

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ХИРУРГИЯ

Восточная
Европа

2023, том 12, № 4

Surgery. Eastern Europe

International Scientific Journal

2023 Volume 12 Number 4



Брошь от Tiffany & Co. в виде императорского пингвина
из бриллиантов и спесартинов, бережно охраняющего жемчужное яйцо

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



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ХИРУРГИЯ

Восточная
Европа

surgery.recipe.by
recipe-russia.ru

2023, том 12, № 4

Основан в 2011 г.

Беларусь

Журнал зарегистрирован

Министерством информации Республики Беларусь
24 ноября 2011 г.
Свидетельство № 1494

Учредители:

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

Редакция:

Директор Л.А. Евтушенко

Заместитель главного редактора А.В. Жабинский

Руководитель службы рекламы и маркетинга М.А. Коваль

Технический редактор Д.В. Нужин

Адрес:

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

Россия

Журнал зарегистрирован

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

Учредитель и издатель

ООО «Вилин»

Редакция:

Директор Н.А. Рабкова

Адрес:

214522, Смоленская обл., Смоленский р-н,
с.п. Катynское, п. Авторемзавод, д. 1А, пом. 413
Тел.: +7 4812 51 59 23
e-mail: surgery@recipe.by

Подписка

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

В электронных каталогах на сайтах агентств:
ООО «Прессинформ», ООО «Кризитив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс»

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

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию

Журнал выходит один раз в три месяца
Цена свободная

Подписано в печать: 11.12.2023

Дата выхода в свет: 21.12.2023

Формат 70x100^{1/16}

Печать офсетная

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

Заказ №

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».

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

© «Хирургия. Восточная Европа»

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

© УП «Профессиональные издания», 2023

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2023

© ООО «Вилин», 2023

Главные редакторы:

Гаин Юрий Михайлович, д. м. н., проф., заслуженный деятель науки Республики Беларусь (Беларусь)

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

Редакционная коллегия:

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

Стебунов С.С., д.м.н., проф., Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск, Беларусь)
Строцкий А.В., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Татур А.А., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Третьяк С.И., д.м.н., проф., академик НАН Беларуси, Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Хрыщанович В.Я., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Шахрай С.В., д.м.н., проф., Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Щерба А.Е., д.м.н., проф., Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск, Беларусь)

Редакционный совет:

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

Рецензируемое издание

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

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

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

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

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

International Scientific Journal

SURGERY

Eastern Europe

Khirurgiya. Vostochnaya Evropa

surgery.recipe.by
recipe-russia.ru

2023 Volume 12 Number 4

Founded in 2011

Belarus

The journal is registered

by the Ministry of information of the Republic of Belarus
on November 24, 2011
Certificate No. 1494

Founders:

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

Editorial office:

Director L. Evtushenko

Deputy editor-in-chief A. Zhabinski

Head of advertising and marketing department M. Koval

Technical editor D. Nuzhin

Address:

220049, Knorin str., 17, Minsk
Phones: +375 17 322 16 77, 322 16 78
e-mail: surgery@recipe.by

Russia

The journal is registered

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

Founder and Publisher

LLC "Vilin"

Editorial office:

Director N. Rabkova

Address:

214522, Smolensk region, Smolensk district,
rural settlement Katynskoye, Avtozemzavod village, 1A, office 413
Phone: +7 4812 51 59 23
e-mail: surgery@recipe.by

Subscription

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

In the electronic catalogs on web-sites of agencies:
LLC "Pressinform"; LLC "Kriektiv Servis Bend";
LLC "Ekaterinburg-OPT"; LLC "Globalpress"

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

Concerning acquisition of the journal address to the editorial office

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

Sent for the press: 11.12.2023

Release date: 21.12.2023

Format 70×100 1/16

Litho

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

Order No.

Printed in printing house

© "Surgery. Eastern Europe"

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

© "Professional Editions" UE, 2023

© Design and decor of "Professional Editions" UE, 2023

© "Vilin" LLC, 2023

Editors-in-Chief:

Yuri M. Gain, Dr. of Med. Sci., Prof., Honored Scientist of the Republic of Belarus (Belarus)

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

Editorial Board:

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

Stebunov S., Dr. of Med. Sci., Prof., Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (Minsk, Belarus)
Strotsky A., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Tatur A., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Tretiak S., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of NAS of Belarus, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Varabei A., Dr. of Med. Sci., Prof., Assoc. of NAS of Belarus (Minsk, Belarus)
Volotovskii A., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Zeynalov N., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)
Zhidkov S., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Editorial Council:

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

Peer-Reviewed Edition

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

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

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear. Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

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

Уважаемые читатели, коллеги! Дорогие друзья!

Вот и подошел к своему завершению 2023 год, который запомнится всем нам целым рядом событий во многих сферах человеческой деятельности, в том числе природными и военными катаклизмами, а также новыми открытиями, весомыми достижениями в медицинской науке и практике. Именно в этом году Нобелевский комитет присудил премию по физиологии и медицине венгерскому биохимику Katalin Karikó и американскому ученому Drew Weissman «за открытия в области модификации нуклеозидных оснований, позволившие создать эффективные мРНК-вакцины против COVID-19». Благодаря своим революционным достижениям, которые коренным образом изменили понимание того, как мРНК взаимодействует с иммунной системой, лауреаты внесли вклад в беспрецедентно быстрые темпы разработки эффективных антиковидных вакцин (Pfizer, Moderna и др.) во время распространения одной из глобальных угроз здоровью человечества.

Не менее значимой ежегодной премией, присуждаемой за значительные (прорывные) достижения в области медицины и биологии (прежде всего в вопросах лечения болезней и увеличения продолжительности человеческой жизни), стала «Премия за прорыв в области медицины» (Breakthrough Prize in Life Sciences), неофициально называемая «Оскаром науки», учрежденная в 2013 году интернет-предпринимателями Юрием Мильнером (Mail.ru Group), Марком Цукербергом (Facebook), Сергеем Брином (Google) и Энн Воджицки (23andMe). Премия финансово опирается на специальный одноименный фонд, председателем совета директоров которого стал глава совета директоров Apple Arthur D. Levinson. Каждый год вручается до шести премий в размере 3 млн долларов каждому лауреату, что делает ее крупнейшей в мире в области биологии и медицины. При этом победителей избирают комиссии, состоящие из предыдущих лауреатов в каждой области. Лауреатами премии Breakthrough Prize 2023 года стали Carl H. June и Michel Sadelain за технологию применения CAR-T (модифицированных Т-лимфоцитов) в лечении рака кровяной и лимфоидной систем, включая лейкемии, лимфомы и миеломы. Премия также присуждена Thomas Gasser, Ellen Sidransky и Andrew Singleton за расшифровку генетических причин болезни Паркинсона, предложившим при этом искать ключ к разгадке причин заболевания в роли лизосом, разрушающих и перерабатывающих клеточные компоненты. Лауреатами стали и сотрудники американской фармацевтической компании Vertex Pharmaceuticals Sabine Hadida,



Paul Negulescu и Fredrick Van Goor, которые изобрели первые эффективные лекарства для лечения муковисцидоза (препараты для элиминации белка, который в случае развития болезни не может выполнять свою функцию по пропусканию ионов в клетки и из них) – Trikafta, Orkambi, Kalydeco и Symdeko.

