аутологичных аспиратов красного костного мозга на раневой процесс

The Influence of Autological Red Bone Marrow Aspirates
on the Wound Healing Process

Резюме

Цель. Исследовать влияние аутологичных аспиратов красного костного мозга на раневой процесс.

Материалы и методы. Выполнено рандомизированное исследование по изучению влияния аутомиелоаспиратов на раневой процесс у 72 пациентов с хирургическими инфекциями кожи и мягких тканей. Пациенты были разделены на основную и контрольную группы. В основной группе для стимуляции раневого заживления применялись аутологичные аспираты красного костного мозга. Стимуляция выполнялась при наличии признаков хронизации раневого процесса.

Планиметрию производили с помощью метода А.Н. Лызикова и соавторов (2008) и программного обеспечения Adobe Photoshop (Adobe Systems, США). Для оценки клеточной картины приготовление цитологических отпечатков выполняли с применением метода М.П. Покровской и М.С. Макарова (1942). Скорость раневого заживления рассчитывали по формуле Л.Н. Поповой. Кислотность раневого отделяемого определяли с помощью стерильной универсальной индикаторной бумаги. Иммуногистохимическое окрашивание гистологического материала выполнялось с использованием моноклональных антител anti-Collagen Type 1 и Bond™ Ki67. Для морфометрической оценки экспрессии маркера в образцах применяли программное обеспечение ImageJ 1.45s.

Результаты. Скорость заживления ран в основной группе составила 6 [5; 35]% в день, а в контрольной группе – 3 [3; 28]% в день и в 2 раза была достоверно выше при применении аутологичных аспиратов красного костного мозга ($p < 0,001$).

Сроки подготовки ран к пластическому закрытию в основной группе составили 5 [3; 7] дней, а в контрольной – 12 [9; 15] дней ($p < 0,001$).

Выявлено достоверное увеличение интенсивности экспрессии маркеров COL1 и Ki67 при применении аутомиелоаспиратов.

Выводы. Аутологичные аспираты красного костного мозга являются мощными стимуляторами раневого заживления.

Ключевые слова: хирургическая инфекция, гнойная рана, аутомиелоаспират, COL1, Ki67.

Abstract

Purpose. To study the effect of autologous red bone marrow aspirates on the wound healing process.

Materials and methods. A randomized study was carried out to study the effect of automyeloaspirates on the wound healing process in 72 patients with surgical infections of the skin and soft tissues. Patients were divided into main and control groups. In the main group autologous red bone marrow aspirates were used to stimulate wound healing. Stimulation was performed in case of chronic wound healing signs.

For planimetry the method of A.N. Lyzikov et al. (2008) and Adobe Photoshop software (Adobe Systems, USA) was used. To estimate the cellular pattern the cytological specimens were prepared with the M.P. Pokrovskaya and M.S. Makarov method (1942). The rate of wound healing was calculated using the formula of L.N. Popova. To determine the acidity of the wound discharge sterile the universal indicator paper was used. Immunohistochemical staining of histological material was performed using anti-Collagen Type 1 and Bond™ Ki67 monoclonal antibodies. For morphometric assessment of the samples markers expression the ImageJ 1.45s software was applied.

Results. The rate of wound healing in the main group was 6 [5; 35]% per day, and in the control group – 3 [3; 28]% per day and 2 times was significantly higher comparing with autologous red bone marrow aspirates ($p < 0,001$).

The duration of the wounds preparation for surgical plastic in the main group was 5 [3; 7] days, and in the control – 12 [9; 15] ($p < 0,001$).

A significant increase in the COL1 and Ki67 markers expression intensity was revealed in case of automyeloaspirates the use.

Conclusions. Thus, autologous bone marrow aspirates are potent stimulators of wound healing.

Keywords: surgical infection, purulent wound, automyeloaspirate, COL1, Ki67.

■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс в клинической медицине, проблема лечения хирургических инфекций кожи и мягких тканей (ХИКМТ) остается весьма злободневной и требует существенных затрат финансовых ресурсов. Это определяется значительным числом гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей и послеоперационных гнойных осложнений. Удельный вес пациентов данной категории составляет порядка 40% лиц хирургического профиля [1, 2].

Перспективы в улучшении результатов лечения пациентов с ХИКМТ различной этиологии открыло внедрение в клиническую практику новых методов лечения (применение воздушных плазменных потоков, фотодинамической терапии, гидрохирургической обработки, тромбоцитарного концентрата). Однако и этот большой арсенал методов и средств не всегда приносит желаемый результат [1–3].

В последние десятилетия клеточные технологии начинают все более широко использоваться в лечении ХИКМТ. В Республике Беларусь разработан и внедрен в практику метод лечения трофических язв с использованием аутологичных мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани, который характеризуется высокой эффективностью [4]. Однако стоимость данных методов достаточно велика, они могут использоваться

только в высокоспециализированных центрах и невыполнимы на уровне базового звена системы здравоохранения.

Поэтому альтернативой могут стать низкозатратные и доступные для базового звена системы здравоохранения методы стимуляции раневого заживления аутологичными аспиратами красного костного мозга [5–7].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовать влияние аутологичных аспиратов красного костного мозга на раневой процесс.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено при поддержке гранта Президента Республики Беларусь в рамках задания 4.3.19 «Разработать метод стимуляции раневого заживления» Государственной программы научных исследований «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.3 «Инновационные технологии клинической медицины» (№ государственной регистрации 20200229 от 24 февраля 2020 г.) на базе учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница».

Проведено проспективное простое контролируемое рандомизированное клиническое исследование течения 2-й фазы раневого процесса у 72 пациентов с гнойными ранами различного происхождения и локализации в период с 2017 по 2021 г. Рандомизацию осуществляли методом игральные кости. При выпадении четного значения пациента относили к основной группе, нечетного – к контрольной.

Критериями включения в исследование были: возраст от 18 до 80 лет обоих полов, раны с признаками хронизации раневого процесса 2–4-го уровня поражений по классификации Ahrenholz D.H., компенсация соматической патологии, наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании. Критериями хронизации раневого процесса являлись: отсутствие динамики раневого процесса, выражающееся в замедлении формирования и созревания грануляционной ткани, воспалительно-регенераторный или регенераторно-воспалительный тип цитогрaмм в мазках-отпечатках из ран, pH раневого отделяемого, равное 8.

Для стимуляции раневого заживления применялись аутологичные аспираты красного костного мозга. Под общей анестезией в месте прикрепления 3–4-го ребра по передней срединной линии иглой И.А. Кассирского выполнялся стерноцентез и аспирировался красный костный мозг. Ложкой Фолькмана производилось снятие налетов фибрина с раневой поверхности. Красный костный мозг вводился в края раневого дефекта путем инъекций и наносился на раневую поверхность, после чего накладывалась асептическая повязка. Выполнение процедуры производилось однократно.

Критериями исключения пациентов из исследования являлись: возраст меньше 18 лет, раны 1-го уровня поражения по классификации Ahrenholz D.H., наличие инфекции костей и суставов, ожоговые раны, беременность, тяжелая сопутствующая патология (застойная сердечная недостаточность, почечно-печеночная недостаточность,

онкологические заболевания в анамнезе до 5 лет после радикального лечения, системные заболевания соединительной ткани, инфаркт миокарда, пневмония, сепсис, кровотечение, декомпенсированный сахарный диабет, кахексия, психические нарушения). Также исключались пациенты, злоупотребляющие алкоголем, с лекарственной или наркотической зависимостью.

Таким образом, основную группу составили 37 пациентов (20 женщин (54,05%) и 17 мужчин (45,95%)), у которых применялся разработанный метод. Средний возраст в выборке составил $63,76 \pm 2,6$ года, площадь ран – $88,67 \pm 8,04$ см². Средний объем вводимого аутомиелоасpirата составил $34,46 \pm 3,23$ мл. Сахарным диабетом страдали 17 (45,95%) пациентов, облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей – 7 (18,92%).

Контрольную группу составили 35 пациентов (18 женщин (51,43%) и 17 мужчин (48,57%)), у которых применялось традиционное комплексное лечение. Средний возраст в выборке составил $64,9 \pm 2,5$ года, площадь ран – $85,68 \pm 10,07$ см². Сахарным диабетом страдали 18 (51,43%) пациентов, облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей – 5 (14,29%).

И в контрольной, и в основной группах гнойные раны возникли после хирургической обработки острых гнойно-воспалительных процессов мягких тканей, после травм, вследствие инфекции области хирургического вмешательства.

Основную часть обследованных пациентов составили лица с гнойными ранами после хирургической обработки острых гнойно-воспалительных процессов мягких тканей (гнойников): 36 человек (50%), в основной группе – 13 пациентов (18,06%), в контрольной – 23 (31,94%).

У 19 (26,39%) пациентов диагностирована инфекция области хирургического вмешательства: 12 пациентов в основной группе (16,67%) и 7 (9,72%) в контрольной. В подавляющем большинстве случаев инфекция развилась после ампутаций сегментов нижних конечностей: 11 случаев (15,28%) в основной группе (7 (9,72%) – после ампутации бедра; 1 (1,39%) – после ампутации голени; 3 (4,17%) – после ампутации пальцев стопы) и 7 случаев (9,72%) в контрольной группе (после ампутации бедра – 3 (4,17%), после ампутации голени – 4 (5,56%)). По глубине распространения все инфекции области хирургического вмешательства были глубокие с вовлечением фасций и мышц.

Раны травматического генеза встречались после бытовой травмы в 17 (23,61%) случаях – 12 (16,67%) в основной группе, 5 (6,94%) – в контрольной.

На фоне сахарного диабета раневой процесс на нижних конечностях протекал у 15 (40,5%) пациентов в основной группе и у 9 (25,71%) пациентов контрольной группы. У всех пациентов выявлена ХАН 3–4-й стадии по классификации Покровского – Фонтейна.

У 7 (18,92%) пациентов основной группы и у 5 (14,29%) контрольной с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей выявлена ХАН 3–4-й стадии по классификации Покровского – Фонтейна.

Основная и контрольная группы статистически значимо не отличались по полу, возрасту, наличию сопутствующих заболеваний, размерам раневых дефектов ($p > 0,05$).

Всем пациентам при поступлении и в процессе лечения проводилось общепринятое клиническое обследование, включающее детальное изучение локального статуса (локализация патологического очага, сроки с момента возникновения и длительность течения гнойно-некротического процесса, оперативные вмешательства в анамнезе); выполнялись также общий и биохимический анализы крови, мочи, анализ крови на группу и резус, коагулограмма, ЭКГ.

Планиметрию проводили по методу А.Н. Лызикова и соавт. [8] и с использованием программного обеспечения Adobe Photoshop (Adobe Systems, США).

Скорость раневого заживления рассчитывали по формуле Л.Н. Поповой. Для оценки клеточной картины приготовление цитологических отпечатков выполняли с применением метода М.П. Покровской и М.С. Макарова [9].

Кислотность раневого отделяемого определяли с помощью стерильной универсальной индикаторной бумаги (ООО «Экротим», Российская Федерация).

Иммуногистохимическое окрашивание выполняли в автоматическом режиме с использованием моноклональных антител anti-Collagen Type 1 (FNab01836, China), Bond™ Ki67 (MM1) (PA0118, UK) с помощью иммуногистостейнера Leica BOND-MAX. Морфометрическую оценку экспрессии маркера осуществляли при 200-кратном увеличении в 10 случайно выбранных полях зрения на бинокулярном микроскопе Leica DM 2000 с цифровой камерой и лицензионной программой Leica Application Suite, version 3.6.0. и с использованием программы ImageJ 1.45s. Результаты экспрессии маркеров выражали в пикселях.

Статистическую обработку полученных данных производили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 и Microsoft Office Excel 2016. Оценка статистической значимости показателей и различий рассматриваемых выборок производилась при уровне значимости не ниже $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Скорость заживления ран в основной группе составила 6 [5; 35]% в день, а в контрольной группе – 3 [3; 28]% в день и в 2 раза была достоверно выше при применении аутологических аспиратов красного костного мозга ($p < 0,001$).

У пациентов основной группы до введения аутологических аспиратов красного костного мозга в мазках-отпечатках из ран преобладал воспалительно-регенераторный тип цитограммы – 34 (91,89%). Регенераторно-воспалительный тип выявлен в 3 (8,11%) случаях. В контрольной группе в начале 2-й фазы раневого процесса преобладал воспалительно-регенераторный тип цитограммы – 31 (88,57%). Регенераторно-воспалительный тип выявлен в 4 (11,43%) случаях.

При введении аутологических аспиратов красного костного мозга стимулирующий эффект выражался цитологически полным переходом к регенераторному типу цитограммы. Так, на момент выполнения планшечного закрытия у 37 (100 %) пациентов основной группы выявлен регенераторный тип цитограммы, в то время как в контрольной группе

у 30 (85,71%) пациентов выявлен регенераторный тип цитограммы, у 5 (14,29%) – регенераторно-воспалительный тип.

Сроки подготовки ран к пластическому закрытию в основной группе составили 5 [3; 7] дней, а в контрольной – 12 [9; 15] ($p < 0,001$).

Установлено, что для ран с признаками хронизации раневого процесса рН раневого отделяемого находилось в пределах 8.

При применении аутологичных аспиратов красного костного мозга отмечалось увеличение интенсивности экспрессии маркера COL1 с 5,6 [3,14; 10,42] (на момент введения аспирата) до 10,96 [5,1; 14,1] (на момент выполнения пластического закрытия) ($p < 0,0001$). В то же время в группе контроля на момент выполнения пластического закрытия интенсивность экспрессии достоверно не отличалась ($p > 0,05$).

Коллагенизация раны (синтез коллагена) является важнейшим механизмом раневого заживления. Коллаген заполняет тканевой дефект, взаимодействует с различными рецепторами клеток и белками внеклеточного матрикса, регулируя миграцию клеток, адгезию, пролиферацию. Коллаген 1-го типа ускоряет образование межклеточного матрикса с помощью дермальных фибробластов, активирует ангиогенез [10, 11]. Экспрессия маркера COL1 в ранах до и после введения аутомиелоаспиратов представлена на рис. 1, 2.

При применении аутологичных аспиратов красного костного мозга отмечалось увеличение интенсивности экспрессии маркера Ki67 только у женщин с 0,85 [0,52; 1,53] (на момент введения аспирата) до 1,44 [0,71; 3,7] (на момент выполнения пластического закрытия) ($p = 0,0005$). В то же время в группе контроля на момент выполнения пластического закрытия интенсивность экспрессии составляла 0,95 [0,69; 1,41] и была достоверно ниже ($p = 0,04$).

Антиген Ki67 представляет собой ядерный белок, который экспрессируется во всех активных частях клеточного цикла, но отсутствует в покоящихся клетках. Известно, что экспрессия Ki67 прямо коррелирует

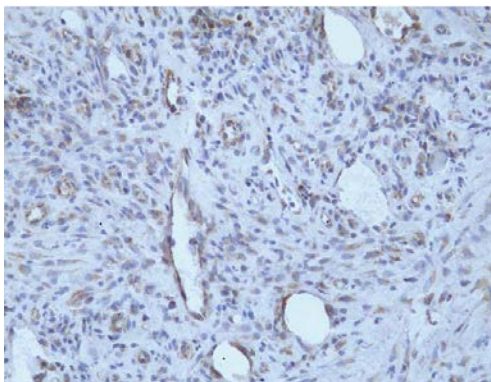


Рис. 1. Экспрессия маркера COL1 в ранах до введения аутомиелоаспиратов. Окраска – Anti-Collagen Type 1 antibody. Ув. $\times 200$

Fig. 1. Expression of the COL1 marker in wounds before the injection of automyeloaspirates. Coloration – Anti-Collagen Type 1 antibody. Inc. $\times 200$

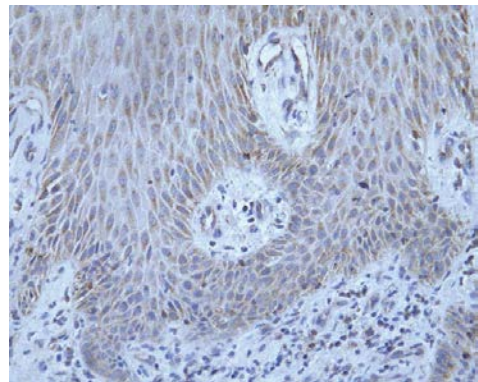


Рис. 2. Экспрессия маркера COL1 в ранах после введения аутомиелоаспиратов. Окраска – Anti-Collagen Type 1 antibody. Ув. $\times 200$

Fig. 2. Expression of the COL1 marker in wounds after the injection of automyeloaspirates. Coloration – Anti-Collagen Type 1 antibody. Inc. $\times 200$

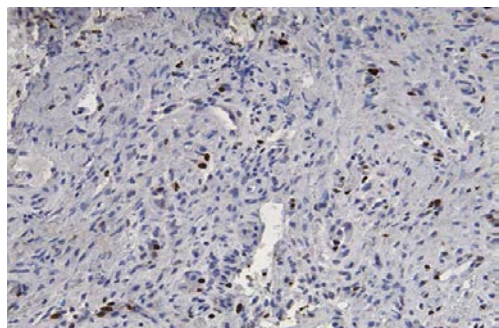


Рис. 3. Экспрессия маркера Ki67 в ранах до введения аутомиелоаспиратов. Окраска – Anti-Ki67 antibody. Ув. ×200

Fig. 3. Expression of the Ki67 marker in wounds before the injection of automyeloaspirates. Coloration – Anti-Ki67 antibody. Inc. ×200

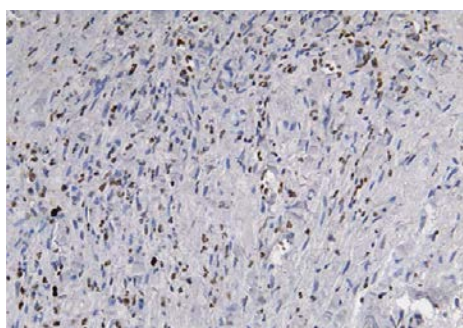


Рис. 4. Экспрессия маркера Ki67 в ранах после введения аутомиелоаспиратов. Окраска – Anti-Ki67 antibody. Ув. ×200

Fig. 4. Expression of the Ki67 marker in wounds after the injection of automyeloaspirates. Coloration – Anti-Ki67 antibody. Inc. ×200

с интенсивностью репаративных процессов в ранах и обратно – с уровнем бактериальной обсемененности [12, 13]. Экспрессия маркера Ki67 у женщин в ранах до и после введения аутомиелоаспиратов представлена на рис. 3, 4.