Нельзя не согласиться с современным автором книг для детей и подростков Алекой Вольских, которая писала: «Прошлое и будущее связано. Тот, кто знает тайны прошлого, – повелевает будущим». В этом году медицинская общественность отметила ряд исторических событий, касающихся знаковых достижений, а также юбилейных дат отечественных врачей и ученых, внесших большой вклад в становление и развитие национальной школы хирургии и медицины. Так, в этом году исполнилось 440 лет со дня издания в Кракове одного из ранних трактатов, касающихся вопросов гнойной хирургии, – «Исследование гнилости» (1583), автором которого был Пьеро Симоне Симони, придворный врач великого князя литовского и короля польского Стефана Батория. 250 лет прошло с момента издания придворным хирургом князей Радзивиллов Фридриком Теодором Эме брошюры «Описание камня, находившегося в уретре 22 года и иссеченного в Несвиже 9 февраля 1773 года Фридриком Теодором Эме, практиком медицины, хирургии и акушерства, с гравюрами» (1773). Также исполнилось 175 лет со дня рождения Ричарда Карловича Яновского (1848–1921), доктора медицины, основателя полостной хирургии в Минске, президента Общества минских врачей, организатора и председателя ряда съездов врачей Минской губернии; 140 лет со дня рождения Савелия Мироновича Рубашова (1883–1957), заслуженного деятеля науки БССР, доктора медицинских наук, профессора, заведующего хирургическими кафедрами медицинского факультета БГУ, Минского медицинского института, Белорусского института усовершенствования врачей, 2-го Ленинградского, Новосибирского и Кишиневского медицинских институтов, автора исследований в области эндокринологии, урологии, гематологии и онкологии; 130 лет со дня рождения известного отечественного хирурга Владимира Павловича Матешука (1893–1966), доктора медицинских наук, профессора, главного врача 1-й Борисовской городской больницы (1930–1935), преподавателя кафедры хирургии (1935–1938), заведующего кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии Витебского медицинского института (1938–1941), заведующего кафедрой факультетской хирургии (1944–1966) Ярославского медицинского института, автора ряда оригинальных и широко

распространенных в СССР лечебных технологий и методов (например, кишечного шва Матешука); 125 лет со дня рождения Василия Оскаровича Маркса (1898–1980), заслуженного деятеля науки БССР, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой ортопедии и травматологии Белорусского института усовершенствования врачей (1953–1978), впервые в мире разработавшего методы диагностики и лечения врожденного вывиха бедра у новорожденных (1934), автора известной монографии «Ортопедическая диагностика» (1978); 105 лет со дня рождения Виктора Михайловича Прохорова (1918–1978), заслуженного врача БССР, кандидата медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой госпитальной хирургии Минского медицинского института (1968–1978), внесшего значительный вклад в изучение вопросов патогенеза травматического шока, разработавшего ряд методов хирургического лечения пациентов; 95 лет со дня рождения Николая Евстафьевича Филиповича (1928–2000), заслуженного врача БССР, доктора медицинских наук, профессора, заведующего 2-й кафедрой хирургических болезней Минского медицинского института (1987–1995), внесшего значительный вклад в изучение проблемы диагностики и лечения панкреатита, разработавшего эффективный метод хирургического лечения его деструктивной формы; 95 лет со дня рождения знаменитого уроженца Беларуси, выпускника Минского медицинского института Эммануила Викентьевича Луцевича (1928–2016), члена-корреспондента РАМН и РАН, заслуженного деятеля науки России, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой хирургических болезней № 2 лечебного факультета Московского медицинского стоматологического института, научные труды которого были посвящены широкому спектру проблем неотложной хирургии, одного из основоположников современной хирургической эндоскопии, первым в СССР применившим метод эндоскопии в диагностике и лечении желудочно-кишечных кровотечений, под руководством которого проведены фундаментальные анатомо-морфологические исследования в области лимфологии, а также была сформулирована новая концепция сегментарного строения лимфатической системы; 90 лет со дня рождения известного белорусского хирурга Игоря Николаевича Гришина (1933–2015), заслуженного деятеля науки, лауреата Государственной премии Республики Беларусь, академика Международной академии наук по геронтологии, действительного члена Польской академии медицинских наук, почетного академика Академии медицинских наук Украины и Казахстана, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой хирургии Белорусского института усовершенствования врачей

и Белорусской медицинской академии последипломного образования, стоящего у истоков зарождения эндоскопической хирургии в Беларуси, создания государственной системы реабилитации стомированных пациентов, первого в республике центра пластической хирургии и микрохирургии сосудов, основными направлениями научных исследований которого стали проблемы ангиохирургии, хирургии пищевода, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гепатологии и панкреатологии, эндоскопии и эндоскопической хирургии, проктологии, пластической хирургии и др., а многочисленные публикации были посвящены разработке теории образования камней в желчевыводящих протоках и желчном пузыре, осложнениям холецистэктомии и ятрогенным повреждениям желчевыводящих путей, автора трудов по вопросам лечения пациентов с диабетической стопой и закрытой травмой сердца.

Этот список замечательных имен и дат можно было бы существенно расширить, однако все мы, помня о достижениях предшествующих поколений хирургов, всемерно стремимся к совершенствованию накопленных ими знаний и умений, получению ценной информации, созданию новых технологий, испытывая при этом огромное удовлетворение от такого творчества, ибо, как отмечал русский писатель, философ и публицист Александр Иванович Герцен (1812–1870), «счастлив тот человек, который продолжает начатое, которому преемственно передано дело...». В силу своих специфики и возможностей в этом году и наш журнал пытался освещать самые знаковые события современной медицины, знакомил читателей с успехами и достижениями отечественных и зарубежных научных и практических школ хирургии. Редакция журнала «Хирургия Восточная Европа» и впредь будет строго придерживаться идеологии и сложившихся традиций.

Накануне нового, 2024 года от лица редакции журнала позвольте поздравить всех наших читателей, подписчиков, все хирургическое сообщество с этим событием. В преддверии года Зеленого Деревянного Дракона разрешите пожелать всем крепкого здоровья, счастья, благополучия, значимых достижений в профессиональной деятельности и науке!

Главный редактор в Беларуси
Юрий Михайлович Гаин

Экспериментальная хирургия

Гаин Ю.М., Бордаков П.В., Шахрай С.В., Гаин М.Ю., Владимирская Т.Э.

Экспериментальное обоснование применения регенеративных технологий и высокоинтенсивного лазерного излучения в лечении хронических ран промежности 347

Попель Г.А., Моисеенко И.А., Островский Ю.П., Жмайлик Р.Р., Колядко М.Г.

Оценка системы первичного гемостаза в организме животных после имплантации сосудистых протезов в брюшную аорту 377

Беков Т.А., Уметалиев Ю.К., Атыканов А.О.

Оценка окислительного стресса и эндогенной интоксикации при моделировании деструктивного холецистита в эксперименте на животных 390

Сосудистая хирургия

Попель Г.А., Моисеенко И.А., Жмайлик Р.Р.

Факторы риска развития инфекционных осложнений в реконструктивной хирургии аорто-бедренного сегмента 397

Кулак А.И., Чур С.Н., Адзериho И.Э., Минченя В.Т., Антиперович О.Ф.

Использование высокоинтенсивного низкочастотного внутрисосудистого ультразвука в улучшении эластических свойств артериальной стенки при атеросклерозе и диабетической ангиопатии в эксперименте 408

Панкреатология, гепатология, билиарная хирургия

Мазаник А.В., Блахов Н.Ю., Чуманевич О.А., Банщикова К.Л., Пацай Д.И., Трухан А.П.

Раннее оперативное лечение тяжелого острого панкреатита билиарной этиологии 417

Нурмурзаев З.Н., Жураев К.Д., Хамидов О.А., Мансуров Д.Ш.

Роль диапневтических методов и рентгенохирургии в лечении осложненных форм желчнокаменной болезни 432

Кардиохирургия

Никольский А.В., Трофимов Н.А., Родионов А.Л., Иванов Д.С.

Создание анатомической модели сердца и магистральных сосудов для симуляции операции циркулярной денервации ствола и устьев легочных артерий (PADN) 447

Неотложная хирургия

Ахвердиев Б.Д.

Изменения индекса хрупкости после экстренных оперативных вмешательств у пациентов пожилого и старческого возраста с острыми абдоминальными патологиями 458

Микробиология

и иммунология в хирургии

Алебади М.Х.А., Алдайени С.А.З., Альхиджадж С.А.А.

Влияние инфекции COVID-19 на результаты хирургических вмешательств (опыт хирургической больницы Аль-Захрави) 465

Колопроктология

Черепенин М.Ю., Лутков И.В., Горский В.А.

Анализ современных малоинвазивных методик хирургического лечения геморроидальной болезни: обзор литературы 471

Анестезиология и реаниматология

Алансари А., Абдулла А.А., Аль-Канаан Э.Н.