В основной группе у 35 (94,59%) пациентов после пластического закрытия раны заживали без осложнений, в то время как в контрольной группе – у 27 (77,14%) пациентов ($p < 0,05$). У 8 пациентов контрольной группы (22,86%) и у 2 (5,41%) пациентов основной отмечалось осложненное течение послеоперационного периода после пластического закрытия и понадобилось дополнительное лечение до полного заживления ран.

■ Выводы

1. Применение аутологических аспиратов красного костного мозга для стимуляции раневого заживления позволяет достоверно повысить скорость заживления раневых дефектов в 2 раза, сократить сроки подготовки ран к пластическому закрытию на 7 дней и увеличить эффективность выполнения пластического закрытия на 17,45%.
2. Аутологичные аспираты красного костного мозга увеличивают интенсивность экспрессии маркеров COL1, Ki67 у женщин, что характеризует стимуляцию регенераторных процессов в ранах.

Вклад авторов: Федянин С.Д. – концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста; Косинец В.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Коваленко А.А. – концепция и дизайн исследования; Самсонова И.В., Галецкая А.А., Яроцкая Н.Н., Клопова В.А. – выполнение комплекса иммуногистохимических исследований.

Authors' contribution: Fedzianin S. – research concept and design, editing, material collection, processing, text writing; Kosinets V. – research concept and design, editing; Kovalenko A. – research concept and design;

Samsonova I., Galetskaya A., Yarotskaya N., Klopova V. – performing a complex of immunohistochemical studies.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gelfand B. et al. (2015) *Hirurgicheskie infekcii kozhi i myagkih tkanej: rossijskie nacional'nye rekomendacii* [Surgical infections of the skin and soft tissues: Russian national recommendations]. Moscow: MAI Publishing House. (in Russian)
2. Eryuhin I., Gel'fand B., Shlyapnikov S. (2003) *Hirurgicheskie infektsii* [Surgical infections]. SPb.: Piter. (in Russian)
3. Gelfand B. (2017) *Sepsis: klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya koncepciya i lechenie* [Sepsis: classification, clinical diagnostic concept and treatment]. Moscow: Medical Information Agency. (in Russian)
4. Tret'yak S. et al. (2011) *Metod lecheniya s ispol'zovaniem autologichnyh mezenhimal'nyh stvolovyh kletok iz zhirovoj tkani u pacientov s troficheskimi yavzhami – instrukciya po primeneniyu* [Method of treatment using autologous mesenchymal stem cells from adipose tissue in patients with trophic ulcers – instructions for use], no 093-0911, Minsk. (in Russian)
5. Badiavas E.V., Falanga V. (2003) Treatment of chronic wounds with bone marrow-derived cells. *Arch. Dermatol.*, vol. 139, no 4, pp. 510–516.
6. Chittoria R.K., Nandhagopal V., Mohapatra D.P. (2016) Autologous bone marrow aspirate therapy in wound healing. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*, vol. 5, no 3, pp. 102–105.
7. Gupta G.J. Karki K., Jain P., Saxena A.K. (2017) Autologous bone marrow aspirate therapy for skin tissue engineering and tissue regeneration. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*, vol. 6, no 4, pp. 135–142.
8. Lyzikov A., Nadyrov E., Bereshchenko V. (2008) *Sposob opredeleniya ploshchadi ranevoj poverhnosti – instrukciya po primeneniyu* [Method for determining the area of the wound surface – instructions for use], no 065-0907, Gomel. (in Russian)
9. Kuzin M., Kostyuchenok B. (1990) *Rani i ranevaya infektsiya* [Wounds and wound infection]. Moscow: Medicine. (in Russian)
10. Parenteau-Bareil R., Gauvin R., Cliche S., Gariépy C., Germain L., Berthod F. (2011) Comparative study of bovine, porcine and avian collagens for the production of a tissue engineered dermis. *Acta Biomater.*, vol. 7, no 10, pp. 3757–3765.
11. Neve A., Cantatore F.P., Maruotti N., Corrado A., Ribatti D. (2014) Extracellular matrix modulates angiogenesis in physiological and pathological conditions. *BioMed Res. Int.*, vol. 2014, art. no 756078.
12. Veligockij A., Savickij R., Leonov A. (2018) *Izmenenie proliferativnoj aktivnosti tkanej rany pri vozdejstvii nizko dozirovannogo vakuuma* [Changes in the proliferative activity of wound tissues when exposed to a low-dose vacuum]. *Suchasni medichni tekhnologii*, no 4, pp. 51–54.
13. Sato T., Abe T., Ichioka S. (2018) Factors impairing cell proliferation in the granulation tissue of pressure ulcers: Impact of bacterial burden. *Wound Repair Regen.*, vol. 26, no 3, pp. 284–292.

Подана/Submitted: 23.09.2021

Принята/Accepted: 08.12.2021

Контакты/Contacts: fedyanin-1977@mail.ru

Иманова С.С.¹, Зейналов Б.М.¹, Акйол Дж.²

¹ Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

² Университет Анкары, Анкара, Турция

Imanova S.¹, Zeynalov B.¹, Akyol J.²

¹ Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

² Ankara University, Ankara, Turkey

Хирургия пролапса тазовых органов

Prolapse of Pelvic Organs Surgery

Резюме

Цель. Сравнительное изучение эффективности открытой и лапароскопической вентральной сетчатой сакрокольпоректопексии и сакроректопексии (у мужчин) при выпадении органов таза.

Материалы и методы. В Учебно-хирургической клинике Азмедуниверситета (2012–2021 гг.) и на медицинском факультете Университета Анкары (Турецкая Республика) (2016–2020 гг.) было проведено хирургическое лечение выпадения органов таза, в том числе прямой кишки (ПК) и матки, абдоминальными доступами 46 пациентам, среди которых 21 пациенту была произведена лапароскопическая вентральная сетчатая сакрокольпоректопексия (ЛВСКРП) (15 женщин) и сакроректопексия (ЛВСРП) у 6 мужчин. Открытые аналогичные операции были проведены 25 пациентам (18 женщин, 7 мужчин). Средний возраст пациентов в лапароскопической группе составлял $49,0 \pm 2,3$ года (от 31 года до 65 лет), в открытой – $52,5 \pm 2,7$ (от 33 до 65 лет).

Результаты. В основном рецидивы выпадения матки (1) и влагалища (1) после лапаротомной операции встречались у женщин в постменопаузе. Этим пациентам была выполнена соответственно вагинальная гистерэктомия и экстирпация культи шейки матки с открытой сакровагинопексией и кольполеваторопластикой с хорошими отдаленными результатами. Рецидивы после ЛВСР не развивались. Летальных исходов не было.

Выводы. Результаты исследования показали, что при пролапсе более одного органа таза у пожилых пациенток возможно одномоментное выполнение фиксации матки или культи влагалища и ПК лапароскопическим и лапаротомным доступами с последующим выполнением леваторопластики или кольполеваторопластики и ректопексии. Оценка отдаленных результатов хирургического лечения в течение 6–12 мес. не выявила высокой частоты рецидивов пролапса и хирургических осложнений, требующих повторных операций.

Ключевые слова: несостоятельность тазового дна, пролапс органов таза, фекальная инконтиненция, уринарная инконтиненция, кольпоректопексия.

Abstract

Purpose. Comparative study of the effectiveness of open and laparoscopic ventral sacrocolporectopexy and sacrorectopexy (in men) in the fall of pure organs.

Materials and methods. In the Teaching and Surgical Clinic of Azerbaijan Medical University (2012–2021) and the Medical Faculty of the University of Ankara (Turkish Republic) (2016–2020) surgical treatment of pelvic organ failure was performed, including rectum and uterus with abdominal access in 46 patients, among the last 21 patients (15 women) was performed laparoscopic ventral

sacrocolporectopexy (sacrorectopexy). Open analog surgeries were performed on 25 patients (18 women, 7 men). The mean age of patients in the laparoscopic group was 49.0 ± 2.3 (from 31 to 65), in the open – 52.5 ± 2.7 (from 33 to 65).

Results. In the main relapses of ejaculation of the uterus (1) and vagina (1) after laparotomy surgery were encountered in postmenopausal women. These patients were performed accordingly, vaginal hysterectomy and extirpation of the cervix cultures with open sacrovaginopexia and colpolevatoroplasty with good long-term results. Recurrences after the laparoscopic ventral sacrocolporectopexy did not develop. There were no lethal outbreaks.

Conclusions. The results of the study showed that in the case of prolapse of more than one organ in elderly patients, it is possible to perform instant fixation of the uterus or cult of the vagina and PC with laparoscopic and laparotomy procedures with follow-up. Evaluation of the results of surgical treatment in the course of 6–12 months did not reveal a high frequency of recurrences of prolapse and surgical complications requiring repeated operations.

Keywords: pelvic floor insufficiency, pelvic organ prolapse, fecal incontinence, urinary incontinence, colporectopexy.

■ ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия проблема пролапса тазовых органов (ПТО) приобретает чрезмерно высокую актуальность ввиду большой распространенности его у женщин как репродуктивного, так и пре- и постменопаузального возраста. Пролапсом генитальных органов и прямой кишки (ПК) страдают от 20 до 50% женщин [1]. По данным J. Awwad et al., ПТО выявляется у 20,4% женщин в возрасте 20–29 лет, у 50,3% – в возрасте 30–39 лет, у 77,2% – в возрасте 40–49 лет [1]. При этом следует отметить, что начальные формы ПТО проявляются в репродуктивном возрасте: у 19% пациентов до 30 лет, у 65% пациентов – между 30 и 45 годами, и лишь у 17% – после 50 лет, и по мере прогрессирования заболевания появляются и усугубляются функциональные нарушения [2]. В частности, в России данная проблема охватывает до 30% женщин, в Бразилии – 27%, в Дании – до 43%, в США – до 23,7%, в Китае – до 40%, в Эфиопии – 21% [2–8]. По прогнозам Lindsay M.K., частота ПТО в США с 2010 по 2030 г. возрастет на 35% и к 2030 г. достигнет среди женщин после 65 лет более 4 миллионов. Ежегодно в этой стране расходуется 1 миллиард долларов на лечение таких пациентов, а в Швеции на заболевания тазового дна каждый год затрачивается до 2% из общего бюджета здравоохранения страны [9].

ПТО приводит к нарастающим экономическим проблемам и значительно ухудшает качество жизни, поскольку вызывает такие осложнения, как фекальная и уринарная инконтиненции, запоры, отрицательно влияет на сексуальное здоровье, снижает трудоспособность, становится причиной функциональных расстройств со стороны половой и мочевыделительной систем, желудочно-кишечного тракта и т. д. [10–12].

На сегодняшний день существует более 500 оперативных методик при ПТО 3–4-й степени, что требует поиска наиболее этиопатогенетически обоснованного подхода и хирургической тактики с восстановлением поврежденных анатомических структур и укреплении или замещением расслабленных соединительнотканых (мышечно-связочных)

элементов биологическим или синтетическим материалами с целью более надежной поддержки выпавших (опущенных) органов и предотвращения рецидивов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительное изучение эффективности открытой и лапароскопической вентральной сетчатой сакрокольпоректопексии и сакроректопексии (у мужчин) при выпадении органов таза.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Учебно-хирургической клинике Азмедуниверситета (2012–2021 гг.) и Университета Гази г. Анкары (Турецкая Республика) в 2016–2020 гг. было проведено хирургическое лечение выпадения органов таза, в том числе ПК и матки, 112 пациентам обоего пола перинеальными и абдоминальными доступами. Абдоминальные операции выполнены 46 пациентам, среди последних 21 пациенту была произведена лапароскопическая вентральная сетчатая сакрокольпоректопексия (ЛВСКРП) (15 женщин) и сакроректопексия (ЛВСРП) у 6 мужчин (лапароскопическая группа (ЛГ)). Открытые аналогичные операции были проведены 25 пациентам (18 женщин, 7 мужчин) – открытая группа (ОГ). Средний возраст пациентов в лапароскопической группе составлял $49,0 \pm 2,3$ года (от 31 года до 65 лет), в открытой – $52,5 \pm 2,7$ (от 33 до 65 лет). Все женщины по возрасту были разделены на 3 группы: репродуктивного периода – от 31 года до 45 лет (3 пациентки), пременопаузального – от 46 до 55 лет (19), постменопаузального – старше 56 лет (10) (табл. 1).

Всем пациентам до операции, через 3, 6 и 12 месяцев после операции проводилось комплексное клинично-лабораторно-инструментальное обследование – от оценки жалоб, сбора анамнеза до проктологических и гинекологических исследований. Исследования, направленные на определение выраженности и степени тяжести пролапса по системе POP-Q, включали осмотр, пальцевое трансвагинальное и трансректальное исследования, эндоскопические (аноскопия, ректоскопия, колоноскопия, вагиноскопия, кольпоскопия, гистероскопия), лучевые (УЗИ органов малого таза, интравагинальное и эндоректальное УЗИ, рентгенологическая дефекография, КТ и/или МРТ тазового дна) и функциональные (контактная сфинктерометрия, анальная манометрия) методы исследования. Диагностика слабости связочного аппарата матки и ПК осуществлялась с помощью МРТ и Rh-дефекографии. При этом в сагиттальной проекции определялся уровень расположения маточно-шеечной зоны в покое и его подвижность при натуживании по отношению к лонно-копчиковой линии, также показатели аноректального угла во время и после дефекации при рентгенологической дефекографии. II степень пролапса по системе POP-Q обнаружена у 6, III – у 13, IV – 2 пациентов в лапароскопической, соответственно 7, 15 и 3 – в открытой группе. Хорошими считали результаты при достижении 0 и I стадии, которые отмечены у всех пациентов после операции.

При обследовании пациентов обнаружено опущение передней и задней стенки влагалища без уродинамических нарушений у 4 (26,7%) в ЛГ, 6 (33,3%) – в ОГ, опущение задней стенки с частичным и полным – с инконтиненцией ПК с инконтиненцией соответственно у 4 (19,0%) и 4

Таблица 1

Основные демографические, физические и преоперативные показатели

Table 1

The main demographic, physical and preoperative indicators

Показатели	Абс.	Р
Пол	15 ж. / 6 м. (ЛГ) 18 ж. / 7 м. (ОГ)	
Средний возраст	49,0±2,3 (31–65) 52,5±2,7 (33–65)	
ИМТ	28,9±1,3 кг/м ² (22,5–37,8) / 29,1±1,2 кг/м ² (22,9–36,4). У мужчин 27,1±1,8 кг/м ² (19,5–32,3) / 25,5±1,1 кг/м ² (20,8–34,1)	
Количество родов	2,4±0,7/2,7±0,6	
Менопауза	12/14	<0,05
Ранее перенесенные операции по поводу выпадений органов таза, в том числе ПК	1/2	
Состояние по шкале ASA ASA I ASA II ASA III ASA IV	4/4 11/15 5/7 1/0	
Преоперативные средние показатели по шкале инконтиненции Wexner	14,1 (10–21) / 14,2 (10–20)	<0,05
Преоперативные средние показатели по шкале констипации Wexner	18,9 (14–26) / 18,85 (14–26)	<0,05
Сопутствующая патология: - ХИБС с и без артериальной гипертензии - сахарный диабет - ХОБЛ - хроническая венозная недостаточность - хроническая болезнь печени - хроническая болезнь почек - аденома предстательной железы	11/12 (52,4%/48,0%) 9/7 (42,9%/28,0%) 8/10 (38,1%/40,0%) 11/12 (52,4%/48,0%) 3/5 (14,3%/20,0%) 1/2 (4,8%/8,0%) 0/1 (0/14,3%)	

(16,0%), с констипацией 2 (9,5%) и 3 (12%) пациента. Опускание шейки матки / купола влагалища с полнослойным опущением ПК встречалось у 2 (13,3%) и 2 (11,1%), а с частичным – у 1 пациента (6,7%) и 2 (11,1%). Переднее ректоцеле выявлено у 4 (26,7%) и 3 (16,7%), заднее – у 1 (4,8%) и 2 (4,0%), переднее и заднее – 5 (23,8%) и 6 (24,0%) пациентов. У 3 женщин ранее были выполнены открытая экстирпация (2) и надвлагалищная ампутация матки.

Постоперативно и спустя 3 и 6 месяцев результаты операции оценены клинически, по показаниям визуальных инструментальных методов, также сравнительно изучены физические показатели запирательного аппарата ПК, степени инконтиненции и констипации по шкале Wexner, ранние и поздние осложнения, рецидивы.

Критериями исключения явились опухолевые заболевания органов таза, способствующие ПТО, и симптомы нарушений уродинамики как у женщин, так и у мужчин, которые были прооперированы совместно с урологами.

Статистический анализ

Полученные (цифровые) результаты обработаны с помощью статистической программы SPSS версии 16,0. Количественные показатели вычислены непараметрической формулой Wilcoxon (Mann – Whitney) (критерий U) и t-тестом Student. Степени констипации и инконтиненции оценены по балльным шкалам Wexner (1993), а степень выпадения (опущения) органа по системе POP-Q.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Во время лапароскопической операции фиброаденома матки явилась показанием к экстирпации матки у 6 пациенток (40,0) в ЛГ и у 7 (38,9%) в ОГ пре- и постменопаузального возраста, а у 1 рожавшей пациентки в ОГ показанием к данной операции послужили дисгормональные хронические кровотечения, не поддавшиеся консервативному лечению.

ЛВСКРП была выполнена всем 15, ОБСКРП всем 18 пациенткам. Индекс массы тела составлял $28,9 \pm 1,3$ кг/м², от 22,5 до 37,8 кг/м². У 6 пациентов мужского пола была выполнена ЛВСКРП, у 7 ОБСКРП. При фиксации опущенных органов (матки, купола/культи вагины, ПК) как в лапароскопической, так и в открытой группах использованы полоски синтетического меша Galmesh, Линтекс, Эслан, УльтраПро и другие размерами 20×300 мм. Передняя стенка ПК и задняя стенка матки (купола/культи влагалища) была мобилизована вплоть до анальных сфинктерных мышц. Дистальная часть полоски размещена между задней стенкой влагалища и передней стенкой ПК над анальным сфинктером, и второй бригадой хирургов со стороны промежности после иссечения и выделения вагинальной мукозы выполнена кольполеваторопластика при ректоцеле II–III степени у 4 и кольполеваторорафия П-образными непрерывными швами, обхватывающими мышечные слои обоих органов (викрилом 3/0) под контролем указательного пальца правой руки введенного в анальный канал, – у 7 пациенток без ректоцеле в обеих группах. Затем лапароскопической (лапаротомной) бригадой проксимальная часть полоски меша без натяжения сшивается к промонториуму, тем самым обеспечивается надежная фиксация обоих органов (вагино- и ректопексия). Второй бригадой также выполнена по показаниям кольполеваторопластика (7 пациентам), кольполеваторорафия (4), передняя кольпорафия (6), вагинальная пластика (5), циркулярная резекция мукозы ПК по Лонго (9), сфинктеропластика (5) и геморроидэктомия (8).

В основном рецидивы выпадения матки (1) и влагалища (1) после лапаротомной операции встречались у женщин в постменопаузе. Этим пациентам была выполнена соответственно вагинальная гистерэктомия и экстирпация культи шейки матки с открытой сакровагинопексией и кольполеваторопластикой с хорошими отдаленными результатами. Рецидивы после ЛВСКРП не развивались (табл. 2). Летальных исходов не было.

Основные интра- (кровотечение, средняя величина интраоперационной кровопотери (мл), среднее время операций (мин.)) и послеоперационные (ранние и поздние) показатели, а также послеоперационные средние показатели по шкале инконтиненции и констипации Wexner приведены в табл. 3.

Таблица 2
Оперативные вмешательства и их результаты
Table 2
Operational accommodations and their results

Операции	Абс.	%
ЛВСКРП/ОВСКРП	15 ЛВСКРП / 18 ОВСКРП (рецидивы – 0 ЛВСКРП / 2 ОВСКРП)	–
ЛВСРП/ОВСРП	6 ЛВСРП / 7 ОВСРП	–
Перинеальная кольполеваторопластика	7	21,2
Перинеальная кольполеваторорафия	4	12,1
Передняя кольпорафия	6	18,2
Вагинальная пластика	5	15,5
Циркулярная резекция мукозы ПК	9	27,3
Сфинктеропластика	5	15,15
Геморроидэктомия	8	24,2
Вагинальная гистерэктомия (после рецидива)	1	3,0
Открытая экстирпация культи шейки матки (после рецидива)	1	3,0

Таблица 3
Основные интра- и послеоперационные показатели
Table 3
The main intra- and postoperation indicators

Показатель	Абс.	P
Интраоперационные осложнения - кровотечение - повреждение соседнего органа	1/0 (4,8%/0) 0/1 (0/12,5%)	<0,001 <0,01
Средняя величина интраоперационной кровопотери (мл)	104,6±4,9/91,3±5,7 (80–175)/(65–150)	<0,01
Среднее время операций (мин.)	125,6±6,2/111,9±5,0 (85–172)/(78–165)	<0,01
Послеоперационные средние показатели по шкале инконтиненции Wexner	6,1 (3–8) / 6,2 (3–8)	<0,05
Послеоперационные средние показатели по шкале констипации Wexner	6,5 (4–18) / 6,65 (4–18)	<0,05
Послеоперационные осложнения Ранние: - недостаточность швов - нагноение раны - абсцесс таза Поздние: - послеоперационная вентральная грыжа - рецидив заболевания	2/3 (9,5%/12,0%) 2/4 (9,5%/16,0%) 0/1 (0/4,0%) 0/2 (0/8,0%) 1/2 (4,8%/8,0) 1/1 (4,8%/4,0%)	>0,05 >0,05 <0,05 <0,05 <0,05 <0,05
Среднее количество койко-дней	5,1±0,7/8,9±1,3 (3–8)/(6–14)	>0,05

За последние десятилетия появилось большое количество научно-практических исследований, посвященных методам хирургического лечения ПОТ и их результатам. Чаще всего пролапс органов проявляется нарушением дефекации и нередко мочеиспускания. До последнего времени отсутствует единая тактика лечения данной патологии, особенно в тех случаях, когда имеется опущение (выпадение) более одного органа

[13, 14]. В таких случаях классические методы их коррекции малоэффективны, часто сопровождаются рецидивами. Хорошие анатомо-функциональные результаты показало использование у этих пациентов сетчатых протезов с целью более надежной апикальной поддержки органов таза, которая предотвращает рецидив пролапса. Некоторые авторы отмечают, что более 60–70% пациенток, которые нуждаются в апикальной поддержке, последняя не осуществляется. По этой причине у около 17% пациенток развиваются рецидивы [15, 16]. Как и многие другие хирурги, мы отдаем предпочтение интраабдоминальной, в данной работе лапароскопической и лапаротомной, сакрокольпоректопексии (сакроректопексии у мужчин) с применением синтетического протеза [17, 18]. Однако при выраженном сопутствующем ректоцеле одной сакрокольпоректопексией невозможно решить данную проблему [19, 20]. Поэтому в таких случаях абдоминальную часть операции дополняли одномоментной задней, иногда и передней кольпорафией, а при значительном дефекте передней стенки ПК – кольполеваторопластикой. Кроме того, III и IV степени анальной недостаточности являлись абсолютным показанием к симультанной сфинктеропластике.

В настоящее время исследования по улучшению результатов хирургического лечения ПТО активно продолжаются. По сей день интенсивно обсуждаются риски, интраоперационные осложнения и опасности, преимущества многих оперативных, особенно мини-инвазивных, лапароскопических (роботических) хирургических, процедур. Однако сейчас не существуют хирургические методы, исключившие повторные хирургические вмешательства, рецидивы и осложнения. Ввиду сопутствующей слабости связочного аппарата тазового дна (ПК, матки, культы матки, влагалища) практически у всех пациентов необходимость интраабдоминального обеспечения их апикальной поддержки имеет огромное значение. Наш опыт показал, что вне зависимости от хирургического доступа сакрокольпоректопексия (сакроректопексия у мужчин) является надежной методикой хирургического лечения выпадений (опущений) органов таза, однако требует приобретения определенных навыков как в гинекологии и колопроктологии, так и в лапароскопической хирургии.

Вне зависимости от хирургического доступа сакрокольпоректопексия (сакроректопексия у мужчин) является надежной методикой хирургического лечения выпадений (опущений) органов таза.

■ ВЫВОДЫ

1. Результаты исследования показали, что при пролапсе более одного органа таза у пожилых пациенток возможно одномоментное выполнение фиксации матки или культы влагалища и ПК лапароскопическим и лапаротомным доступами с последующим выполнением кольполеваторопластики или кольполеваторорафии и ректопексии. Оценка отдаленных результатов хирургического лечения в течение 6–12 мес. не выявила высокой частоты рецидивов пролапса и хирургических осложнений, требующих повторных операций.
2. Данный вариант оперативного вмешательства требует большого опыта хирургов и гинекологов, может использоваться у пациентов с сопутствующей соматической патологией и пожилых пациентов.

Этическое разрешение. Научная работа рассмотрена, одобрена, получено разрешение к ее выполнению и печати на заседании этического контрольного комитета Азербайджанского медицинского университета (15 мая 2021 г., протокол № 3).

Ethical statement. Scientific work discussed, approved, a permit was received for its implementation and publication at the meeting of the ethical control committee of the Azerbaijan Medical University (May 15, 2021, Protocol No. 3).

Вклад авторов: Иманова С.С. – планирование исследования, выполнение операций, сбор материалов и анализ, написание статьи; Зейналов Б.М. – планирование исследования, выполнение операций; Акйол Дж. – планирование исследования, выполнение операций, статистическая обработка.

Authors' contribution: Imanova S. – research planning, operations, collecting materials and analysis, writing of the article; Zeynalov B. – research planning, operations; Akyol J. – research planning, operations, statistical processing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Awwad J., Sayegh R., Yeretdzian J. (2012) Prevalence, risk factors, and predictors of pelvic organ prolapse: a community-based study. *Menopause*, 19 (11), pp. 1235–41. doi: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-27-31
2. Buyanova S., Shukina N., Rijnashvili I. (2017) Prolaps genitaliy [Genitals prolapse]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*, 17 (1), 37–45.
3. Abhyankar P., Uny I., Semple K., Wane S. (2019) Women's experiences of receiving care for pelvic organ prolapse: a qualitative study. *BMC Womens Health*, vol. 19, no 1, p. 45.
4. Horst W., do Valle J.B., Silva J.C., Gascho C.L.L. (2017) Pelvic organ prolapse: prevalence and risk factors in a Brazilian population. *Int. Urogynecol. J.*, vol. 28, no 8, pp. 1165–70.
5. Hansen U.D., Gradel K.O., Larsen M.D. (2016) Danish urogynaecological database. *Clin. Epidemiol.*, vol. 8, pp. 709–12.
6. Pomian A., Lisik W., Kosieradzki M., Barcz E. (2016) Obesity and pelvic floor disorders: a review of the literature. *Med. Sci. Monit.*, vol. 22, pp. 1880–6.
7. Lologayeva M., Aryutin D., Orazov M. (2019) Prolaps tazovix organov v XXI v. [Pelvic prolapse in the XXI century]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniye, obucheniye*, vol. 7, no 3, pp. 76–2. doi: 10.24411/2303-9698-2019-13011
8. Ghersel F.R., Souto R.P., Gonzales E.W.P., Paulo D.S. (2019) Assessment of metalloproteinase matrix 9 (MMP9) gene polymorphisms risk factors for pelvic organ prolapse in the Brazilian population. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, vol. 41, no 3, pp. 164–9.
9. Lindsay M.K. (2009) The tragedy of childbirth vesicovaginal fistula: time for action. *J. Natl. Med. Assoc.*, vol. 101, no 6, p. 596.
10. Dheresa M., Worku A., Oljira L., Mengiste B. (2018) One in five women suffer from pelvic floor disorders in Kersa district Eastern Ethiopia: a community-based study. *BMC Womens Health*, vol. 18, no 1, p. 95.
11. Cameron A.P., Smith A.R., Lai H.H., Bradley C.S. (2018) Bowel function, sexual function, and symptoms of pelvic organ prolapse in women with and without urinary incontinence. *Neurourol. Urodyn.*, vol. 37, no 8, pp. 2586–96.
12. Milsom I., Gyhagen M. (2019) Breaking news in the prediction of pelvic floor disorders. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, vol. 54, pp. 41–48.
13. Kow N., Ridgeway B., Kuang M., Butler R.S. (2016) Vaginal expression of LOXL1 in premenopausal and postmenopausal women with pelvic organ prolapse. *Female Pelvic Med. Reconstr. Surg.*, vol. 22, no 4, pp. 229–35.
14. Cimsit C., Yoldemir T., Akpinar I.N. (2016) Prevalence of dynamic magnetic resonance imaging-identified pelvic organ prolapse in pre- and postmenopausal women without clinically evident pelvic organ descent. *Acta Radiol.*, vol. 57, no 11, pp. 1418–4.
15. Soluyanov M., Lyubarskiy M., Koroleva E., Rakitin F. (2012) Oshibki i islojneniya chirurgicheskogo lecheniya prolapsa tazovix organov [Mistakes and complications of surgical treatment of pelvic organ prolapse]. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*, 10, pp. 48–2.
16. Li Z., Xu T., Li Z., Gong J. (2019) An epidemiologic study of pelvic organ prolapse in postmenopausal women: a population-based sample in China. *Climacteric*, vol. 22, no 1, pp. 79–84.
17. Kinman C.L., Lemieux C.A., Agrawal A., Gaskins J.T. (2017) The relationship between age and pelvic organ prolapse bother. *Int. Urogynecol. J.*, vol. 28, no 5, pp. 751–5.
18. Handa V.L., Blomquist J.L., Roem J., Muñoz A. (2019) Pelvic floor disorders after obstetric avulsion of the levator ani muscle. *Female Pelvic Med. Reconstr. Surg.*, vol. 25, no 1, pp. 3–7.
19. Milsom I., Gyhagen M. (2018) Breaking news in the prediction of pelvic floor disorders. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.05.004.
20. Wang Q.J., Zhao Y.J., Huang L.X., Zhang J. (2019) Evaluation of the effect of electrical stimulation combined with biofeedback therapy for postpartum pelvic organ prolapse: a static and dynamic magnetic resonance imaging study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, vol. 99, no 5, pp. 375–9.

Подана/Submitted: 22.09.2021

Принята/Accepted: 08.12.2021

Контакты/Contacts: solmaz-doctor@mail.ru

Дорошко Е.Ю., Лызиов А.А., Тихманович В.Е., Каплан М.Л.
Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Doroshko Ya., Lyzikov A., Tihmanovich V., Kaplan M.
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Анализ инфекционных осложнений искусственных сосудистых протезов после операций на аорто-подвздошно-бедренном сегменте

Analysis of Infectious Complications of Artificial Vascular
Prostheses after Operations on the Aorta-Iliac-Femoral Segment

Резюме

Цель. Проанализировать факторы развития инфекционных осложнений искусственных сосудистых протезов и результаты повторного хирургического лечения.

Материалы и методы. Проанализированы 609 медицинских карт стационарных пациентов. Выявлено и проанализировано 25 случаев инфицирования синтетического кондуита после реконструктивных сосудистых вмешательств на аорто-подвздошно-бедренном сегменте.

Результаты. В статье описаны инфекционные осложнения пациентов с искусственными сосудистыми протезами. Выявлен возможный инфекционный агент. Определены пути инфицирования сосудистого протеза и временной период развития инфекционных осложнений. Приведены результаты активной хирургической тактики при инфицировании синтетических сосудистых протезов.

Выводы. Частота инфицирования искусственных сосудистых протезов после реконструктивных операций в аорто-подвздошно-бедренном сегменте составила 4,1%. Установлена значимая роль контактного пути и бактерий рода *Staphylococcus* в развитии инфицирования искусственных сосудистых протезов. Развитие инфекционных осложнений преимущественно происходило в течение 1,5 года от момента операции, и установлена 16,7% летальность пациентов, несмотря на хирургическое лечение.

Ключевые слова: аорто-подвздошно-бедренный сегмент, сосудистый протез, осложнения, инфицирование протезов.