Показания к трахеостомии в Басре (Ирак): ретроспективное описательное исследование 484

Experimental Surgery

Gain Yu., Bordakov P., Shakhrai S., Gain M., Vladimirskaia T.
Experimental Substantiation of the Use of Regenerative Technologies and High-Intensity Laser Radiation in the Treatment of Chronic Perineal Wounds 348

Henadzi A. Popel, Ivan A. Maiseyenko, Yury P. Ostrovsky, Ruslan R. Zhmailik, Marina G. Kaliadka
Evaluation of Hemostatic System after Abdominal Aortic Replacement in Animals 378

Bekov T., Umetaliev Yu., Atykanov A.
Evaluation of Oxidative Stress and Endogenous Intoxication in Modeling Destructive Cholecystitis in an Animal Experiment 389

Vascular Surgery

Henadzi A. Popel, Ivan A. Maiseyenko, Ruslan R. Zhmailik
Risk Factors for Infectious Complications in Aorto-Femoral Reconstructive Surgery 398

Anatoly I. Kulak, Sergey N. Chur, Ihor E. Adzeriho, Vladimir T. Minchenya, Oleg F. Antiperovich
The Use of High-Intensity Low-Frequency Intravascular Ultrasound in Improving the Elastic Properties of the Arterial Wall in Atherosclerosis and Diabetic Angiopathy in the Experiment 410

Pancreatology, Hepatology, Biliary Surgery

Andrei V. Mazanik, Nikolay Yu. Blakhov, Oleg A. Chumanevich, Kseniya L. Banshchikova, Dmitry I. Patsai, Alexei P. Trukhan
Early Surgical Treatment of Severe Acute Pancreatitis of Biliary Etiology 418

Zafar N. Nurmurzaev, Kamoliddin D. Juraev, Obid A. Khamidov, Djalolidin Sh. Mansurov
The Role of Diapheutical Methods and X-Ray Surgery in the Treatment of Complicated Forms of Cholelithiasis 433

Heart Surgery

Nikolsky A., Trofimov N., Rodionov A., Ivanov D.
The Development of Anatomic Heart and Major Vessels Model for Operation of Circular Denervation of the Trunk and Mouths Pulmonary Arteries (PADN) Simulation 448

Emergency Surgery

Bakhtiyar D. Akhverdiev
Changes in Frailty Index After Emergency Surgical Interventions in Elderly Patients with Acute Abdominal Pathologies 459

Microbiology and Immunology in Surgery

Alebady M.H.A., Aldayyeni S.A.Z., Alhijaj S.A.A.A.
The Impact of COVID-19 Infection on the Results of Surgical Interventions (Experience of the Al-Zahrawi Surgical Hospital) 464

Coloproctology

Cherepenin M., Lutkov I., Gorskiy V.
Analysis of Modern Minimally Invasive Techniques of Surgical Treatment of Hemorrhoidal Disease: A Literature Review..... 472

Anesthesiology and Resuscitation

Alansary A., Abdullah A.A., Al-kanaan E.N.
The Indications of Tracheostomy in Basrah (Iraq): A Retrospective Descriptive Study 483



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

Экспериментальное обоснование применения регенеративных технологий и высокоинтенсивного лазерного излучения в лечении хронических ран промежности

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Финансирование. Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Белорусской медицинской академии последипломного образования. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей авторы не получили.

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

Подана: 02.11.2023
Принята: 11.12.2023
Контакты: gain@tut.by

Резюме

Цель. Изучить возможности, оценить эффективность и провести экспериментальное обоснование целесообразности использования при лечении хронических ран промежности локальной клеточной терапии и высокоинтенсивного лазерного излучения определенных параметров.

Материалы и методы. После моделирования хронической раны промежности у животных первой группы А (n=24) на область хронической раны осуществляли воздействие расфокусированным лазерным излучением длиной волны 1560 нм (0,1 с / 0,1 с, 5 Вт, диаметр светового пятна 0,7 см, дистанция 2 см, суммарная экспозиция 10 с). Во второй группе животных Б (n=24) в края и дно раны инъекционно вводили суспензию аллогенных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ) (1 мл, 500 тыс/мл). В третьей группе животных В (n=24) в края и дно раны вводили 2 мл аллогенной обогащенной тромбоцитами и лейкоцитами плазмы (L-PRP). В четвертой группе Г (n=24) в края раны однократно вводили 2 мл физиологического раствора поваренной соли (плацебо-контроль).

Результаты. В результате проведенного исследования установлено, что применение регенеративных технологий в лечении экспериментальной хронической раны (воздействия высокоинтенсивного лазерного излучения длиной волны 1560 нм, инъекционного введения аллогенных MSC ЖТ и L-PRP) позволяет в 1,84–2,5 раза сократить медианные сроки эпителизации раневого дефекта в сравнении с группой плацебо-контроля (Mann – Whitney U Test $Z=5,641231$, $p=0,0000001$).

Выводы. Ввиду выявленного в экспериментальных исследованиях значимого регенераторного эффекта в отношении хронических ран промежности анализируемых

методов следует считать целесообразным их местное использование в клинических условиях.

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

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

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

Experimental Substantiation of the Use of Regenerative Technologies and High-Intensity Laser Radiation in the Treatment of Chronic Perineal Wounds

Conflict of interest: nothing to declare.

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

Funding. The work was carried out in accordance with the research plan of the Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education. The authors did not receive financial support from manufacturing companies.

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

Submitted: 02.11.2023

Accepted: 11.12.2023

Contacts: gain@tut.by

Abstract

Purpose. To study the possibilities, evaluate the effectiveness and conduct an experimental substantiation of the feasibility of using local cell therapy and high-intensity laser radiation of certain parameters in the treatment of chronic perineal wounds.

Materials and methods. After modelling a chronic wound of the perineum in animals of the first group A (n=24), the area of the chronic wound was exposed to defocused laser radiation with a wavelength of 1560 nm (0.1 s / 0.1 s, 5 W, light spot diameter 0.7 cm, distance 2 cm, total exposure 10 s). In the second group of animals B (n=24), a suspension of allogeneic adipose tissue mesenchymal stem cells (AT MSCs) (1 ml, 500 thousand/ml) was injected into the edges and bottom of the wound. In the third group of animals C (n=24), 2 ml of allogeneic platelet- and leukocyte-rich plasma (L-PRP) was injected into the edges and bottom of the wound. In the fourth group D (n=24), 2 ml of physiological sodium chloride solution was injected once into the edges of the wound (placebo control).

Results. As a result of the study, it was established that the use of regenerative technologies in the treatment of an experimental chronic wound (exposure to high-intensity laser radiation with a wavelength of 1560 nm, injection of allogeneic VT MSCs and L-PRP, allows to reduce the median time of wound epithelization by 1.84–2.5 times defect compared to the placebo control group (Mann – Whitney U Test $Z=5.641231$, $p=0.0000001$).

Conclusions. In view of the significant regenerative effect of the analyzed methods on chronic perineal wounds identified in experimental studies, their local use in clinical settings should be considered appropriate.



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

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время хронические раны являются значимой медицинской и социальной проблемой для общества, существенно снижающей качество жизни пациентов, накладывающей особый отпечаток на медицинскую деятельность и огромное финансовое бремя на экономику большинства стран мира. Только в США ежегодно медицинская помощь оказывается 6,5 млн пациентов с данной патологией с финансовыми затратами из государственного бюджета на эти цели более 25 млрд долларов [1, 2]. В экономически развитых странах затраты на лечение этой категории пациентов составляют 2–4% от общего объема государственных расходов на здравоохранение [3, 4]. Хронические раны ложатся тяжелым бременем как на пациентов, так и на членов их семей, они сопровождаются болями, инфицированием, утратой функций и значительными финансовыми затратами, нередко приводят к тяжелым операциям, ампутациям или сепсису. Только у 30–75% пациентов такие язвы заживают после 6 месяцев интенсивного лечения [5]. Сегодня эта патология рассматривается как вторичная, она занимает свое почетное место среди важнейших медико-биологических проблем человечества, таких как старение населения, ожирение и сахарный диабет. Хронические раны распространяются в людской популяции как тихая эпидемия, ежегодно влияя на качество жизни более 40 млн человек во всем мире, создавая серьезную угрозу общественному здоровью и экономике большинства цивилизованных стран мира [4, 6–8].

Сегодня в специальной литературе хроническую рану описывают как дефект тканей в состоянии регенерации с нарушением в цепи одной или нескольких фаз данного процесса [9]. Чаще всего в хронической ране процесс регенерации нарушается на этапе фазы воспаления и/или регенерации [10, 11]. К системным факторам, ведущим к развитию хронической раны, относят пожилой возраст, иммунодефицитные состояния, заболевания системы кровообращения с явлениями сердечной недостаточности, артериальную гипертензию, васкулиты, кахексию, полинейропатию, стресс, ангиопатии, ангиодисплазии, онкологические заболевания, нарушения углеводного обмена (сахарный диабет), подагру, антифосфолипидный синдром, коллагенозы и другие системные (аутоиммунные) заболевания [12–15]. Доказанными местными факторами развития хронической раны являются: нарушение притока артериальной крови, нарушение венозного оттока, повторяющаяся травма тканей, персистирующая инфекция, критическая микробная колонизация, локальное нарушение иннервации, длительный отек тканей, наличие инородных тел или несъемных протезов в зоне раны, малигнизация, непрерывное натяжение кожных краев [2, 13, 14, 16].

Особое место среди обозначенной патологии занимают хронические раны промежности и крестцово-копчиковой области, характеризующиеся особой тяжестью течения и толерантностью ко многим применяемым методам лечения. Важнейшими факторами их развития служат: постоянная механическая травматизация ран и близость к естественным выводным отверстиям организма с непрерывной

или персистирующей контаминацией поверхности патогенной микрофлорой (в том числе и анаэробной), а также химическими компонентами мочи и кала [2, 13].

Анализ литературы и результаты собственных исследований авторов позволяют говорить о том, что хронические раны являются значимой медицинской и социальной проблемой для общества, не только существенно снижающей качество жизни пациентов, но и накладывающей особый отпечаток на деятельность врачей и существенное финансовое бремя на государственные системы здравоохранения большинства стран мира. За последние годы получены новые данные, свидетельствующие об определенном прогрессе в понимании клеточных и молекулярных механизмов заживления ран в норме и при наличии ряда заболеваний, а также причин, приводящих к хронической трансформации ран, и основных факторов, способствующих этому процессу.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить возможности, оценить эффективность и провести экспериментальное обоснование целесообразности использования при лечении хронических ран промежности локальной клеточной терапии и высокоинтенсивного лазерного излучения определенных параметров.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн экспериментальных исследований разработан с целью обоснования созданных принципиально новых (с технической и методологической позиций) малоинвазивных методов лечения хронических ран промежности и крестцово-копчиковой области, которые могут применяться для лечения пациентов в хирургическом стационаре или в стационаре с краткосрочным пребыванием пациентов, а также в амбулаторных условиях. Все экспериментальные исследования проведены с использованием 145 особей белых рандомбредных крыс обоего пола в возрасте от 1 года до 2 лет ($M_e=1,53$ года, $Q_{25}-Q_{75}=1-2$) с массой тела от 210 до 286 г ($M=254,4\pm 12,6$ г) в условиях патофизиологической, патоморфологической и иммунологической групп Научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (БелМАПО). Все экспериментальные исследования выполнены в полном соответствии с современными принципами и нормами биоэтики [17, 18].

Для моделирования хронической раны промежности под внутримышечным наркозом в пахово-бедренной области на расстоянии от анального отверстия 1–1,5 см подкожно инъекционно шприцем вводили микробно-каловую суспензию из расчета 0,5 мл на 200 г веса животного. Суспензию готовили за 10 минут до эксперимента из содержимого прямой кишки животного (кала) путем разведения его в соотношении 1 : 4 физиологическим (0,9%-ным) раствором поваренной соли и последующей фильтрации гомогената через 5 слоев медицинской марли. Через 3 суток в области инъекции формировался воспалительный инфильтрат $3,2\pm 1,1$ см в диаметре, к 7-м суткам отмечалось центральное размягчение инфильтрата с формированием в этой зоне подкожного гнояника со средними размерами $1,2\pm 0,2$ см. В этот срок под внутримышечным наркозом выполняли иссечение передней стенки абсцесса с переходом линии разреза на анальный канал, в результате чего формировался раневой дефект мягких тканей анально-перианальной области $1,5\pm 0,3$ см² с гнилостными краями



и дном. На 3-и, 7-е и 14-е сутки после вскрытия абсцесса производили инъекционное введение в мягкие ткани краев раневого дефекта со стороны раны инсулиновым шприцем микробно-каловой суспензии в комбинации с медицинским гелем для УЗИ средней плотности «Медиагель» (вязкость по Брукфильду 23,0–27,0 Пахс [соответствует вязкости 12,0–14,0 Пахс при скорости сдвига $(16,8 \pm 0,3) \text{ c}^{-1}$]) в соотношении 1 : 1 общим объемом 0,6 мл. После моделирования патологического процесса у всех животных рана спонтанно не заживала в сроки 30 и более суток. Средние сроки полной самопроизвольной регенерации хронической раны составили $Me=39,7$ (95% ДИ 32–44). Ввиду отсутствия достоверных различий (по морфологии, цитологии, размерам) на 21-е и 30-е сутки с целью повышения эффективности эксперимента именно 21-е сутки от начала моделирования патологического процесса определены как срок формирования хронической раны у лабораторного животного и готовности раны для экспериментальной оценки эффективности новых лечебных технологий. Площадь хронической раны при этом составила $Me=4,02 \text{ cm}^2$ ($Q_{25}-Q_{75}=3,19-4,85$).

Животные с моделированным патологическим процессом произвольно разделены на 4 группы. У животных первой группы А ($n=24$) на область хронической раны осуществляли воздействие расфокусированным лазерным излучением длиной волны 1560 нм (0,1 с / 0,1 с, 5 Вт, диаметр светового пятна 0,7 см, дистанция 2 см, суммарная экспозиция 10 с). Воздействие на рану лазером проводили в большинстве случаев однократно медицинским аппаратом «Медиола компакт» (ЗАО «ФОТЭК», Республика Беларусь) с использованием специальных приспособлений для доставки лазерной энергии к тканям. Во второй группе животных Б ($n=24$) в края и дно раны инъекционно вводили суспензию аллогенных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ) (1 мл, 500 тыс/мл). МСК ЖТ вводили в область раны однократно. В третьей группе животных В ($n=24$) в края и дно раны вводили 2 мл аллогенной обогащенной тромбоцитами и лейкоцитами плазмы (L-PRP или ОТЛП). L-PRP вводили в края раны однократно (как правило, в 4 точки по периметру раны). В четвертой группе Г ($n=24$) в края раны однократно вводили 2 мл физиологического раствора поваренной соли (плацебо-контроль).

Обогащенную тромбоцитами и лейкоцитами аллогенную плазму (ОТЛП или L-PRP) получали из крови крыс-доноров, смешанной с раствором цитрата натрия (3,8%) в соотношении «кровь/цитрат = 9/1». Образцы крови осторожно встряхивали для тщательного смешивания с антикоагулянтом. На первом этапе получения ОТЛП и тромбоциты отделяли от эритроцитов и лейкоцитов путем центрифугирования при 1500 об/мин в течение 10 мин. при комнатной температуре. Полученный супернатант отбирали и повторно центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин. при 4 °С. Верхние 2/3 обедненной тромбоцитами плазмы удаляли из пробирки. Оставшийся осадок, содержащий тромбоциты и незначительную примесь эритроцитов и лейкоцитов, разводили в 1 мл обедненной тромбоцитами плазмы для подсчета концентрации. От 5 крыс-доноров получали 5 мл цельной крови или 2 мл ОТЛП. Для терапевтических целей использовали полученную ОТЛП, разведенную до концентрации 1×10^9 в 1 мл обедненной тромбоцитами плазмы.

Для получения культуры аллогенных МСК у крыс-доноров острым путем выделяли фрагменты жировой клетчатки (вентральный компонент жировой клетчатки – забрюшинная, околопочечная клетчатка и сальник) в объеме 3–5 мл, после чего в специальных условиях осуществляли выделение и культивирование МСК

по стандартным методикам [19–21]. Для трансплантации использовали культуры второго пассажа с дозой клеток до 500 тыс/мл общим объемом не менее 3 мл. Оценку фенотипа клеток проводили путем изучения экспрессии поверхностных маркеров на проточном цитофлуориметре FC 500 (Beckman Coulter, США). Культура МСК ЖТ содержала относительное число клеток, экспрессирующих маркер CD 44 – более 90%, CD 90 – более 90%, CD 105 – более 90%, CD 73 – более 90%, CD 54 – более 90%, CD 116 – более 90%, CD 13 – более 90%; CD 31 – менее 5%, CD 34 – менее 5% и CD 45 – менее 5%, CD 117 – менее 5%, CD 14 – менее 5% [22–24].