Abstract

Purpose. To analyze the factors of infectious complications of artificial vascular prostheses and the results of repeated surgical treatment.

Materials and methods. We analyzed 609 medical records of inpatient patients. We identified and analyzed 25 cases with synthetic conduit infection after reconstructive vascular interventions on the aorta-iliac-femoral segment.

Results. The article describes the infectious complications of patients with artificial vascular prostheses. A possible infectious agent has been identified. The ways of infection of the vascular prosthesis and the time period of development of infectious complications were determined. The results of active surgical tactics in the infection of synthetic vascular prostheses are presented.

Conclusions. The infection rate of artificial vascular prostheses after reconstructive operations in the aorta-iliac-femoral segment 4.1%. A significant role of the contact pathway and bacteria of the genus *Staphylococcus* in the development of infection of artificial vascular prostheses has been established. The development of infectious complications mainly occurred within 1.5 years from the moment of surgery and a 16.7% mortality rate of patients was established, despite active surgical treatment.

Keywords: aorta-iliac-femoral segment, vascular prostheses, complications, infection of prostheses.

■ ВВЕДЕНИЕ

Инфицирование синтетических сосудистых протезов после реконструктивных сосудистых вмешательств встречается редко (0,5–6%) [1–3, 11], однако его последствия зачастую носят драматичный характер, приводя к гибели или инвалидности пациента [4]. Развитие инфекционного процесса в зоне реконструкции может быть первичным и вторичным. Первичное инфицирование возникает при имплантации и, как правило, связано с нарушением правил асептики. Источником инфицирования являются руки хирурга или нарушение стерильности протеза и инструментов [5, 6]. Вторичное инфицирование протеза происходит контактным, гематогенным и лимфогенным путями. Инфекция на поверхности протеза при контактном пути развивается на фоне таких послеоперационных осложнений, как поверхностное нагноение раны, краевой некроз кожи, парапротезная гематома, скопление серозной жидкости или лимфорея. Источниками инфекции могут служить кожа, лимфатические узлы, патологически измененная артериальная стенка [6]. Со стороны кожи риск инфицирования возрастает при поверхностном расположении конструкции. Воспаленные лимфатические узлы и сосуды повышают риск инфицирования протеза, особенно бедренные доступы, при наличии инфекции или гангрены нижней конечности. Нагноение послеоперационных ран обусловлено ослаблением адаптационных возможностей организма, снижением регенерационной способности тканей и их устойчивости к инфекции, наличием хронических трофических расстройств у значительной части пациентов в связи с длительным анамнезом заболевания [3]. Источником вторичного заражения кондуита может быть кишечная флора при нарушении целостности кишечника или при simultанном проведении операции на желудочно-кишечном тракте [5]. Инфекция может развиваться также из-за гематогенной имплантации бактерий на поверхность протеза. Однако в пористых тканых протезах образуется тонкий слой фибрина, постепенно замещаемый зрелым коллагеном, прорастающим с наружной поверхности. Преимуществами подобного «приживления» искусственных протезов являются повышенная резистентность к поздней гематогенной инфекции и улучшенная переносимость низкоскоростного кровотока [7].

Основной задачей профилактики развития инфицирования кондуита является предотвращение путей инфицирования всеми доступными

методами: адьювантной антимикробной терапией, предоперационной санацией очагов хронической инфекции, тщательным соблюдением правил работы с имплантами в ходе операции. Важно отметить, что операции в срочном или неотложном порядке лишают возможности полноценно подготовить пациента. Таким образом, в арсенале сосудистого хирурга остаются направления активной профилактики инфекции сосудистого протеза: весьма агрессивная антибактериальная терапия [8] и использование аутовенозных протезов, аллографтов и протезов с дополнительным антимикробным потенциалом.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение преимущественного пути инфицирования, возбудителей инфекционного процесса, частоты и вероятного временного периода для развития инфекционных осложнений искусственных сосудистых протезов и анализ результатов хирургического лечения.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа представляет ретроспективное нерандомизированное исследование, основанное на данных 609 медицинских карт стационарных пациентов после реконструктивных вмешательств на аорто-подвздошно-бедренном сегменте синтетическим сосудистым протезом в период с 2015 по 2020 г. в Гомельском областном клиническом кардиологическом центре. Инфицирование синтетических протезов после хирургических вмешательств выявлено у 25 пациентов. Длительность наблюдения за пациентами варьировалась от 1 до 60 (10,84±16,24) месяцев. Изучены следующие показатели: возраст, пол, место жительства, трудоспособность (см. таблицу).

У пациентов проанализированы сроки инфицирования сосудистого протеза (раннее (до 4 месяцев) и позднее (после 4 месяцев)), пути инфицирования, основной возбудитель инфекционного процесса, характер лечебных мероприятий и их эффективность в соответствии с рекомендациями Европейского общества сосудистых хирургов по регистрации случаев инфицирования сосудистых протезов [9].

Диагностика основывалась на описании клинических проявлений локального состояния послеоперационной раны и системного воспалительного процесса. Для определения распространения инфицирования

Демографическая характеристика пациентов с инфицированием синтетического кондуита

Demographic characteristics of patients with synthetic conduit infection

Параметр	Группа пациентов (n=25)
Возраст, годы*	58 (55; 63)
Пол, мужчины/женщины	25/0 (100/0)
Место жительства, город / сельская местность	17/8 (68/32)
Трудоспособность, работающие/неработающие	7/18 (32/68)

Примечание: * данные представлены в виде медианы (Q₁; Q₃), в остальных строках n (%).

использовали описания результатов ультразвукового исследования и мультиспиральной компьютерной томографии. Методом микробиологического исследования раневого отделяемого определялся возбудитель инфекционного процесса.

Для оценки распространенности инфекционного поражения и степени вовлечения в него сосудистого протеза была использована классификация, предложенная R. Samson [10]: 1-я группа – инфекция, распространяющаяся не глубже кожи; 2-я – инфекция, распространяющаяся в подкожные ткани, но явно не вступающая в прямой контакт с протезом; 3-я – инфекция, распространяющаяся на основную часть протеза, но без вовлечения анастомозов; 4-я – инфекция, распространяющаяся на анастомозы, но без бактериемии и эпизодов аррозивного кровотечения; 5-я – то же, но со септициемией и/или эпизодом аррозивного кровотечения. В данном исследовании факт наличия инфицирования искусственного сосудистого протеза констатировался при выявлении признаков 3–5-й групп.

Выявление у пациентов контактного пути инфицирования, при котором источниками инфицирования являлся сам протез или раневые послеоперационные осложнения, осуществлялось при совокупности всех критериев включения, сформированных исходя из анализа литературных данных [3–7]:

1. Хроническая артериальная недостаточность II–III стадии и отсутствие ран промежности и периаанальной области, которые дренируются через паховые лимфоузлы.
2. Отсутствие инфекций мочевыводящих путей.
3. Отсутствие потенциальных источников бактериемии и сепсиса (инфекционные заболевания, ламинарные тромбы, выступающие просвет аневризмы, инфицированные раны различных областей).
4. Отсутствие нарушений целостности кишечника или симультанного проведения хирургического вмешательства.

Статистический анализ результатов проводился с использованием программных комплексов Excel 2013 и Statistica 10.0. Количественные показатели представлены в виде медианы и квартилей. Анализ наиболее вероятного временного периода инфицирования протеза в различные сроки наблюдения был произведен посредством создания графической модели функции выживания по методу Каплана – Мейера.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Инфицирование синтетических протезов после хирургических вмешательств в аорто-подвздошно-бедренном сегменте выявлено в 25 случаях, что составило 4,1% от общей выборки исследования. Следует отметить, что этот показатель относится именно к частоте развития инфекционных осложнений, в большей или меньшей степени вовлекающих в процесс искусственный сосудистый протез.

Учитывая неоднородность выборки пациентов из 25 наблюдений, у которых наблюдали инфицирование синтетического сосудистого протеза, были проанализированы сроки инфицирования сосудистого протеза, пути инфицирования, основной возбудитель инфекционного процесса (рис. 1), клинические проявления инфицирования кондуита (рис. 2), характер лечебных мероприятий и их эффективность.

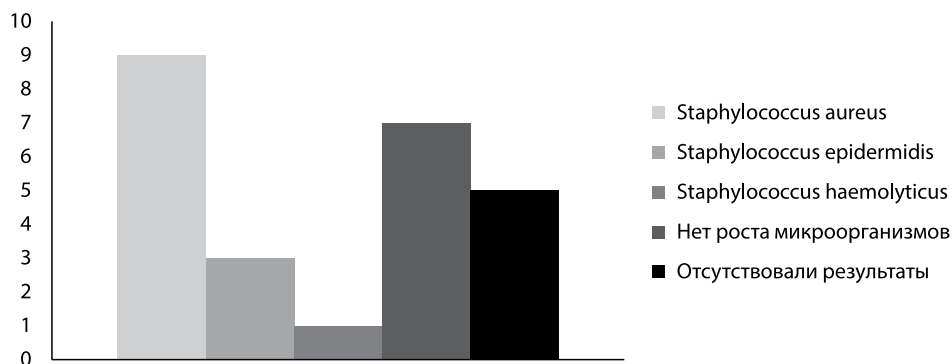


Рис. 1. Основные возбудители инфекционного процесса у пациентов после реконструктивных операций на аорто-подвздошно-бедренном сегменте

Fig. 1. The main causative agents of the infectious process in patients after reconstructive surgery on the aorto-ilio-femoral segment

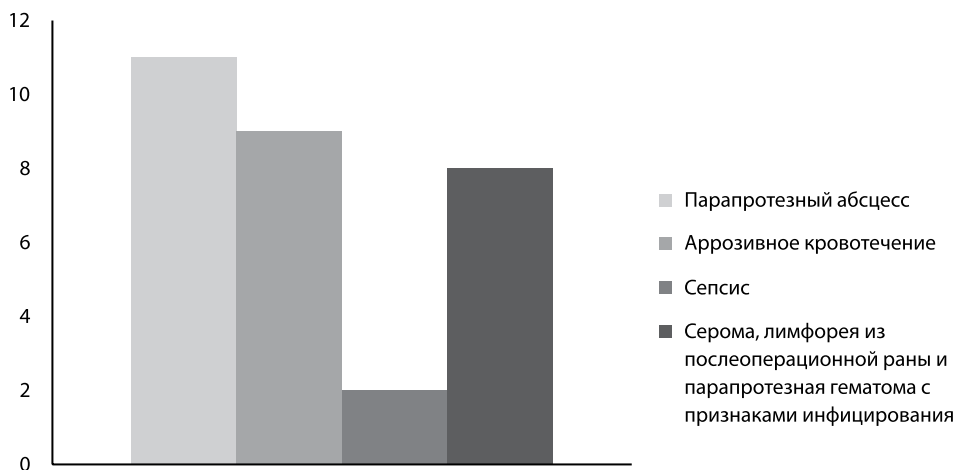


Рис. 2. Клинические проявления инфекционных осложнений у пациентов после реконструктивных операций на аорто-подвздошно-бедренном сегменте

Fig. 2. Clinical manifestations of infectious complications in patients after reconstructive surgery on the aorto-ilio-femoral segment

У 13 пациентов (52%) инфекция на поверхности протеза развивалась после выписки из стационара в сроки, не превышавшие 4 месяца, что, согласно актуальным рекомендациям, должно быть расценено как раннее инфицирование. При этом степень вовлеченности сосудистого протеза соответствовала III–V типам по классификации R. Samson [10]. Клинические проявления инфицирования у пациентов были представлены локальными изменениями в зоне оперативного вмешательства, синдромом системной воспалительной реакции и сепсиса. Выявлено

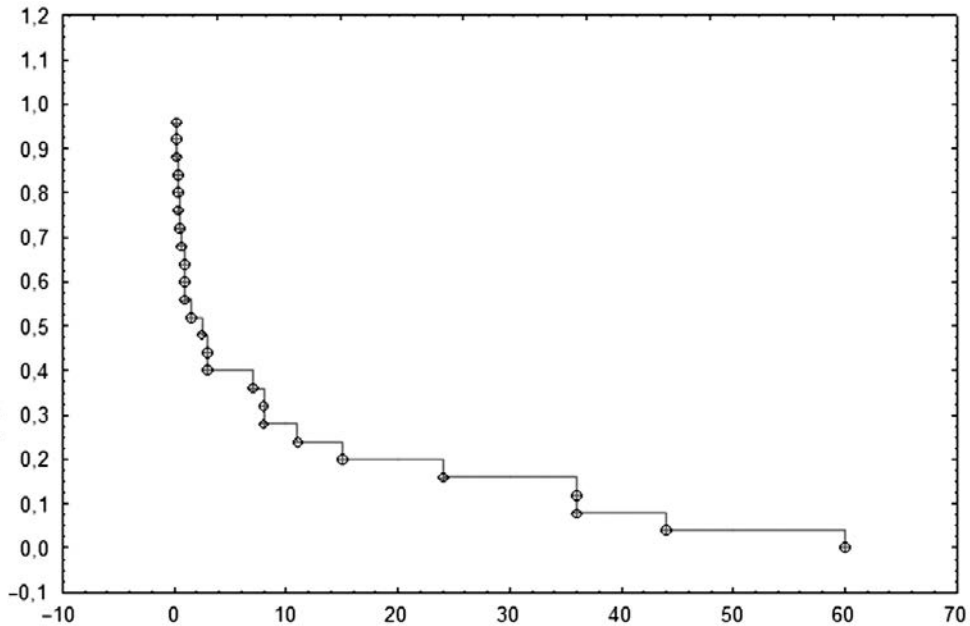


Рис. 3. Функция выживаемости («свободы» от инфицирования) по Каплану – Мейеру в течение периода наблюдения в общей когорте пациентов

Fig. 3. Function of survival («freedom» from infection) according to Kaplan-Meier during the observation period in the general cohort of patients

4 аррозивных кровотечения протезов в сроки менее 4 месяцев от момента операции.

Для оценки кумулятивной «свободы» от инфицирования (величины, обратной частоте развития инфицирования протеза) был использован метод выживаемости Каплана – Мейера. Анализировали всю выборку в целом (рис. 3). Полученные данные свидетельствуют о том, что основное число эпизодов манифестации инфицирования приходится на первых 18 месяцев, при этом более половины случаев происходит в течение 4 месяцев послеоперационного периода.

У 19 из 25 пациентов в исследуемой группе по заданным критериям выявлен контактный путь инфицирования искусственного сосудистого протеза, что составило 76%, и, соответственно, у 6 пациентов, или у 24%, вероятен другой путь инфицирования кондуита (гематогенный, лимфогенный и связанный с повреждением кишки во время операции).

Для верификации возбудителя и подбора антимикробной терапии всем пациентам проводили микробиологическое исследование с определением чувствительности к антибиотикам. В 9 случаях (36%) при бактериологическом исследовании очага инфекции возбудителем оказался *Staphylococcus aureus*, в 3 случаях – *Staphylococcus epidermidis*, в 1 случае – *Staphylococcus haemolyticus*, а в 7 случаях отсутствовал рост микроорганизмов. Прочие возбудители, а также микст-инфекции

в результатах бактериологических исследований отсутствовали, однако у 5 пациентов (20%) отсутствовали результаты (рис. 1).

У 24 пациентов после реконструктивных сосудистых вмешательств был удален инфицированный протез полностью или частично, а затем выполнено аорто-бедренное (14 пациентов), подвздошно-бедренное (1 пациент), перекрестное бедренно-бедренное (1 пациент) шунтирование (протезирование) аутовеной, аутоартериальное шунтирование (протезирование) выполнено 4 пациентам, санация очага инфекции (1 пациент), перевязка сосудов (4 пациента) и ампутация нижней конечности (4 пациента). Стоит отметить, что 1 пациенту ампутация нижней конечности выполнена после аорто-бедренного протезирования аутовеной. Умерло 5 пациентов (20%) с инфицированными сосудистыми протезами, в том числе после хирургического лечения – 4 пациента (16,7%).

Полученные результаты исследования определили наиболее вероятный для развития инфекционных осложнений временной период. Исходя из полученных данных, преобладающее число событий происходит в течение 1,5 года от момента операции. Результаты, полученные на базе ГБУ СПб «НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» и ФГБУ «ВЦЭРМ им. А.М. Никитина» МЧС России» в период с 2005 по 2016 г., схожи с приведенными в данном исследовании [2].

Частота встречаемости контактного пути инфицирования среди всех инфицированных протезов – 76%. Следует отметить, что контактный путь включает в себя как первичный (имплантационный) механизм инфицирования во время операции, так и вторичный контактный после операции. Несмотря на сложности с дифференцировкой контактного пути, некоторые авторы [16, 17] придерживаются мнения, что большинство случаев инфицирования сосудистых протезов произошло во время операции.