Для определения площади раневой поверхности во время наблюдения ее фотографировали с лимитированного расстояния цифровой фотокамерой на фоне стандартной линейки. Изображения переносили на компьютер, калибровали и измеряли площадь поражения с помощью компьютерной программы Scion Image 4.0.3.2 (NIH, Scion Corporation, USA) [Scion Image 4.0.3.2]. Для анализа использовали как абсолютные значения измеряемой площади раневой поверхности, измеряли скорость эпителизации раневого дефекта. В проведенном экспериментальном исследовании расчеты выполняли по методу О.А. Навакатиняна в модификации К.М. Фенчина (1979), применяемому для определения площади и скорости уменьшения плоскостных ран [25]. На момент начала лечения площадь раны промежности лабораторных животных после моделирования процесса составила $Me=4,02 \text{ см}^2$ ($Q_{25}-Q_{75}=3,19-4,85 \text{ см}^2$). Динамику уменьшения площади раны в ходе заживления оценивали в процентах по формуле:

$$Yt = 100 \times (So - St) / So,$$

где So – начальная площадь раны, St – ее площадь на день t .

Для исследования клеточного состава экссудата изучали мазки-отпечатки с раны по М.П. Покровской и М.С. Макарову (1942) [26]. В соответствии с показателями мазка-отпечатка вычисляли регенераторно-дегенеративный индекс Ю.А. Давыдова (1999) [27, 28]:

$$РДИ = (ПЯН + СЯН) / ДФН,$$

где ПЯН – палочкоядерные нейтрофилы; СЯН – сегментоядерные нейтрофилы; ДФН – дегенеративные нейтрофилы в поле зрения [27, 28].

Для гистологического исследования после выведения животного из эксперимента забирали тканевую лоскут, включающий мягкие ткани в зоне хронической раны с прилежащим участком терминального отдела прямой кишки, и фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине в течение 48 ч. Затем промывали в проточной воде в течение 24 ч., обезвоживали в спиртах восходящей концентрации (70%, 80%, 96%, абсолютный спирт). Далее материал проводили через спирт-ксилол, ксилол, ксилол-парафин и заливали в парафин. Из парафиновых блоков изготавливали серийные парафиновые срезы с использованием стекол, обработанных поли-L-лизинном на микротоме Leica RM 2125 RT толщиной 3–4 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином [29].

При статистической обработке результатов исследования использовали пакет программ Statistica 64 version 12 (2014) (StatSoft Inc., США). Ненормальный характер



распределения в выборках потребовал для сравнения групп использования непараметрических методов: для парного сравнения независимых групп по одному показателю использовали U тест Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test), при сравнении трех и более показателей – тест Краскела – Уоллиса (H-критерий Kruskal – Wallis ANOVA); сравнение двух зависимых групп по одному признаку проводили с помощью критерия Вилкоксона (Wilcoxon) с поправкой Бонферрони, трех и более – на основании метода Фридмана (Friedman ANOVA), для оценки категориальных данных – критерия χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В контрольной группе животных Г (группе плацебо-контроля) во всех случаях сроки регенерации превышали месячный период, составив в среднем 35,0 суток [Me, Q_{25-75}]=33,0–38,0] (рис. 1). На 5-е сутки от начала отсчета наблюдения в зоне моделированной раны сохранялись признаки хронического воспаления: зияние ануса, рубцовое изменение и подрытость краев кожной раны, высланной рыхлыми пиогрануляциями и покрытой тканевым детритом. Средняя площадь раневой поверхности в этот период составляла Me=4,03 см² ($Q_{25}-Q_{75}$ =3,77–4,29), достоверно не отличаясь от исходного уровня ($p > 0,05$). Гистологически на 5-е сутки в зоне раны в нижней трети дермы, подкожной жировой клетчатке и мышцах наблюдался распространенный многоклеточный фиброз (рис. 2). Волокнистый компонент был выражен незначительно, преобладал клеточный компонент. Фибробласты и фиброциты образовывали скопления, диффузно или поодиночке в тканях располагались профибробласты, лимфоциты, сегментоядерные лейкоциты. Отмечалась очаговая спазмированность артерий. Выявлялись диапедезные кровоизлияния перифокально зоны фиброза. В препаратах установлены небольшие участки склерозирования. Диффузно во всех слоях выявлялось умеренно выраженное очаговое продуктивное воспаление. В мазках-отпечатках ран у 53,3% животных выявлен воспалительный, у 46,7% – воспалительно-регенеративный тип цитограммы. В соответствии с показателями мазков-отпечатков рассчитанный регенераторно-дегенеративный индекс Давыдова у лабораторных животных этой группы составил 1,67 (1,44–1,88) [Me ($Q_{25}-Q_{75}$)], достоверно не отличаясь от исходного уровня.

К 8-м суткам макроскопические изменения со стороны раны минимальны: анус зияет, в ране по-прежнему много некротических масс и детрита, перифокальные ткани инфильтрированы и болезненны (животное активно реагирует на пальпацию). Средняя площадь раневой поверхности в этот период составляла Me=4,01 см² ($Q_{25}-Q_{75}$ =3,9–4,11), достоверно не отличаясь от исходного уровня и предыдущего срока ($p > 0,05$). Гистологически в микропрепаратах со стороны краев раны выявляли многослойный плоский ороговевающий эпителий, многослойный плоский неороговевающий эпителий (в переходной зоне), дерму и колоректальный эпителий. В слизистой и подслизистой колоректальной зоны отмечены кровоизлияния и умеренно выраженное продуктивное воспаление тканей. В перианальной области (кожная зона) располагается участок густоклеточного фиброза (рис. 3). Преобладал клеточный компонент, волокнистый компонент был выражен слабо. Отмечены многочисленные диапедезные кровоизлияния в тканях. В мышечном слое зарегистрирована очаговая атрофия мышечных волокон. В мазках-отпечатках ран у половины животных выявлен воспалительный, у другой половины – воспалительно-регенеративный

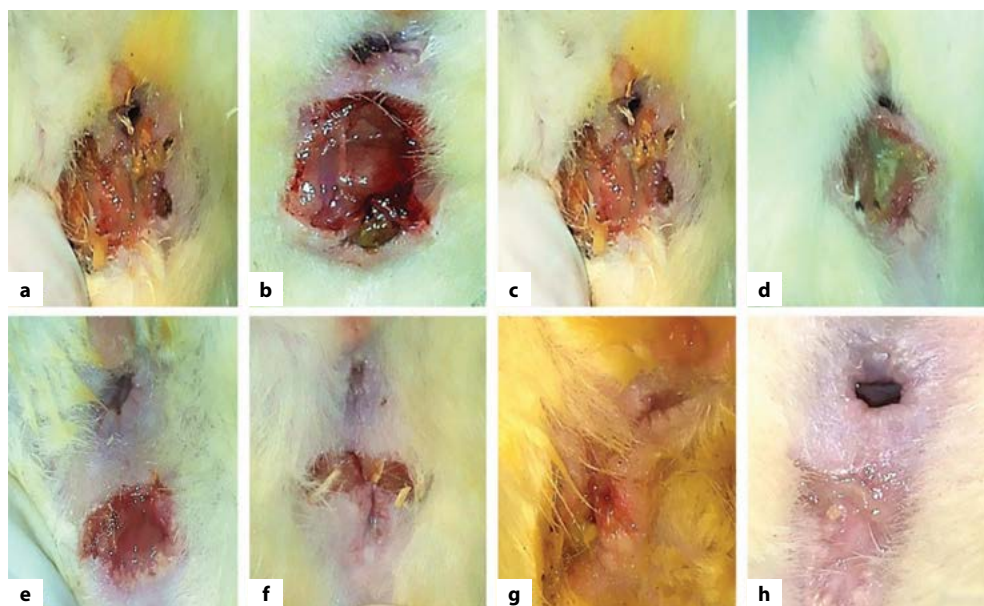


Рис. 1. Внешний вид области хронической раны животных контрольной серии в различные сроки ее регенерации: а – 5-е сутки; б – 8-е сутки; в – 12-е сутки; д – 14-е сутки; е – 20-е сутки; ф – 25-е сутки; г – 28-е сутки; г – 35-е сутки

Fig. 1. The appearance of the chronic wound area of animals of the control series at various times of its regeneration: а – 5th day; б – 8th day; в – 12th day; д – 14th day; е – 20th day; ф – 25th day; г – 28th day; г – 35th day

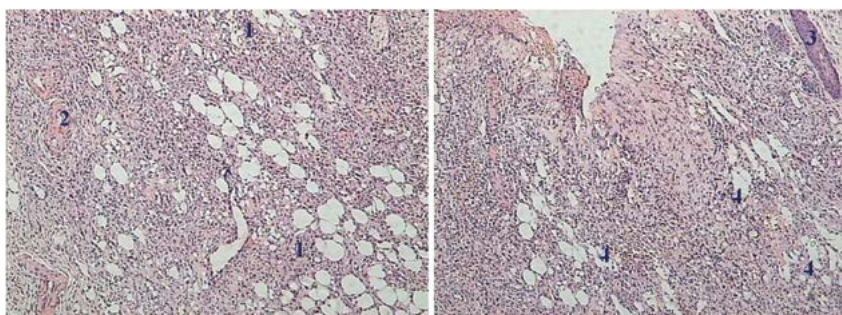


Рис. 2. Гистологическое исследование ткани промежности в зоне хронической раны у лабораторных животных контрольной серии (Г) на 5-е сутки наблюдения. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$

Примечания: 1 – распространенный многоклеточный фиброз; 2 – спазмированные сосуды; 3 – диапедезные кровоизлияния; 4 – участки склерозирования.

Fig. 2. Histological examination of the perineal tissue in the area of a chronic wound in laboratory animals of the control series (D) on the 5th day of observation. Stained with hematoxylin and eosin, magnification $\times 100$

Notes: 1 – widespread multicellular fibrosis; 2 – spasmodic vessels; 3 – diapedesis hemorrhages; 4 – sclerosis sites.



тип цитограммы. В соответствии с показателями мазков-отпечатков рассчитанный регенеративно-дегенеративный индекс Давыдова у лабораторных животных этой группы составил 1,62 (1,07–2,17) [Me (Q_{75} – Q_{95})], достоверно не отличаясь от предшествующего срока оценки (Wilcoxon $Z=0,078446$, $p=0,937473$).

К 12-м суткам по-прежнему отмечено зияние ануса с его функциональной недостаточностью (неполное удержание каловых масс), в ранах большинства животных исчезло значительное количество детрита при сохранении множественных пиогрануляций. Уменьшились перивульнарная инфильтрация тканей и степень реакции на их пальпацию. Средняя площадь раневой поверхности в этот период составляла $Me=3,44 \text{ см}^2$ (Q_{25} – Q_{75} =2,98–3,90), что было достоверно меньше исходного уровня (Wilcoxon $Z=2,155743$, $p=0,031105$) и предыдущего срока (Wilcoxon $Z=2,852548$, $p=0,004337$). В гистологических препаратах в этот срок отмечено сохранение степени дегенеративно-воспалительных изменений с участками дистрофии плоского ороговевающего эпителия, отеком и разрыхлением сетчатого слоя дермы. Выявлялись мелкофокусные диапедезные кровоизлияния, единичные очаги пролиферации фибробластов. В мазках-отпечатках ран у 2/3 животных зарегистрирован воспалительно-регенеративный тип цитограммы. В соответствии с показателями мазков-отпечатков рассчитанный регенеративно-дегенеративный индекс Давыдова у лабораторных животных этой группы составил 1,02 (0,34–1,70) [Me (Q_{75} – Q_{95})], что было достоверно ниже предшествующего уровня оценки (Wilcoxon $Z=1,717812$, $p=0,085832$).

К 14-м суткам визуальные признаки воспалительной реакции уменьшились: несмотря на сохраняющийся парез замыкательного аппарата прямой кишки в ране существенно уменьшилось количество некротических масс и детрита, практически исчезла инфильтрация перифокальных тканей с отсутствием реакции животного на их пальпацию. Отмечены начальные признаки эпителизации (со стороны анального канала). Средняя площадь раневой поверхности в этот период уменьшилась

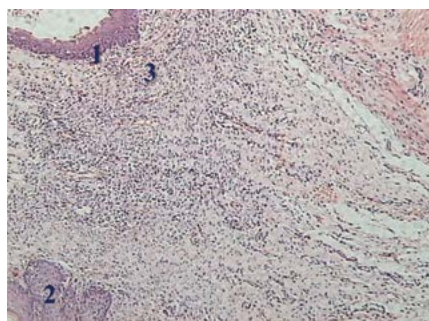


Рис. 3. Гистологическое исследование ткани промежности в зоне хронической раны у лабораторных животных контрольной серии (Г) на 8-е сутки наблюдения. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$

Примечания: 1 – фиброз; 2 – кровоизлияния; 3 – лейкоцитарная инфильтрация тканей.

Fig. 3. Histological examination of the perineal tissue in the area of a chronic wound in laboratory animals of the control series (D) on the 8th day of observation. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 100$

Notes: 1 – fibrosis; 2 – hemorrhages; 3 – leukocyte infiltration of tissues.

и составила $Me=2,10 \text{ см}^2$ ($Q_{25}-Q_{75}=1,01-3,19$; Wilcoxon $Z_{5-15 \text{ сутки}}=3,350975$, $p=0,000805$ и Wilcoxon $Z_{12-15 \text{ сутки}}=3,350975$, $p=0,000805$). При гистологическом исследовании тканей в зоне раны выявлена обширная зона многоклеточной фиброзной ткани в области сетчатого слоя дермы, подкожной жировой клетчатки и мышечного слоя с формированием межтканевых пустот в области дна и краев раны. В ране выявлялись очаги фиброза разной степени зрелости: в менее зрелых участках преобладали про- и фибробласты, в более зрелых – фибробласты и фиброциты. Волокнистый компонент раны был представлен меньше клеточного. Коллагеновые волокна были укорочены и утолщены, иногда носили гомогенный вид или были тонкими и извитыми. В мышечном слое наблюдались локусы некроза мышечных волокон, отмечались мелкие участки склерозирования ткани. В 16,7% наблюдений у животных контрольной серии в паравульварной зоне выявлены сформированные микро- и макроабсцессы (рис. 4). В мазках-отпечатках ран к этому сроку у 3/4 животных зарегистрирован воспалительно-регенеративный тип цитограммы. В соответствии с показателями мазков-отпечатков рассчитанный регенераторно-дегенеративный индекс Давыдова у лабораторных животных этой группы составил 0,94 (0,31–1,57) [$Me (Q_{25}-Q_{75})$], что было в 1,78 раза меньше, чем на 5-е сутки наблюдения (Wilcoxon $Z=1,991741$, $p=0,046400$).

Начиная с 15-х суток после начала плацебо-лечения в контрольной серии отмечено медленное сокращение раневой поверхности с постепенной ее регенерацией. С этого периода в хронической ране отмечены уменьшение глубины раны с сокращением ее размеров и снижение экссудации, «языки» краевой эпителизации (более выраженные со стороны анального канала), постепенное появление полноценных грануляций. Отмечалось постепенное восстановление тонуса мышц анального сфинктера, хотя в определенной мере этот процесс полностью не восстановился у 1/3 животных даже к моменту полной эпителизации ран (к 35-м суткам). При гистологическом исследовании тканей в зоне раны в динамике отмечено разрастание многоклеточной фиброзной ткани (больше в области сетчатого слоя дермы, подкожной жировой клетчатки и мышечного слоя). В ране выявлялись очаги фиброза разной

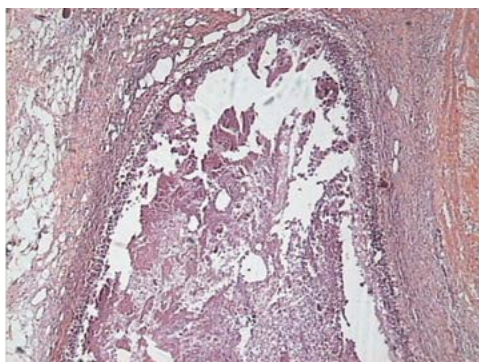


Рис. 4. Гистологическое исследование ткани промежности в зоне хронической раны у лабораторных животных контрольной серии (Г) на 14-е сутки наблюдения – паравульварный абсцесс с двухслойной стенкой. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x50
Fig. 4. Histological examination of the perineal tissue in the area of a chronic wound in laboratory animals of the control series (D) on the 14th day of observation – a paravulvar abscess with a two-layer wall. Stained with hematoxylin and eosin, magnification x50



степени зрелости – фибробласты и фиброциты, с постепенным превалированием волокнистого компонента над клеточным (при этом коллагеновые волокна приобретали обычную структуру). В мышечном слое в зонах бывшего некроза мышечных волокон формировались очаги склерозирования ткани. Постепенно очаги эпителизации приобретали циркулярно наползающий характер с завершением этого процесса у большинства животных к 35-м суткам от начала плацебо-лечения. Начиная с 15-х суток в мазках-отпечатках ран отмечена четкая тенденция к постепенной трансформации регенераторно-воспалительного типа в стойкий регенераторный вариант цитограммы.