Верификация возбудителей из результатов микробиологических исследований показала, что более чем в половине случаев (52%) инфицирование происходило бактериями рода *Staphylococcus*. Анализ литературных данных отечественных и зарубежных авторов [1, 2, 12–15] подтверждает значимую роль бактерий рода *Staphylococcus* в развитии инфекционных осложнений после хирургических вмешательств с использованием синтетических протезов в аорто-подвздошно-бедренном сегменте.

Следует обратить внимание на достаточно высокую летальность (16,7%) пациентов с протезной инфекцией даже после повторного хирургического лечения, что показывает высокую значимость профилактики инфекционного процесса на поверхности синтетического сосудистого протеза.

■ ВЫВОДЫ

1. Частота инфекционных осложнений искусственных сосудистых протезов после реконструктивных операций в аорто-подвздошно-бедренном сегменте составила 4,1% от общего числа оперированных пациентов.
2. Преимущественным путем инфицирования искусственных кондуитов является контактный, который в данном исследовании встречается в 76% случаев.

3. Значимая роль в развитии инфекционного процесса сосудистых кондуитов принадлежит бактериям рода *Staphylococcus*, которые встречаются более чем в половине случаев (52%).
4. Преобладающее число инфекционных осложнений происходит в течение 1,5 года от момента операции.
5. У пациентов с инфекционными осложнениями после реконструктивных операций на артериях аорто-подвздошно-бедренного сегмента при повторных операциях летальность составила 16,7%.

Финансирование. Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Гомельского государственного медицинского университета и в рамках финансируемой из средств Гомельского областного исполнительного комитета темы НИР «Разработать метод местного лечения трофических язв сосудистой этиологии с использованием биodeградируемых материалов» № госрегистрации 20192872 от 30.10.2019.

Funding. The work was carried out in accordance with the research plan of the Gomel State Medical University and within the framework of the research topic: "To develop a method of local treatment of trophic ulcers of vascular etiology using biodegradable materials", funded from the funds of the Gomel regional Executive Committee, state registration No. 20192872, dated 30.10.2019.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Дорошко Е.Ю., Лызиов А.А., Каплан М.Л.; сбор материала и создание базы данных – Дорошко Е.Ю.; статистическая обработка данных – Дорошко Е.Ю., Тихманович В.Е.; редактирование и обсуждение данных – Лызиов А.А., Каплан М.Л., Дорошко Е.Ю.; обзор публикаций по теме статьи – Дорошко Е.Ю.; проверка критически важного содержания и утверждение рукописи для публикации – Дорошко Е.Ю., Лызиов А.А., Тихманович В.Е., Каплан М.Л.

Authors' contribution: study concept and design – Doroshko Ya., Lyzikov A., Kaplan M.; collection of material and creation of a sample database – Doroshko Ya.; statistical data processing – Doroshko Ya., Tihmanovich V.; editing and data discussion – Lyzikov A., Kaplan M., Doroshko Ya.; review of publications on the topic of the article – Doroshko Ya., review of critical content and approval of the manuscript for publication – Doroshko Ya., Lyzikov A., Kaplan M., Tihmanovich V.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bokeria L.A., Abdulgasanov R.A., Ivanov A.V., Arakelyan V.S. (2019) Tekstil'nye sosudistye protezy v angiohirurgii [Textile vascular prostheses in angiosurgery]. *Annaly hirurgii*, vol. 24, no 3, pp. 165–174. doi: 10.24022/1560-9502-2019-24-3-165-174
2. Andreychuk K.A. (2016) Vybór sosudistogo proteza v hirurgii aorty «vysokogo riska» [The choice of vascular prosthesis in "high-risk" aortic surgery]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya*, vol. 9, no 4, pp. 95–104. doi: 10.17116/kardio20169495-103
3. Doroshko Y.Y., Lyzikov A.A. (2020) Biomekhanicheskie svoystva, patogeneticheskie mekhanizmy i puti infitsirovaniya tkanyh sosudistyh protezov v angiohirurgii [Biomechanical properties, pathogenetic mechanisms and pathways of infection of woven vascular prostheses in angiosurgery]. *Problemy Zdorov'ya i Ekologii*, vol. 66, no 4, pp. 79–86.

4. De Donato G., Setacci F., Galzerano G., Ruzzi U., Borrelli M.P., Mazzitelli G., Setacci C. (2014) Prosthesis Infection: Prevention and Treatment. *The Journal of Cardiovascular Surgery*, vol. 55, no 6, pp. 779–792.
5. Lyzikov A.A. (2011) Infekcionnye oslozhneniya pri implantatsii sosudistyh protezov [Infectious complications during implantation of vascular prostheses]. *Problemy Zdorov'ya i Ekologii*, vol. 4, no 30, pp. 75–79.
6. Sarkisyan A.S. (2011) Infekciya sosudistyh protezov [Infection of vascular prostheses]. *Vestnik hirurgii Armenii*, no 1, pp. 23–29.
7. Lyzikov A.A. (2010) Primenenie iskusstvennyh protezov v rekonstrukciyah sosudov [The use of artificial prostheses in vascular reconstructions]. *Novosti hirurgii*, vol. 18, no 4, pp. 135–145.
8. Yeager R., McConell D., Sasaki T. (1985) Aortic and peripheral prosthetic graft infection: Differential management and causes of mortality. *The American Journal of Surgery*, vol. 150, no 1, pp. 36–43. doi: 10.1016/0002-9610(85)90007-8
9. Teebken O.E., Bisdas T., Assadian O., Ricco J-B. (2012) Recommendations for Reporting Treatment of Aortic Graft Infections. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, vol. 43, no 2, pp. 174–178. doi: 10.1016/j.ejvs.2011.11.003
10. Samson R.H., Veith F.J., Janko G.S., Gupta S.K., Scher L.A. (1988) A modified classification and approach to the management of infections involving peripheral arterial prosthetic grafts. *Journal of Vascular Surgery*, vol. 8, no 2, pp. 147–153. doi: 10.1016/0741-5214(88)90402-8
11. Abdulgasanov R.A. (2016) Infekciya sosudistyh protezov [Infection of vascular prostheses]. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij*, no 1, pp. 12–17. doi: 10.17802/2306-1278-2016-1-12-17
12. Romanovich A.V. Khryshchanovich V.Y. (2017) Paraproteznaya infekciya v sosudistoj hirurgii: sovremennoe sostoyanie problem [Paraprosthesis infection in vascular surgery: the current state of the problem]. *Novosti hirurgii*, vol. 25, no 3, pp. 292–299. doi: 10.18484/2305-0047.2017.3.292
13. Stone P.A., Back M.R., Armstrong P.A., Brumberg R.S., Flaherty S.K., Johnson B.L. et al. (2008) Evolving microbiology and treatment of extracavitary prosthetic graft infections. *Vascular and Endovascular Surgery*, no 42, pp. 537–544.
14. Schwartz J.A. (1987) Culture of abdominal aortic aneurysm contents. An additional series. *Archives of Surgery*, vol. 122, no 7, pp. 777–780. doi: 10.1001/archsurg.1987.01400190043008
15. Wilson W.R., Bower T.C., Creager M.A., Amin-Hanjani S., O'Gara P.T., Lockhart P.B., et al. (2016) Vascular Graft Infections, Mycotic Aneurysms, and Endovascular Infections: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, vol. 134, no 20, pp. 412–460. doi: 10.1161/CIR.0000000000000457
16. Kearney R.A., Eisen H.J., Wolf J.E. (1994) Non-valvular infections of the cardiovascular system. *Annals of Internal Medicine*, vol. 121, no 3, pp. 219–230. doi: 10.7326/0003-4819-121-3-199408010-00010
17. O'Brien T., Collin J. (1992) Prosthetic vascular graft infection. *British Journal of Surgery*, vol. 79, no 12, pp. 1262–1267. doi: 10.1002/bjs.1800791205

Подана/Submitted: 27.05.2021

Принята/Accepted: 08.12.2021

Контакты/Contacts: ronaldy93@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.10.4.020>
УДК 617.5-001-008.9-092.4

Клюйко Д.А., Корик В.Е.

Военно-медицинский институт Белорусского государственного медицинского университета,
Минск, Беларусь

Kluiko D., Korik V.

Institute of Military Medicine of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Анализ микрососудистой реакции на патологические процессы, сопутствующие травме брюшины

Analysis of Microvascular Response to Pathological Processes Accompanying to Abdominal Injury

Резюме

Введение. Проблема спаечной болезни брюшной полости является чрезвычайно актуальной. Данные о патогенезе спайкообразования представляются неполными, не отвечают современным требованиям доказательной медицины и не решают задачи минимизации образования послеоперационных сращений. На основании известных патогенетических теорий причины спайкообразования объясняются поверхностно, при этом решение проблемы спаечной болезни и ее осложнений до сих пор не найдено.

Цель. Изучение микрососудистой реакции брюшины при спаечной болезни брюшной полости и кишечной непроходимости.

Материалы и методы. Анализ проведен методом вазометрии с помощью лапароскопической техники у 66 пациентов, которые были разделены на группы по принципу наличия основного заболевания (Contr, Adhesion ileus, Adhesion и Vosp), с целью выявления дилатации или спазма кровеносных сосудов брюшины в зависимости от степени выраженности воспаления, гипоксии, повреждения тканей, а также для оценки ангиогенеза в брюшной полости.

Результаты. При острой кишечной непроходимости среднее количество сосудов в поле зрения составило $30,57 \pm 2,79$, что выше по отношению к контрольной группе на 35%. Общая площадь кровеносных сосудов в поле зрения – $46,13 \pm 4,36 \text{ kpe}^2$, что выше на 29,6% по сравнению с контрольной группой. В группе пациентов со спаечной болезнью брюшной полости без непроходимости количество сосудов в поле зрения составило $20,94 \pm 1,24$, что выше, чем в группе контроля, на 17%. Общая площадь кровеносных сосудов в поле зрения – $41,31 \pm 4,46 \text{ kpe}^2$, что меньше, чем в группе контроля, на 15,6%. Проведение вазометрии позволяет выявить патогенетические звенья, присущие спаечной болезни, в частности: полнокровие, венозный застой, микротромбозы и, как следствие, локальную гипоксию поверхности брюшины.

Выводы. Патологические процессы, сопутствующие травме брюшины, воспалению и острой кишечной непроходимости, вызывают вазодилатацию и влияют на тканевое дыхание, количество и площадь кровеносных сосудов, что доказано вазометрией и проявляется полнокровием, венозным застоем и микротромбозами.

Ключевые слова: спаечная болезнь брюшной полости, спаечная кишечная непроходимость, ангиогенез, ишемия, вазометрия.

Abstract

Introduction. The problem of adhesive disease of the abdominal cavity is extremely urgent. The data on the pathogenesis of adhesions appear incomplete, do not meet the modern requirements of evidence-based medicine and do not solve the problem of minimizing the formation of postoperative splices. On the basis of known pathogenetic theories, the causes of adhesions are explained superficially, while the solution to the problem of adhesive disease and its complications has not yet been found.

Purpose. To study the microvascular reaction of the peritoneum in abdominal adhesions and intestinal obstruction.

Materials and methods. The analysis was carried out by photometry using laparoscopic technique in 66 patients who were divided into groups based on the presence of the underlying disease (Contr, Adhesion ileus, Adhesion and Vosp). In order to detect dilation or spasm of the peritoneal blood vessels, depending on the severity of inflammation, hypoxia, tissue damage, as well as to assess angiogenesis in the abdominal cavity.

Results. In acute intestinal obstruction, the average number of vessels in the field of view was 30.57 ± 2.79 , which is 35% higher than in the control group. The total area of capillaries in the field of view is $46.13 \pm 4.36 \text{ kpe}^2$, which is 29.6% higher than in the control group. In the group of patients with adhesions of the abdominal cavity without obstruction, the number of vessels in the field of view was 20.94 ± 1.24 , which is 17% higher than in the control group. The total area of capillaries in the field of view is $41.31 \pm 4.46 \text{ kpe}^2$, which is 15.6% less than in the control group. Capillarometry allows us to identify pathogenetic links inherent in adhesive disease, in particular: plethora, venous stasis and microthrombosis, and as a result, local hypoxia of the peritoneal surface.

Conclusions. Pathological processes accompanying trauma of the peritoneum, inflammation and acute intestinal obstruction cause vasodilation and affect tissue respiration, the number and area of capillaries, which is proved by capillarometry and is manifested by congestion and, microthrombosis.

Keywords: adhesive disease of the abdominal cavity, adhesive intestinal obstruction, angiogenesis, ischemia, capillarometry.

■ ВВЕДЕНИЕ

Проблема спаечной болезни брюшной полости (СББП) является чрезвычайно актуальной. До настоящего времени остаются дискуссионными вопросы диагностики, предоперационной подготовки, показаний к оперативному лечению спаечной болезни брюшной полости. В современной литературе нет единого мнения о доступе, виде, объеме операции, достаточности разделения сращений. Нередко решения принимаются эмпирически, без учета персонифицированного подхода к лечению данной патологии [1, 2].

В течение длительного времени поиск средств, препятствующих спайкообразованию, проводился эмпирически. В настоящее время на основании знаний патогенеза спаечного процесса стала возможной обоснованная разработка мер по предупреждению развития и рецидивирования рубцово-спаечных изменений в брюшной полости. Для профилактики образования спаек предложено большое количество разнообразных препаратов и веществ, однако до сих пор они не получили широкого распространения ввиду низкой эффективности [3].

Адгезивные и антиадгезивные свойства брюшины находятся в реципрокных взаимоотношениях. Преобладание одного над другим оказывает

основополагающее влияние на выраженность спайкообразования. Стимулирование антиадгезивных свойств с целью предотвращения образования сращений приводит к замедлению формирования кровяного сгустка, способствует возникновению внутрибрюшных кровотечений, развитию разлитого перитонита. Отказ от использования противоспаечных средств и методов чаще всего способствует развитию рубцовой ткани в послеоперационном периоде. Выраженность спаечного процесса не всегда коррелирует с тяжестью течения спаечной болезни. Даже единичная спайка может вызвать острую спаечную кишечную непроходимость, и, напротив, массивный фиброз и сращения иногда являются находкой патологоанатома. В этой связи необходимость профилактики послеоперационного рубцового процесса в брюшной полости как обязательного этапа любого абдоминального оперативного вмешательства не вызывает сомнений [4, 5].

Необходимость профилактики послеоперационного рубцового процесса в брюшной полости как обязательного этапа любого абдоминального оперативного вмешательства не вызывает сомнений.

Особое место в формировании спаек занимает микрососудистая реакция на патологические состояния в брюшной полости, в частности на воспаление и кишечную непроходимость. Спазм артериол вызывает гипоксию тканей, венул – провоцирует отек с появлением экссудата и выходом белковых фракций с последующим образованием фибрина в свободной брюшной полости. Описание данных процессов в литературе имеет качественный характер. Научный интерес представляет изучение количественных показателей, их корреляция с воспалением и распространенностью от места первичного аффекта сосудистых реакций [5–7]. Для решения задачи уменьшения гипоксии тканей и внутренних органов, а также для изучения сосудистой реакции висцеральной и париетальной брюшины на наличие и степень воспалительного процесса, ее фильтрационной способности применяется метод вазометрии [5, 8, 9].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение микрососудистой реакции брюшины при спаечной болезни брюшной полости и кишечной непроходимости.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках проспективного исследования проведен анализ лечения и медицинских карт пациентов, находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях учреждения здравоохранения «2-я городская клиническая больница» г. Минска в период с марта 2019 по сентябрь 2020 года. В исследовании приняли участие 66 пациентов. Все пациенты разделялись на группы по принципу наличия основного заболевания (Contr, Adhesion ileus, Adhesion и Vosp).

Группа контроля (Contr) сформирована для определения границ нормы исследуемых параметров и величин с группой диагнозов «хирургические заболевания органов брюшной полости без признаков воспаления и острой кишечной непроходимости». В группу включены пациенты, оперированные лапароскопически, которым выполнялись оперативные вмешательства по поводу хронического холецистита вне обострения и диагностические оперативные вмешательства.

В группу Adhesion ileus были включены пациенты, оперированные по поводу спаечной кишечной непроходимости. В группе Adhesion ileus оперативные вмешательства выполнялись в экстренном порядке.

В группе Adhesion пациентам при наличии болевой формы СББП и безуспешности консервативного лечения выполняли лапароскопический адгезиолизис вне зависимости от длительности заболевания и предшествующих оперативных вмешательств.

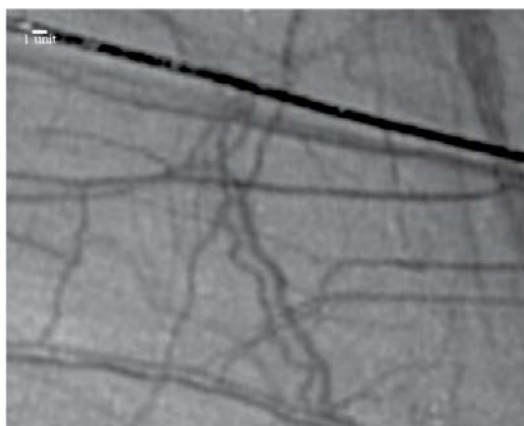
С целью определения влияния на изучаемые явления воспалительного компонента сформирована группа Vosp Score. В группе анализировались результаты хирургического лечения пациентов с острыми воспалительными заболеваниями органов брюшной полости: острый холецистит, аппендицит, перитонит.