После 15–18-х суток в мазках-отпечатках отсутствовали некротические ткани и детрит, четко выявлялись нити фибрина, постепенно снижалось число нейтрофильных лейкоцитов с появлением и прогрессивным увеличением в цитограмме молодых и зрелых полибластов, фибробластов и лимфоцитов, а также эпителиоцитов. С 20-х суток в цитограммах фиксировался завершенный фагоцитоз. Единичная микрофлора располагалась преимущественно внутриклеточно, дегенеративные формы нейтрофилов отсутствовали. К 28–20-м суткам в мазках-отпечатках отмечалась четкая трансформация полибластов в профибробласты и фибробласты,

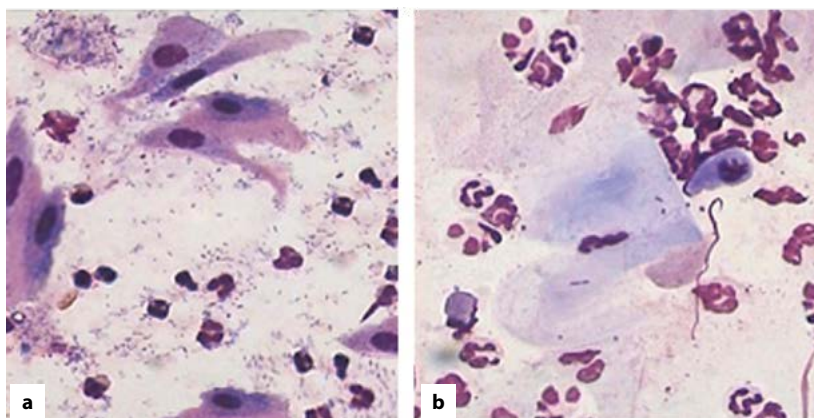


Рис. 5. Мазки-отпечатки с ран промежности лабораторных животных контрольной серии (Г) на 18-е (а) и 28-е (б) сутки наблюдения. Окраска по Романовскому – Гимзе, ув. ×1000

Примечания: а – в мазке нет некротической ткани и детрита; нейтрофилы без признаков деструкции; молодые и зрелые полибласты, фибробласты и лимфоциты; микрофлора преимущественно находится внутриклеточно; регенераторно-воспалительный тип цитограммы; б – в препарате волокна фибрина, эпителиоциты; отсутствуют дегенеративные формы нейтрофилов; значительное количество полибластов, фибробластов и лимфоцитов; отсутствует микрофлора; регенераторный тип цитограммы.

Fig. 5. Smears-prints from the perineal wounds of laboratory animals of the control series (D) on the 18th (a) and 28th days (b) of observation. Coloring according to Romanovsky – Gimza, magnification ×1000

Notes: a – there is no necrotic tissue and detritus in the smear; neutrophils without signs of destruction; young and mature polyblasts, fibroblasts and lymphocytes; microflora is mainly located intracellularly; regenerative-inflammatory type of cytogram; b – fibrin fibers, epithelial cells in the preparation; there are no degenerative forms of neutrophils; a significant number of polyblasts, fibroblasts and lymphocytes; there is no microflora; regenerative type of cytogram.

встречаемых одиночно и группами (рис. 5). К 28–30-м суткам рассчитанный регенераторно-дегенеративный индекс Давыдова у лабораторных животных этой группы еще в большей степени снизился, достигнув уровня 0,63 (0,46–0,80) [Me ($Q_{25}-Q_{75}$)].

Степень микробной контаминации ран коррелировала с динамикой дегенеративно-воспалительных изменений в хронических ранах животных контрольной серии. На 5-е сутки в группе плацебо-контроля инфицирование ран достоверно уменьшилось с $3,0 \times 10^6$ ($3,0 \times 10^4 - 1,0 \times 10^7$) до $1,0 \times 10^6$ ($3,0 \times 10^3 - 1,0 \times 10^6$) КОЕ/мл (Wilcoxon $Z=0,251106$, $p=0,801732$). Также статистически незначимым было уменьшение микробной контаминации ран к 8-м суткам – с $1,0 \times 10^6$ ($3,0 \times 10^3 - 1,0 \times 10^6$) до $5,0 \times 10^5$ ($5,0 \times 10^4 - 1,0 \times 10^6$) КОЕ/мл (Wilcoxon $Z=1,422574$, $p=0,154861$). К 12-м суткам уровень инфицирования ран, хотя и несколько снизился, статистически не различался с предшествующим уровнем оценки (Wilcoxon $Z=0,473879$, $p=0,635586$) и исходной степени микробной контаминации (Wilcoxon $Z=1,836282$, $p=0,066317$). Лишь к 14-м суткам уровень инфицирования ран животных контрольной группы снизился в 100 раз по сравнению с исходным состоянием и в 16,7 раза по сравнению с предыдущим сроком наблюдения (Wilcoxon $Z=1,991741$, $p=0,046400$). К 30-м суткам количество КОЕ в 1 мл смыва с ран животных контрольной серии составил $1,5 \times 10^2$ ($0-5,0 \times 10^2$) – в 20 000 раз ниже по сравнению с исходным уровнем (Wilcoxon $Z=1,991741$, $p=0,046400$).

В группе животных А, в которой на область хронической раны осуществляли однократное воздействие расфокусированным лазерным излучением, динамика регенерации ран характеризовалась непродолжительным заживлением, существенно отличающимся от спонтанного заживления и сроков регенерации ран в контрольной серии. Во всех случаях время эпителизации варьировало от 8 до 21 дня, составив в среднем 19 суток [Me, $Q_{25}-Q_{75}=9,0-13,0$]. Сразу после лазерного воздействия в ране формировался нежный коагуляционно-пептидный струп (в виде неоднородной тонкой пленки), и в последующем регенерация раны проходила «под струпом», без выраженной экссудативной реакции (рис. 6).

На 5-е сутки от начала отсчета наблюдения (рис. 7) в зоне моделированной раны признаки хронического воспаления, по сравнению с исходным состоянием, уменьшились: зияние ануса отсутствует, инфильтрация паравульнарных тканей минимальная (реакция животных на их пальпацию незначительная). Коагуляционный струп к этому сроку становится более плотным, фиксация его к раневой поверхности усиливается. Средняя площадь раневой поверхности у животных группы А в этот период составляла Me=4,02 см² ($Q_{25}-Q_{75}=3,77-4,29$), достоверно не отличаясь от исходного уровня (Wilcoxon $Z=0,042857$, $p=0,965815$). Гистологически на 5-е сутки в сетчатом слое раны наблюдались признаки продуктивного воспаления. Отмечалась обширная зона многоклеточного (зреющего) фиброза с умеренным и/или слабым диффузно-очаговым продуктивным воспалением. Среди клеток зоны фиброза – фиброциты, фибробласты, профибробласты, в меньшем количестве – лимфоциты, плазматические клетки, единичные эозинофилы и сегментоядерные лейкоциты. В краевой зоне большое количество участков многослойного плоского ороговевающего эпителия, прилежащего к дерме и подкожно-жировой клетчатке. В ране выявлено достаточное количество тонких коллагеновых волокон, располагающихся хаотично или циркулярно. Отмечены мелкие очаги склероза. В ряде вен наблюдались немногочисленные смешанные тромбы, в артериях – набухание и десквамация