Группы были гомогенны по полу – Kruskal – Wallis test: $H(2, N=194) = 0,95$, $p=0,62$, и возрасту – Kruskal – Wallis test: $H(2, N=194) = 0,98$, $p=0,61$.

Реакцию микрососудистого русла париетальной брюшины или ткани спаек на наличие хирургического заболевания при СББП, кишечной непроходимости и воспалительных заболеваниях органов брюшной полости регистрировали методом вазометрии в правой подвздошной области по одному снимку.

С целью выявления дилатации или спазма кровеносных сосудов брюшины в зависимости от степени выраженности воспаления, гипоксии, повреждения тканей, а также для оценки ангионеогенеза в брюшной полости в рамках клинического исследования была применена вазометрия с помощью лапароскопической техники. Интраоперационно проводилась фотосъемка камерой Full HD H3-Z (разрешение 1920×1080) Karl Storz, с источником света Karl Storz 300 Xenon, через лапароскопическую оптику, у пациентов с различной хирургической патологией органов брюшной полости. Запись фото- и видеоизображений осуществляли с помощью устройства видеозахвата AverMedia EzRecorder 310 UDH. Для измерения расстояния между точками на фотоснимках использовали программу ImageJ v1.44 (см. рисунок).

Для стандартизации фотоснимков в брюшную полость была помещена стерильная посеребренная медная проволока (жила) провода МС 16–33 ($d = 60 \pm 5\%$ мкм), диаметр сечения которой был принят за



Измерение относительного диаметра сосудов и их количества

Measurement of the relative diameter of the vessels and their number

Таблица 1**Принцип распределения количества сосудов в поле зрения по отношению диаметра к номинальному****Table 1****Principle of distribution of the number of vessels in the field of view in relation to the diameter to the nominal**

Четверти значений			
Первая	Вторая	Третья	Четвертая
N_1	N_2	N_3	N_4
0–25%	26–50%	51–75%	76–100%

1 (эталон). Относительный диаметр сосуда определяли по отношению к таковому у проволоки, находившейся на поверхности брюшины в поле зрения видеокамеры. Размер исследуемой области 53×53 pel (~3,18×3,18 мм). Искомый диаметр вычисляется по нижеприведенной формуле:

$$\varnothing_{vas_1} = \frac{\varnothing_{nom_1} \times \varnothing_{vas_2}}{\varnothing_{nom_2}},$$

где $\varnothing_{vas_1}$ – искомый диаметр сосуда;

$\varnothing_{nom_1}$ – номинальный диаметр эталона, равный 1;

$\varnothing_{nom_2}$ – вычисленный диаметр эталона по фотоснимку;

$\varnothing_{vas_2}$ – вычисленный диаметр сосуда по фотоснимку.

В поле зрения вычисляли средний диаметр каждого сосуда ($m\varnothing$) в долях от диаметра эталона N ; количество сосудов в поле зрения (D); соотношение количества сосудов разного диаметра. Единица измерения pel – сокращение от picture element.

Средний размер сосудов составил $0,75 \pm 0,6$ pel (45 ± 36 мкм), минимальный диаметр сосуда 0,12 pel (7,2 мкм), максимальный – 5,67 pel (340 мкм). Все вычисленные диаметры ранжировались по возрастанию и разделялись на 4 равные по количеству группы, каждая из которых содержала по 25% значений выборки. Принцип ранжирования представлен в табл. 1.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели вазометрии в группе Contr при невоспалительных заболеваниях органов брюшной полости без непроходимости представлены в табл. 2.

Таблица 2**Распределение количества кровеносных сосудов в брюшине в группах по отношению к номинальному****Table 2****Distribution of the number of capillaries in the peritoneum in groups in relation to the nominal**

Параметр	N_1	N_2	N_3	N_4
Медиана	5	3	2	3
Верхний квартиль	3	2	1	2
Нижний квартиль	7	4	3	4
Среднее арифметическое	5,3	2,95	2,24	3,77

В распределении количества кровеносных сосудов преобладали кровеносные сосуды среднего и мелкого диаметра N_1 (5) и N_2 (3) $> N_3$ (2) и N_4 (3). Количество сосудов в поле зрения составило $Me=14$ ($Q_1=13$; $Q_u=17$), $M=14,24\pm1,3$, $N=17$. Средний диаметр сосудов составил $Me=0,84$ μm ($Q_1=0,66$; $Q_u=1,1$), $M=0,91\pm0,09$ μm , $N=17$. Тромбированных кровеносных сосудов не обнаружено. Общая площадь кровеносных сосудов в поле зрения составила $Me=31,15$ km^2 ($Q_1=21,33$; $Q_u=39,98$), $M=30,05\pm3,32$ km^2 , $N=17$. Значения параметров в группе Contr приняты за условную норму.

Показатели вазометрии при острой кишечной непроходимости (Adhesion ileus) представлены в табл. 3.

В распределении количества кровеносных сосудов преобладали кровеносные сосуды крупного и мелкого диаметра N_1 (8) и N_4 (9) $> N_2$ (5) и N_3 (4,5), что свидетельствует о полнокровии и появлении новых кровеносных сосудов мелкого размера.

Количество сосудов в поле зрения составило $Me=28,5$ ($Q_1=22,5$; $Q_u=34$), $M=30,57\pm2,79$, $N=16$, то есть увеличилось по отношению к контрольной группе на 35% ((Contr) $Me=14$ ($Q_1=13$; $Q_u=17$), $M=14,24\pm1,3$, $N=17$).

Средний диаметр сосудов составил $Me=0,74$ μm ($Q_1=0,56$; $Q_u=0,97$), $M=0,81\pm0,08$ μm , $N=16$. Выявлены тромбированные кровеносные сосуды – $Me=1$ ($Q_1=1$; $Q_u=2$), $M=1,6\pm0,4$, $N=5$.

Общая площадь кровеносных сосудов в поле зрения составила $Me=42,69$ km^2 ($Q_1=35,22$; $Q_u=61,28$), $M=46,13\pm4,36$ km^2 , $N=16$, увеличилась на 29,6% по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3
Распределение количества кровеносных сосудов в брюшине в группах по отношению к номинальному

Table 3
Distribution of the number of capillaries in the peritoneum in groups in relation to the nominal

Параметр	N_1	N_2	N_3	N_4
Медиана	8	5	4,5	9
Верхний квартиль	7	3	2	6,5
Нижний квартиль	15	5,5	6	12,5
Среднее	10,82	5,38	4,69	9,69

Таблица 4
Распределение количества кровеносных сосудов в брюшине в группах по отношению к номинальному

Table 4
Distribution of the number of capillaries in the peritoneum in groups in relation to the nominal

Параметр	N_1	N_2	N_3	N_4
Медиана	7,5	5	2	3
Верхний квартиль	5,5	3	1,5	3
Нижний квартиль	12,5	7	3,5	5
Среднее	8,32	5,88	2,5	4,25

Таким образом, на основании вазометрии подтверждено увеличение притока крови к воспаленным тканям, что свидетельствует об усилении кровотока, возникновении гипертензии и тромбозов в микрососудистом русле.

Показатели вазометрии в группе СББП без непроходимости (Adhesion) представлены в табл. 4.

В распределении количества кровеносных сосудов преобладали кровеносные сосуды мелкого и среднего диаметра, N_1 (7,5) и N_2 (5) > N_3 (2) и N_4 (3).

Количество сосудов в поле зрения составило $Me=19,5$ ($Q_1=17,5$; $Q_u=26$), $M=20,94\pm1,24$, $N=16$, что выше, чем в группе контроля, на 17%.

Средний диаметр сосудов составил $Me=0,68$ μm ($Q_1=0,58$; $Q_u=0,88$), $M=0,74\pm0,06$ μm , $N=16$, что меньше, чем в группе контроля, на 23,5%.

Тромбированных кровеносных сосудов – $Me=1$ ($Q_1=1$; $Q_u=1$), $M=1\pm0$, $N=3$.

Общая площадь кровеносных сосудов в поле зрения составила $Me=35,59$ km^2 ($Q_1=29,08$; $Q_u=54,13$), $M=41,3145\pm4,46$ km^2 , $N=16$, что меньше, чем в группе контроля, на 15,6%.

Анализ вазометрии указывает на образование мелких сосудов в ткани спаек, что лишает ее способности к резорбции. В условиях планового адгезиолизиса, вне кишечной непроходимости и воспалительных явлений со стороны брюшины среди звеньев патогенеза на первое место выходит неангиогенез.

Уменьшение количества крупных сосудов и их суммарной площади доказывает положительное влияние лапароскопических оперативных вмешательств у пациентов и снижение риска образования спаек.

Показатели вазометрии в группе воспалительных заболеваний органов брюшной полости без непроходимости (Vosp) представлены в табл. 5.

В распределении количества кровеносных сосудов преобладали кровеносные сосуды среднего и мелкого диаметра N_1 (19,5) > N_4 (7,5) > N_2 (5,5), > N_3 (4,5). Количество сосудов в поле зрения составило $Me=41,5$ ($Q_1=33$; $Q_u=49,5$), $M=41,57\pm2,34$, $N=16$, что выше, чем в группе контроля, на 66,3%. Средний диаметр сосудов составил $Me=0,54$ μm ($Q_1=0,42$; $Q_u=1,03$), $M=0,7\pm0,1$ μm , $N=16$, что меньше, чем в группе контроля, на 55,5%. Выявлено максимальное среди всех групп количество тромбированных кровеносных сосудов – $Me=2$ ($Q_1=1$; $Q_u=2$), $M=1,6\pm0,25$, $N=5$.

Таблица 5

Распределение количества кровеносных сосудов в брюшине в группах по отношению к номинальному

Table 5
Distribution of the number of capillaries in the peritoneum in groups in relation to the nominal

Параметр	N_1	N_2	N_3	N_4
Медиана	19,5	5,5	4,5	7,5
Верхний квартиль	16,5	4	2	6
Нижний квартиль	26,5	7	7,5	11
Среднее	20,38	6,07	5,75	9,38

Общая площадь кровеносных сосудов в поле зрения составила $Me=57,4 \text{ kpeI}^2$ ($Q_1=44,46$; $Q_u=68,8$), $M=54,92 \pm 4,3 \text{ kpeI}^2$, $N=16$, что выше, чем в группе контроля, на 45,3%.

■ ВЫВОДЫ

1. Проведение вазометрии позволяет выявить патогенетические звенья, присущие СББП, в частности: полнокровие, венозный застой и микротромбозы и, как следствие, локальную гипоксию поверхности брюшины.
2. Количество кровеносных сосудов, зарегистрированных методом вазометрии, указывает на выраженный вазодилатирующий эффект воспалительного процесса – увеличение количества кровеносных сосудов и общей площади сосудистой сети в поле зрения.
3. Патологические процессы, сопутствующие травме брюшины, воспалению и острой кишечной непроходимости, вызывают вазодилатацию и влияют на тканевое дыхание, количество и площадь кровеносных сосудов, что доказано вазометрией и проявляется полнокровием, венозным застоем и микротромбозами. Уменьшение количества крупных сосудов и их суммарной площади доказывает положительное влияние лапароскопических оперативных вмешательств у пациентов и снижение риска образования спаек.

Вклад авторов: Ключко Д.А. – концепция и дизайн исследования, получение и анализ результатов, оформление; Корик В.Е. – концепция и дизайн исследования, редактирование.

Authors' contribution: Klyuiko D. – concept and design of the study, obtaining and analyzing the results, design; Korik V. – concept and design of the study, editing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Miserez M., Jairam A.P., Boersema G.S.A. (2019) Resorbable Synthetic Meshes for Abdominal Wall Defects in Preclinical Setting: A Literature Review. *J Surg Res.*, 237, pp. 67–75. doi: 10.1016/j.jss.2018.11.054.
2. Butenko Yu., Akperov I., Chernyavsky A. (2020) Frequent causes of adhesive ileus (literature review). *Bulletin of the Pridnestrovian University. Series: Biomedical and Chemical Sciences*, 2 (65), pp. 30–32.
3. Osombaev M., Zhakipbekov S., Jekshenov M. (2016) Adhesive disease of the abdominal cavity (literature review). *Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University*, vol. 16, no 3, pp. 78–80.
4. Stakenborg N., Gomez-Pinilla P.J., Boeckstaens G.E. (2017) Postoperative Ileus: Pathophysiology, Current Therapeutic Approaches. *Handb Exp Pharmacol.*, 239, pp. 39–57. doi: 10.1007/164_2016_108.
5. Lipatov V. (2017) On the pathophysiology of the postoperative adhesive process of the abdominal cavity. *Innova*, 3 (8), pp. 13–17.
6. O'halloran M., O'donoghue E., Dainty C. (2014) Measurement of the retinal arteries response to a hyperoxic provocation in nonsmokers and smokers, using a high-resolution confocal scanning laser ophthalmoscope. *C. of Biomedical Optics*, vol. 19, no 7: 076012. doi: 10.1117/1.JBO.19.7.076012
7. Firago V., Kubarko A. (2019) Metodika opredeleniya diametra i ploshchadi vnutrennego prosвета vidimyh sosudov glaza [Method for determining the diameter and area of the internal lumen of the visible vessels of the eye]. *Pribyori i metody izmerenij*, vol. 10, no 2, pp. 185–197.
8. Fraz M.M. (2012) An approach to localize the retinal blood vessels using bit planes and centerline detection. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 108, no 2, pp. 600–616. doi: 10.1016/j.cmpb.2011.08.009
9. Fraz M.M. (2013) Quantification of blood vessel caliber in retinal images of multi-ethnic school children using model-based approach. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 37, no 1, pp. 48–60. doi: 10.1016/j.compedimag.2013.01.004

Подана/Submitted: 13.09.2021

Принята/Accepted: 08.12.2021

Контакты/Contacts: mdkluiiko@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.10.4.021>
УДК 616.348-007.64-06:616.155.3-076.3

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

Hadji Ismail I., Varabei A., Kastiuk S., Poluyan O.
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Оценка лейкоцитарного индекса интоксикации у пациентов с осложненной дивертикулярной болезнью ободочной кишки

The Evaluation of the Leukocyte Index of Intoxication in Patients with Complicated Diverticular Disease of the Colon

Резюме

Введение. Доля пациентов, у которых дивертикулы ободочной кишки диагностируются на начальных стадиях, до развития осложнений, крайне низкая. По разным источникам, переход дивертикулов в дивертикулярную болезнь составляет 5–20%. При этом у 75% пациентов развивается острый дивертикулит, а у 25% – все другие осложнения, такие как абсцессы, перфорации, перитонит и различные свищи, от которых умирают до 10% заболевших в течение одного года.

Цель. Определение степени тяжести гнойно-воспалительного процесса при осложненной дивертикулярной болезни с помощью эндогенных индексов интоксикации.

Материалы и методы. Оценены показатели периферической крови 206 пациентов, которым проведено хирургическое лечение по поводу осложненной дивертикулярной болезни. Для оценки тяжести эндогенной интоксикации на фоне осложнений дивертикулярной болезни заимствовали готовые формулы лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по Л.Я. Кальф-Калифу, ядерного индекса интоксикации (ЯИИ) по Г.А. Даштоянцу и нейтрофильно-лимфоцитарного индекса интоксикации (НЛИИ) без модификации, в которых использованы основные гематологические показатели, косвенно отражающие происходящие в организме гнойно-воспалительные процессы.

Результаты. Анализ полученных данных показывает, что значения ЛИИ, ЯИИ и НЛИИ при госпитализации пациентов по поводу острых осложнений дивертикулярной болезни были достоверно выше, чем к моменту выписки, и высокий уровень корреляции между острыми осложнениями дивертикулярной болезни и тяжестью состояния пациентов.

Выводы:

1. Нормальное течение послеоперационного периода и выздоровление пациента во многом зависит от степени выраженности дооперационной эндогенной интоксикации.
2. ЯИИ не может быть критерием выраженности эндогенной интоксикации при гнойно-воспалительных осложнениях, он не коррелирует с тяжестью состояния этих пациентов.
3. С помощью ЛИИ и НЛИИ можно определить степень тяжести гнойно-воспалительного процесса, прогнозировать течение болезни и контролировать эффективность лечения.

Ключевые слова: дивертикулы, ободочная кишка, дивертикулярная болезнь, эндогенная интоксикация, индексы интоксикации.

Abstract

Introduction. The proportion of patients in whom colon diverticula are diagnosed in the early stages before complications develop is extremely low. According to different sources, the conversion of diverticula to diverticular disease is 5–20%. While at, 75% of patients develop acute diverticulitis, and 25% have all other complications, such as abscesses, perforations, peritonitis and various fistulas, from which up to 10% of patients die within one year.

Purpose. Determination of the severity of the purulent inflammatory process in complicated diverticular disease using endogenous indices of intoxication.

Materials and methods. For assessment the severity of the endogenous intoxication, on the background of complications of diverticular disease, we borrowed ready-made formulas for the leukocyte index of intoxication (LII) according to L.Ya. Kalf-Kalifa, nuclear index of intoxication (NII) according to G.A. Dashtoyants and neutrophilic-lymphocytic index of intoxication (NLII), without modification, they used the main hematological indicators, indirectly reflecting the inflammatory processes occurring in the body.

Results. Analysis of the data obtained shows that the value of LII, NII and NLII at the time admission to the hospital of patients with acute complications of diverticular disease was significantly higher than at the time of discharge and a high level of correlation between acute complications of diverticular disease and the severity of the patient's condition.

Conclusions:

1. The normal course of the postoperative period and the patient's recovery largely depends on the severity of preoperative endogenous intoxication.
2. NII cannot be a criterion for the severity of endogenous intoxication in case of purulent inflammatory complications; it does not correlate with the severity of the condition of these patients.
3. With the help of LII and NLII, we can determine the severity of the purulent-inflammatory process, predict the course of the disease and monitor the effectiveness of treatment.

Keywords: diverticula, colon, diverticular disease, endogenous intoxication, intoxication indices.

■ ВВЕДЕНИЕ

Дивертикулы ободочной кишки представляют собой мешковидное образование или карманоподобное выпячивание ее стенки разных размеров от 5 до 150 мм, в среднем 5–10 мм, появляющиеся вследствие перерастяжения ослабленных участков мышечного слоя стенки кишки или вообще его отсутствия в этих местах. Дивертикулоносительство (дивертикулез) возникает на фоне избыточного внутрипросветного давления [1, 2]. Дивертикулярная болезнь (ДБ), которую можно назвать болезнью «западной цивилизации» из-за значительного географического распространения, чаще всего поражает нисходящую и сигмовидную кишки. В последние десятилетия актуальность ДБ определяется не только медицинскими, но и экономическими аспектами, так как все чаще она встречается у лиц трудоспособного возраста и занимает 5-е место среди гастроэнтерологических заболеваний в отношении прямой и непрямой финансовой нагрузки на здравоохранение [3, 4]. Крайне низка доля пациентов, у которых дивертикулы ободочной кишки диагностируются на начальных стадиях до развития осложнений. В большинстве случаев присутствие дивертикулов в стенке кишки протекает бессимптомно на

протяжении всей жизни и становится симптоматическим только тогда, когда они воспаляются [5–7].

По данным многих авторов, вероятность перехода дивертикулеза в дивертикулярную болезнь составляет 5–20%. При этом у 75% пациентов развивается острый дивертикулит, а у 25% – все другие осложнения, такие как абсцессы, перфорации, перитонит и различные свищи, от которых умирают до 10% заболевших в течение одного года [8–10]. Перфорация дивертикула является четвертой по частоте среди причин экстренного хирургического вмешательства после острого аппендицита, перфоративной гастродуоденальной язвы и кишечной непроходимости, а также третьей при формировании кишечных стом. При дивертикулярной болезни частота развития внутрибрюшного абсцесса или перитонита составляет 3,5–4 случая на 100 тысяч человек в год [9, 11, 12]. Толстокишечные кровотечения как осложнение дивертикулярной болезни возникают у 3–15% пациентов. Доля дивертикулярной болезни среди других причин толстокишечных кровотечений колеблется от 20 до 40% [13].

Для определения распространенности воспалительного процесса при острых осложнениях ДБ применяют классификацию E.J. Hinchey (1999) [14]:

- I стадия – параколический абсцесс или флегмона;
- II стадия – тазовый, интраабдоминальный или ретроперитонеальный абсцесс;
- III стадия – диффузный фибринозно-гнойный перитонит;
- IV стадия – диффузный каловый перитонит.

В условиях развившихся осложнений ДБ и влияния токсических веществ организм немедленно реагирует, но не может положительно влиять на происходящие процессы. На начальных стадиях происходит дезорганизация работы всех сегментов толстой кишки, что влияет в первую очередь на транзитную функцию, а в конечном итоге развивается системный воспалительный ответ с последующей дисфункцией различных органов и тканей, что приводит к развитию полиорганной недостаточности. Это все происходит на фоне развившегося синдрома эндогенной интоксикации и каскадного освобождения провоспалительных медиаторов. Кроме того, токсические вещества и цитокины, циркулируя в крови, нарушают сосудистый тонус, реологию крови, кинетические и механические свойства клеток крови, что является причиной острой гипоксии тканей [15, 16]. Острая гипоксия – одно из важных звеньев патогенеза синдрома эндогенной интоксикации. Она вызывает гипергликемию, гиперлипидемию и угнетение функции органов детоксикации (печень, почки, легкие, желудочно-кишечный тракт и иммунная система) [17, 18]. Вместе с тем токсические вещества блокируют выход молекул альбумина, который является важным регулятором обменных процессов и выполняет транспортную функцию для многих веществ за счет малого размера его молекул.

Нарушение основных функций альбумина приводит к нарушению транспортного сообщения между клетками и переносу полезных веществ, необходимых для нормального заживления ран, в том числе и межкишечных анастомозов [19, 20]. Нормальное течение послеоперационного периода во многом зависит от степени выраженности

Острая гипоксия – одно из важных звеньев патогенеза синдрома эндогенной интоксикации. Она вызывает гипергликемию, гиперлипидемию и угнетение функции органов детоксикации (печень, почки, легкие, желудочно-кишечный тракт и иммунная система).

эндогенной интоксикации, которая отражается функциональными изменениями в периферической крови, чаще всего неспецифичными, но в то же время показывает реальные системные процессы, происходящие в целом в организме [21, 22]. Для оценки тяжести эндогенной интоксикации мы заимствовали готовые формулы лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по Л.Я. Кальф-Калифу, ядерного индекса интоксикации (ЯИИ) по Г.А. Даштоянцу и нейтрофильно-лимфоцитарного индекса интоксикации (НЛИИ) без модификации, в которых использованы основные гематологические показатели, косвенно отражающие происходящие в организме гнойно-воспалительные процессы [23, 24].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение степени тяжести гнойно-воспалительного процесса при осложненной дивертикулярной болезни с помощью эндогенных индексов интоксикации.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценены показатели периферической крови 206 пациентов, которым проведено хирургическое лечение по поводу осложненной дивертикулярной болезни в Республиканском центре реконструктивной хирургической гастроэнтерологии и колопроктологии на базе УЗ «Минская областная клиническая больница» в период с 1998 по 2018 г. Среди них было 105 женщин (51%) в возрасте от 32 до 82 лет и 101 мужчина (49%) в возрасте от 35 до 87 лет. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от проводимого хирургического вмешательства. В первую группу вошли 94 (45,6%) повторных пациента, которые ранее были оперированы по поводу различных форм осложнений ДБ, которым были сформированы кишечные стомы разных уровней. В центре им проведен второй этап хирургического лечения в виде реконструктивно-восстановительных операций. Во вторую группу вошли 112 (54,4%) первичных пациентов, которые имели одно и более осложнений, но для правильности и удобства статистического анализа мы выбрали одно, но самое тяжелое, которое могло бы повлиять на объем хирургического лечения.

В зависимости от характера течения осложнений разделили первичных пациентов на экстренных (с острой патологией) и плановых (с хронической патологией). 67 (59,8%) пациентов имели показания к экстренному хирургическому вмешательству: дивертикулит – 14 (12,5%); прикрытая перфорация с инфильтратом – 29 (43,3%); перфорация с абсцессом – 15 (13,4%); кишечное кровотечение – 2 (1,7%); перфорация с перитонитом – 3 (2,7%); толстокишечная непроходимость – 4 (3,5%).

Хронические осложнения имели 45 (40,2%) пациентов: наружный кишечный свищ – 12 (10,7%); моче-пузырно-толстокишечный свищ – 5 (4,5%); кишечно-вагинальный свищ – 3 (2,7%); тонко-толстокишечный свищ – 11 (9,8%); желчно-пузырно-толстокишечный свищ – 1 (0,9%); спаечная болезнь брюшной полости – 9 (8%); рубцовый стеноз ободочной кишки – 4 (3,5%).

Оценку эндогенной интоксикации мы производили с помощью формул, наиболее известных и широко используемых коэффициентов, в которых использованы основные клетки периферической крови при

поступлении пациента в стационар и непосредственно перед выпиской. Их уровень в крови повышается при гнойно-воспалительных процессах.

1. Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) вычисляется по формуле Я.Я. Кальф-Калифа:

$$\frac{(4М + 3Ю + 2П/Я + С/Я) \times (Пл + 1)}{(Мон + Лимф) \times (Э + 1)} \quad [21, 23, 24]:$$

- легкая степень эндогенной интоксикации – 1,6–3 у. е.;
 - средняя степень эндогенной интоксикации – 3,1–5 у. е.;
 - тяжелая степень эндогенной интоксикации – 5,1 и более у. е.
2. Ядерный индекс интоксикации (ЯИИ) вычисляется по формуле Г.Д. Даштаянца:

$$\frac{Мон + Ю + П/Я}{С/Я} \quad [21, 23, 24]:$$

- легкая степень эндогенной интоксикации – 0,05–0,1 у. е.;
 - средняя степень эндогенной интоксикации – 0,2–1,0 у. е.;
 - тяжелая степень эндогенной интоксикации – 1,1 и более у. е.
3. Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс интоксикации вычисляется по формуле:

$$\frac{Нейтр}{Лимф} \quad [21, 23, 24]:$$

- легкая степень эндогенной интоксикации – 3,5–4;
- средняя степень эндогенной интоксикации – 4,1–4,5;
- тяжелая степень эндогенной интоксикации – 4,6 и более.

Примечания: Мие – миелоциты, Ю – юные клетки, П/Я – палочкоядерные нейтрофилы, С/Я – сегментоядерные нейтрофилы, Пл – плазматические клетки, Мон – моноциты, Лимф – лимфоциты, Э – эозинофилы, Нейтр – нейтрофилы.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с применением программы Statistica 8.0. Использованы описательная статистика (средние значения и разброс для количественных признаков, расчет долей) и сравнение признаков в группах (descriptive stat., $X \pm 1,96 \cdot SD$). Результаты считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных показывает, что значения ЛИИ, ЯИИ и НЛИИ при госпитализации пациентов по поводу острых осложнений дивертикулярной болезни были достоверно выше, чем к моменту выписки. Коэффициент корреляции Rs при кровотечении, дивертикулитах с инфильтратами без разрушения стенки кишки, прикрытых перфорациях с инфильтратами и абсцессами, согласно непараметрическим критериям Спирмена, составил 0,92, 0,89 и 0,88 соответственно. Это говорит о высоком уровне корреляции между острыми осложнениями

дивертикулярной болезни и тяжестью состояния пациентов. По поводу неудавшейся остановки профузного кровотечения из дивертикулов были оперированы два пациента в возрасте 66 и 77 лет. При этом уровни ЛИИ ($0,75 \pm 0,11$), ЯИИ ($0,14 \pm 0,02$) и НЛИИ ($3,1 \pm 0,6$) находились в пределах нормы как во время госпитализации, так и к моменту выписки – $0,32 \pm 0,05$, $0,07 \pm 0,01$ и $2,4 \pm 0,5$ соответственно, вероятность ошибки при этом (P) была $< 0,01$. Экстренно госпитализированы 14 пациентов, у которых диагностированы дивертикулиты с пристеночными инфильтратами (до 5 см) без разрушения стенки ободочной кишки. Согласно показателям ЛИИ ($2,98 \pm 0,44$), ЯИИ ($0,23 \pm 0,03$) и НЛИИ ($3,5 \pm 0,7$) у них была отмечена легкая степень эндогенной интоксикации, однако после хирургического лечения и к моменту выписки все показатели пришли в норму: ЛИИ $0,42 \pm 0,06$, ЯИИ $0,17 \pm 0,02$ и НЛИИ $2,6 \pm 0,5$, вероятность ошибки $< 0,05$. При вычислении показателей ЛИИ, ЯИИ и НЛИИ у 29 пациентов с прикрытой перфорацией с инфильтратами ($3,22 \pm 0,5$, $0,23 \pm 0,03$, $3,8 \pm 0,8$ соответственно) и у 15 пациентов с прикрытой перфорацией с абсцессами ($3,95 \pm 0,6$, $0,2 \pm 0,03$, $4,3 \pm 0,9$ соответственно) была выявлена средняя степень эндогенной интоксикации при госпитализации. К моменту выписки ЛИИ и НЛИИ нормализовались и составили для прикрытой перфорации с инфильтратами $0,3 \pm 0,04$, $3,0 \pm 0,6$ соответственно, а для прикрытой перфорации и абсцессами ЛИИ $2,22 \pm 0,3$ и НЛИИ $2,8 \pm 0,6$. При этом ЯИИ остался без изменений на уровне легкой степени эндогенной интоксикации и составил для прикрытой перфорации с инфильтратом $0,12 \pm 0,02$, а для прикрытой перфорации с абсцессами $0,13 \pm 0,02$, вероятность ошибки $< 0,05$. На фоне развития более тяжелых осложнений, таких как перфорация дивертикулов с перитонитом, кишечная непроходимость, среднее значение (Rs) было достоверно ниже к концу лечения, чем при госпитализации, и составило для ЛИИ, ЯИИ и НЛИИ – $0,72$, $0,69$ и $0,70$ соответственно, что говорит о высоком уровне корреляции между перитонитом, кишечной непроходимостью и тяжелым состоянием пациентов. Развитие перитонита при госпитализации вызвало разные степени тяжести эндогенной интоксикации у 3 пациентов: ЛИИ $8 \pm 1,2$ соответствует тяжелой степени эндогенной интоксикации; ЯИИ $0,2 \pm 0,03$ соответствует средней степени эндогенной интоксикации; НЛИИ $5,1 \pm 1$ соответствует тяжелой степени эндогенной интоксикации. К моменту выписки показатели ЛИИ ($2,4 \pm 0,35$) и НЛИИ ($3,2 \pm 0,6$) нормализовались, а ЯИИ ($0,12 \pm 0,02$) оставался на уровне легкой степени эндогенной интоксикации. При кишечной непроходимости, диагностированной у 4 пациентов, показатели ЛИИ ($5 \pm 0,75$) и НЛИИ ($4,5 \pm 0,9$) были на уровне средней степени эндогенной интоксикации, а ЯИИ ($0,14 \pm 0,02$) на уровне легкой степени эндогенной интоксикации, к моменту выписки ЛИИ ($1,2 \pm 0,2$) и НЛИИ ($3,1 \pm 0,6$) пришли в норму, а ЯИИ ($0,11 \pm 0,01$) оставался без изменений. Вероятность ошибки при перитоните и кишечной непроходимости $P > 0,05$ (табл. 1). Несмотря на снижение эндогенной интоксикации после хирургического лечения у выживших пациентов этой группы, летальность составила 66,7%, т. е. умерло два пациента из трех на фоне развившегося перитонита, а на фоне кишечной непроходимости умерло два пациента из четырех (50%). К таким результатам, на наш взгляд, привело прогрессирование течения воспалительного процесса до истощения резервных возможностей организма и развития

полиорганной недостаточности. Этому способствовали следующие факторы: позднее обращение пациентов за медицинской помощью; несвоевременная постановка правильного диагноза; неправильная интраоперационная оценка границ резекции ободочной кишки;

Таблица 1
Острые осложнения дивертикулярной болезни

Table 1
Acute complications of diverticular disease

Осложнения	Число пациентов, n=67	Летальность (%)	Эндогенные индексы интоксикации					
			ЛИИ		ЯИИ		НЛИИ	
			При госпит.	При выписке	При госпит.	При выписке	При госпит.	При выписке
Кровотечение	2 (2,1%)	0%	0,75±0,11	0,32±0,05	0,14±0,02	0,07±0,01	3,1±0,6	2,4±0,5
Дивертикулит с инфильтратами без разрушения стенки ОК	14 (20,9%)	0%	2,98±0,44	0,42±0,06	0,23±0,03	0,17±0,02	3,5±0,7	2,6±0,5
Прикрытая перфорация с инфильтратом	29 (43,3%)	0%	3,22±0,5	0,3±0,04	0,23±0,03	0,12±0,02	3,8±0,8	3,0±0,6
Перфорация с абсцессом	15 (22,4%)	0%	3,95 ±0,6	2,22 ±0,3	0,2 ±0,03	0,13±0,02	4,3±0,9	2,8±0,6
Перфорация с перитонитом	3 (4,5%)	2 (66,7%)	8 ±1,2	2,4 ±0,35*	0,2±0,03	0,12±0,02	5,1±1	3,2±0,6
Кишечная непроходимость	4 (5,1%)	2 (50%)	5±0,75	1,2±0,2**	0,14±0,02	0,11±0,01	4,5±0,9	3,1±0,6

Примечания: * у одного выжившего пациента; ** у двух выживших пациентов.

Таблица 2
Хронические осложнения дивертикулярной болезни

Table 2
Chronic complications of diverticular disease

Осложнения	Число пациентов, n=45	Летальность (%)	Эндогенные индексы интоксикации					
			ЛИИ		ЯИИ		НЛИИ	
			При госпит.	При выписке	При госпит.	При выписке	При госпит.	При выписке
Спаечная болезнь	9(8,3%)	0%	1,83±0,3	1,8±0,3	0,08±0,01	0,08 ±0,01	3,2±0,6	2,1±0,4
Стеноз ободочной кишки	4 (3,5%)	0%	0,73±0,1	0,25±0,04	0,18±0,03	0,1±0,02	2,8±0,5	1,9±0,4
Наружный кишечный свищ	12 (10,7%)	0%	1,54±0,2	0,24±0,04	0,17±0,02	0,07±0,01	3,4±0,6	2,5±0,5
Тонко-толстокишечный свищ	11 (9,8%)	0%	3,03±0,4	1,27 ±0,2	0,2 ±0,03	0,15±0,02	3,8±0,7	2,7±0,5
Желчепузырно-толстокишечный свищ	1 (0,9%)	0%	2,67±0,4	0,38±0,06	0,2 ±0,03	0,07±0,01	3,7±0,7	3,1±0,6
Мочепузырно-толстокишечный свищ	5 (4,5%)	0%	1,27±0,2	0,5±0,08	0,2±0,03	0,16±0,02	4±0,8	2,9±0,6
Толстокишечно-вагинальный свищ	3 (2,7%)	0%	2,97±0,4	0,67±0,1	0,25±0,04	0,14±0,02	3,9±0,8	3,2±0,6

неправильный выбор метода завершения хирургического вмешательства (колостома или первичный анастомоз); неправильное ведение пациентов в послеоперационном периоде; отсутствие четкой детоксикационной программы и возраст пациентов со сниженным иммунитетом (возраст умерших пациентов на фоне перфорации с перитонитом 63 и 65 лет, кишечной непроходимости 60 и 73 года).

При хронических осложнениях (спаечная болезнь, стеноз ободочной кишки, наружный кишечный свищ, тонко-толстокишечный свищ, желчепузырно-толстокишечный свищ, мочепузырно-толстокишечный свищ, толстокишечно-вагинальный свищ) отслеживается высокий уровень коэффициента корреляции, согласно непараметрическим критериям Спирмена, во всех случаях – RS для ЛИИ = 0,9, для ЯИИ = 0,88 и для НЛИИ = 0,9, $P < 0,05$ (табл. 2). Среднее значение выборки при госпитализации было достоверно выше, чем к моменту выписки из стационара, в трех случаях соответствовало легкой степени либо было на границе средней степени. Эти цифры соответствуют классическим проявлениям хронических осложнений ДБ.

■ ВЫВОДЫ

1. Нормальное течение послеоперационного периода и выздоровление пациента во многом зависит от степени выраженности дооперационной эндогенной интоксикации, которая отражается функциональными изменениями в периферической крови. Эти изменения чаще всего неспецифичны, но в то же время показывают реальные системные процессы, происходящие в целом в организме.
2. При гнойно-воспалительных осложнениях ДБ ЯИИ (перфорация с перитонитом) и при кишечной непроходимости ЯИИ не коррелирует с тяжестью состояния таких пациентов и не может поэтому быть критерием выраженности эндогенной интоксикации.
3. С помощью ЛИИ и НЛИИ мы можем не только определить степень тяжести гнойно-воспалительного процесса, но и применять их как прогностический критерий течения болезни и контроля за лечением.

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

Authors' contribution: Hadji Ismail I. – collecting material, processing, writing text; Varabei A. – text editing; Kastiuk S. – research concept; Poluyan O. – study design.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Melchior S., Cudovic D., Jones J. et al. Diagnosis and surgical management of colovesical fistulas due to sigmoid diverticulitis. *J Urol.* 2009 Sep;182(3):978–982.
2. Young-Fadok T.M., Roberts P.L., Spencer M.P., Wolff B.G. Colonic diverticular disease. *Curr Prob Surg* 2000;37:459–514.
3. Wehrmann K. Colon Diverticulosis-diverculitis Freiburg (Germany) Dr. falk Pharma GmbH, 2005. 44 p.

4. Rueda J.C., Jimenez A., Caro A., Feliu F., Escuder J., Gris F., Spuch J., Vicente V. Home treatment of uncomplicated acute diverticulitis. *Int Surg.* 2012 Jul;97(3):203–9.
5. Isilay Nadir, Yasemin Ozin, Zeki Mesut Yalin Kilic, Dilek Oguz, Aysel Ulker, Keman Arda. Colovesical fistula as a complication of colonic diverticulosis: diagnosis with virtual colonoscopy. *Turk J Gastroenterol.* 2011;22(1):86–88.
6. West A.B., Losada M. The pathology of diverticulosis coli. *J Clin. Gastroenterol.* 2004;38:51–6.
7. Pollard S.G., Macfarlane R., Greotorex R., et al. Colovesical fistula. *Ann R Coll Surg Engl.* 1987;69:163–5.
8. Shelygin Yu.A., Achkasov S.I., Blagodarnyj L.A. et al. *Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu vzroslykh pacientov divertikulyarnoy bolezni'yu obodochnoj kishki* [Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of adult patients with diverticular colon disease]. M., 2013, 22 p.
9. Humes D.J. Changing Epidemiology: Does It Increase Our Understanding. *Dig Dis.* 2012, 30: 6–11.
10. Pittet O., Kotzampassakis N., Schmidt S. et al. Recurrent left colonic episodes: more severe than the initial diverticulitis? *World J Surg.* 2009 Mar, 33(3): 547–552.
11. Commane D.M., Arasaradnam R.P., Mills S., et al. Diet, ageing and genetic factors in the pathogenesis of diverticular disease. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(20):2479–88.
12. Etzioni D.A., Mack T.M., Beart R.W., et al. Diverticulitis in the United States: 1998–2005. Changing patterns of disease and treatment. *Ann Surg.* 2009; 249:210–7.
13. Suzuki K., Uchiyama S., Imajyo K., et al. Risk factors for colonic diverticular hemorrhage: Japanese Multicenter Study. *Digestion* 2012; 85:261–5.
14. Hinchey E.J. Treatment of perforated diverticular disease of the colon. *AdvSurg.* 1978;12:85–109.
15. Shmoilov D.K., Karimov I.Z., Odyntseva T.N. (2012) Pathogenic role of endogenous intoxication. *Lab. Diagnostic*, 2, 65–69.
16. Waserman S., Nair P., Snider D., Conway M. et al. (2012). Local and systemic immunological parameters associated with remission of asthma symptoms in children. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 8 (1), 16. doi: 10.1186/1710-1492-8-16.
17. Pike K.C., Crozier S.R., Lucas J.S.A., Inskip H.M., Robinson S. et al. (2010) Patterns of fetal and infant growth are related to atopy and wheezing disorders at age 3 years. *Thorax*, 65 (12), 1099–1106. doi: 10.1136/thx.2010.134742.
18. Uddin M., Nong G., Ward J., Seumois G. et al. (2010) Prosurvival activity for airway neutrophils in severe asthma. *Thorax*, 65 (8), 684–689. doi: 10.1136/thx.2009.120741.
19. Cornwell W., Kim V., Song C., Rogers T. (2010) Pathogenesis of Inflammation and Repair in Advanced COPD. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 31 (03), 257–266. doi: 10.1055/s-0030-1254066.
20. Gernez Y., Tirouvanziam R., Chanez P. (2010) Neutrophils in chronic inflammatory airway diseases: can we target them and how. *European Respiratory Journal*, 35 (3), 467–469. doi: 10.1183/09031936.00186109.
21. Mustafina Zh.G., Kramarenko Yu.S., Kobceva V.Yu. Integral'nye gematologicheskie pokazateli v ocenke immunologicheskoy reaktivnosti organizma u bol'nyh s oftal'mopatiyami [Integral hematological parameters in the assessment of the body's immunological reactivity in patients with ophthalmopathology]. *Klin. lab. Diagnostika*, 1999; 5: 47–48.
22. Tihonchuk V.S., Ushakov I.B., Karpov V.N., Zuev V.G. Vozmozhnosti ispol'zovaniya novykh integral'nykh pokazatelej perifericheskoy krovi cheloveka [Possibilities of using new integral indicators of human peripheral blood]. *Voenno-med. zhurnal*, 1992; 313 (3): 27–31.
23. Ostrovskij V.K. Ocenka tyazhesti i prognoz gnojno-destruktivnykh zabolevanij organov bryushnoj polosti [Assessment of the severity and prognosis of purulent-destructive diseases of the abdominal organs]. *Hirurgiya*, 2007;1:33–37.
24. Karpunina T.I., Godovalov A.P., Busyrev YU.B. Metodicheskie podhody k ocenke citokinovogobalansa i lejkcitarnoj reakcii pri obturacii zhelchevyvodyashchih putej razlichnogo geneza [Methodological approaches to the assessment of cytokine balance and leukocyte response in obstruction of biliary tract of various origins]. *Medicinskaya immunologiya*, 2018;20(6):825–832. doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-825-832.

Подана/Submitted: 24.06.2021

Принята/Accepted: 08.12.2021

Контакты/Contacts: docismailabbas@gmail.com

БОЛЬШЕ НЕ НУЖНО ТРАТИТЬ ВРЕМЯ НА РЕГИСТРАЦИЮ!

«ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ» УПРАЗДНЯЮТ РЕГИСТРАЦИЮ НА САЙТЕ.
БОЛЬШЕ НИКАКОГО «LOG IN»!

Теперь все журналы вы можете скачивать
на сайте **RECIPE.BY БЕСПЛАТНО И БЕЗ РЕГИСТРАЦИИ.**

- Читайте обзоры оригинальных и экспериментальных исследований.
- Сравнивайте комментарии ведущих специалистов.
- Изучайте новые технологии диагностики и лечения.
- Перенимайте опыт коллег в нетипичных клинических случаях.

На печатные версии журналов вы можете подписаться через отделения РУП «Белпочта» или оформить подписку прямо на сайте издательства.

Для этого вам необходимо зарегистрироваться:

- заходим на сайт recipe.by;
- нажимаем «Регистрация» в правом верхнем углу и заполняем все поля;
- на главной странице сайта нажимаем «Посмотреть все журналы» и выбираем интересующий вас журнал;
- справа от обложки нажимаем «Оформить подписку»;
- выбираем период подписки и страну для отправки журналов, нажимаем «Оформить подписку»;
- ваша покупка появилась в корзине в правом верхнем углу, нажимайте на нее;
- в появившемся окне проверяем точность введенной информации, вписываем адрес доставки и нажимаем «Оформить заказ»;
- попадаем на сайт оплаты webpay.by, вводим всю необходимую информацию и оплачиваем;
- письмо с оплатой и информацией о подписке придет вам на почту, указанную при регистрации;
- по мере выхода журналов они будут отправляться по указанному адресу;
- при возникновении вопросов с вами может связаться наш специалист, поэтому обязательно указывайте ваш контактный телефон.

**ТАКИМ ОБРАЗОМ ВЫ МОЖЕТЕ ПОДПИСЫВАТЬСЯ
И НА ДРУГИЕ ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСТВА.**

**При возникновении вопросов вы можете связаться с нашим специалистом:
podpiska@recipe.by, +375296330137.**

АКТОВЕГИН РАБОТАЕТ ДЛЯ ЖИЗНИ КЛЕТОК*



Необходимо учитывать особенности применения препарата.

*Имеются в виду, что Актовегин повышает жизнеспособность клеток в условиях ишемии. Вольфганг К. Ретинг, Г. Шенкер, М. В. и др. Актовегин: A biological drug for more than 5 decades. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2011, 151(2-4), 46-48

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного средства АКТОВЕГИН / АКТОВЕГИН

Состав: 1 ампула (10 мл) содержит в качестве активного вещества сухой депротеинизированный гемодериват крови телет — 80 мг (в виде актовегина хлорида — 3,8 мг, содержащий хлорид натрия — 33,6 мг, вспомогательные вещества: вода для инъекций — до 2 мл); 5 ампул (5 мл) содержат в качестве активного вещества сухой депротеинизированный гемодериват крови телет — 200 мг (в виде актовегина концентрата — 1,0 мг, содержащий натрий хлорид — 134,0 мг, вспомогательные вещества: вода для инъекций — до 5 мл; 1 ампула (10 мл) содержит в качестве активного вещества сухой депротеинизированный гемодериват крови телет — 400 мг (в виде актовегина концентрата — 2,0 мг, содержащий натрий хлорид — 268,0 мг, вспомогательные вещества: вода для инъекций — до 10 мл). **Лекарственная форма:** Раствор для инъекций 40 мг/мл — 2 мл, 5 мл, 10 мл. **Фармакологическая группа:** Прочие гематопоэтические средства. Код АТХ: B04A. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Фармакодинамика:** Депротеинизированный гемодериват крови телет вызывает увеличение энергетического метаболизма клеток, на клеточном

уровне усиливает синтез нуклеиновых кислот, стимулирует синтез белков, повышает активность ферментов, усиливает окислительные процессы, стимулирует синтез АТФ и, соответственно, увеличивает энергетическое обеспечение клеток. При дефиците кислорода и нарушении окислительного функционирования энергетического метаболизма (ишемия, субстратный дефицит) и при состоянии с увеличенными энергетическими потребностями (травмация, регенерация) АКТОВЕГИН стимулирует энергетические процессы функционального метаболизма и митохондриального состояния. В качестве вторичного эффекта наблюдается улучшение кровообращения. **Фармакокинетика:** С помощью иммуноаналитических методов невозможно изучать фармакокинетические показатели препарата АКТОВЕГИН, так как абсорбция, распределение и выведение, поскольку его активные ингредиенты являются физиологическими компонентами, которые в нормальных условиях присутствуют в организме. Изучение различных параметров в эксперименте на животных и в клинических исследованиях показало, что эффект препарата АКТОВЕГИН начинает проявляться самое позднее через 30 минут после применения. Максимальный эффект после парентерального введения или перорального приема достигается через 3 часа (2 — 6 часов). **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе деменция), периферические (артериальная и венозная) сосудистые нарушения и их последствия (длительная ишемия конечностей, венозные заболевания), а

также после диабетической полинейропатии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Наличие аллергии на АКТОВЕГИН или аналогичные препараты или на вспомогательные вещества. **МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:** При парентеральном введении АКТОВЕГИНА необходимо соблюдать стерильность при проведении манипуляций. АКТОВЕГИН предназначен для однократного использования, поскольку он не содержит консервирующих добавок. При применении АКТОВЕГИНА следует соблюдать осторожность на более 5 мл, поскольку раствор является гипертоническим. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** Не известно. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** В редких случаях могут наблюдаться нежелательные эффекты, оцениваемые согласно следующей классификации частоты их возникновения. Очень частые > 1/10. Частые от > 1/10 до < 1/10. Редкие от < 1/10 до < 1/100. Очень редкие < 1/1000. Частота не установлена (частоту невозможно определить на основании доступных данных). **Нарушения со стороны иммунной системы:** Редкие: аллергические реакции (лекарственная аллергия, симптомы анафилактического шока). **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** Редкие: Крапивница, прилики крови к лицу. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** По рецепту врача. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Takeda Austria GmbH, Австрия ул. Санкт-Петер-Штрассе, 25, 4020, Линц Takeda Austria GmbH, Austria 25 Peter Strasse 25, 4020 Linz.

Дополнительная информация о лекарственном средстве содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства Актовегин.
http://www.takeda.by/medinfo/10393_15_16_20.pdf

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

РЕКЛАМА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ. В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ СЛЕДУЕТ ПРИМЕНЯТЬ ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ, ЧТО ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ПОЛЬЗА ПРЕВЫШАЕТ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ РИСК ДЛЯ РЕБЕНКА. ДЛИТЕЛЬНОСТЬ КУРСА ЛЕЧЕНИЯ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ИНДИВИДУАЛЬНО СОГЛАСНО СИМПТОМАТИКЕ И ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ.

Регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения Республики Беларусь 10392/13/16/20/21 от 04.06.2020 действительно бессроочно Сообщить о нежелательных явлениях или жалобах на качество лекарственного средства Вы можете по адресу: Представительство ООО «Takeda Österreich Holding GmbH» (Австрийская Республика) в Республике Беларусь, пр. П. Победителей, 84, офис 27, 220020, г. Минск, Республика Беларусь или по телефону +375 17 240 41 20, факс +375 17 240 41 30. E-mail: AE.Belarus@takeda.com
Информация предназначена для специалистов здравоохранения.
Представительство ООО «Takeda Österreich Holding GmbH» (Австрийская Республика) в Республике Беларусь, пр. П. Победителей, 84, офис 27, 220020, г. Минск, Республика Беларусь. Тел. +375 17 240 41 20 Факс +375 17 240 41 30

C-APROM/BI/AVG/069