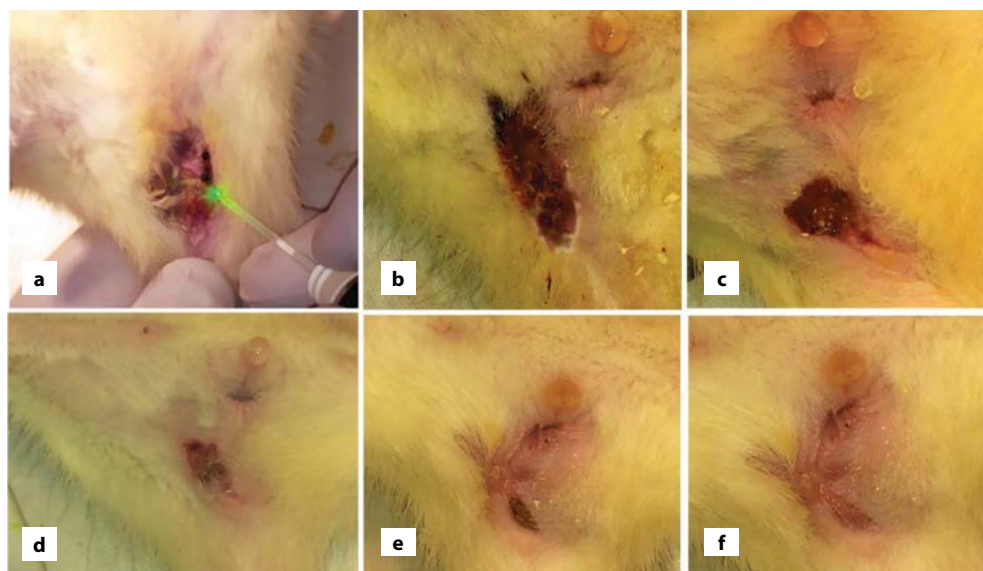


Рис. 6. Внешний вид области хронической раны животных в различные сроки ее регенерации после воздействия высокоинтенсивного лазерного излучения (группа А): а – процесс обработки раны лазерным излучением после удаления детрита; б – вид раны сразу после обработки лазером; в – вид раны на 5-е сутки; д – вид раны на 12-е сутки; е – вид раны на 14-е сутки; ф – вид промежности животного на 19-е сутки после лазерного воздействия (рана полностью эпителизирована)

Fig. 6. Appearance of the area of chronic animal wounds at various times of its regeneration after exposure to high-intensity laser radiation (group A): а – the process of treating the wound with laser radiation after detritus removal; б – the type of wound immediately after laser treatment; в – the type of wound on the 5th day; д – the type of wound on the 12th day; е – the type of wound on the 14th day; ф – the type of perineum of the animal on the 19th day after laser exposure (the wound is completely epithelized)

эндотелиальных клеток. В мазках-отпечатках ран к этому сроку у 29,2% животных выявлен воспалительный, у 58,3% – воспалительно-регенеративный, у 12,5% – регенераторный тип цитогаммы. В соответствии с показателями мазков-отпечатков рассчитанный регенераторно-дегенеративный индекс Давыдова у лабораторных животных этой группы составил 1,62 (1,04–2,21) [Me (Q_{25} – Q_{75})], достоверно не отличается от исходного уровня (Wilcoxon $Z=0,842857$, $p=0,399309$).

К 8-м суткам макроскопические изменения со стороны раны минимальны: анус в тонусе, рана по-прежнему покрыта цельным эластичным струпом, перифокальные ткани не инфильтрированы и не болезненны (животное не реагирует на их пальпацию). Средняя площадь раневой поверхности в этот период составляла $Me=4,01$ см² (Q_{25} – $Q_{75}=3,9$ – $4,11$), достоверно не отличается от исходного уровня (Wilcoxon $Z=0,0434471$, $p=0,663947$). Гистологически в микропрепаратах со стороны краев раны выявляли пласты многослойного плоского ороговевающего эпителия, в переходной зоне – участки многослойного плоского неороговевающего эпителия и колоректального эпителия. В слизистой и подслизистой колоректальной зоны незначительно выраженное продуктивное воспаление тканей. В перианальной области

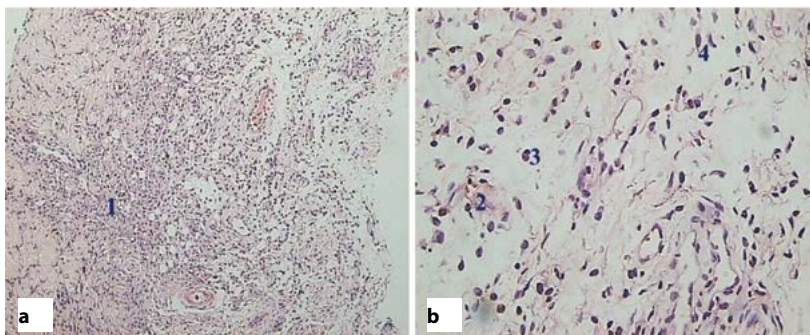


Рис. 7. Гистологические изменения в области хронической раны промежности у лабораторных животных группы А на 5-е сутки наблюдения. Окраска гематоксилином и эозином: а – ув. $\times 100$, б – ув. $\times 400$

Примечания: 1 – зона фиброза; 2 – фиброциты; 3 – лимфоциты; 4 – фибробласты.

Fig. 7. Histological changes in the area of chronic perineal wound in laboratory animals of group A on the 5th day of observation. Staining with hematoxylin and eosin (a – magnification $\times 100$, b – magnification $\times 400$)

Notes: 1 – fibrosis zone; 2 – fibrocytes; 3 – lymphocytes; 4 – fibroblasts.

(кожная зона) выявлены очаги фиброза, при этом в них клеточный компонент незначительно превалировал над волокнистым. Также имело место небольшое число диапедезных кровоизлияний. Встречались очаги атрофии мышечных волокон. В мазках-отпечатках ран у 52,4% животных выявлен воспалительно-регенеративный, у 47,6% – регенеративный тип цитограммы. В соответствии с показателями мазков-отпечатков рассчитанный регенеративно-дегенеративный индекс Давыдова у лабораторных животных этой группы составил 1,01 (1,07–2,17) [Me (Q_{75} – Q_{95})], достоверно снизившись по сравнению с исходным уровнем на 40,9% (Wilcoxon $Z=3,076052$, $p=0,002098$).

К 12-м суткам у всех животных данной серии отмечена полная функциональная состоятельность анального сфинктера, раны визуально и по объективным признакам уменьшились в размерах. При этом эпителизация происходила со всех сторон по окружности раны (в большей степени со стороны анального канала). Перивульнарная инфильтрация тканей и реакция на их пальпацию у животных в этот срок наблюдения отсутствовала. Средняя площадь раневой поверхности в этот период составила Me=3,44 см² (Q_{25} – Q_{75} =2,98–3,90), что было достоверно меньше исходного уровня (Wilcoxon $Z=2,155743$, $p=0,031105$) и предыдущего срока (Wilcoxon $Z=2,852548$, $p=0,004337$). В гистологических препаратах в этот срок отмечено уменьшение степени дегенеративно-воспалительных изменений с меньшей степенью дистрофии плоского ороговевающего эпителия, отека тканей и разрыхления сетчатого слоя дермы. Выявлялись единичные мелкофокусные диапедезные кровоизлияния и очаги пролиферации фибробластов. В микропрепаратах – многослойный плоский ороговевающий эпителий, дерма (кожная зона) с многочисленными волосными фолликулами и сальными железами без видимых гистопатологических изменений. В переходной зоне выявлен участок многоклеточного фиброза: округлые вытянутые



клетки со светлой цитоплазмой – профибробласты, фибробласты, лимфоциты и макрофаги. Коллагеновые волокна утолщенные, нередко гомогенизированы. Сохраняются умеренный отек соединительной ткани с расширением гемо- и лимфокапилляров, перикапиллярный отек с очаговой атрофией мышечных волокон и мелкими участками склерозирования (рис. 8). В мазках-отпечатках ран у половины животных зарегистрирован воспалительно-регенеративный, у второй половины – регенеративный тип цитограммы. В соответствии с показателями мазков-отпечатков рассчитанный регенеративно-дегенеративный индекс Давыдова у лабораторных животных этой группы составил 0,79 (0,52–1,00) [Me (Q_{75} – Q_{95})], что было достоверно ниже исходного уровня (Wilcoxon $Z=1,717812$, $p=0,085832$).

В ране выявлялись очаги фиброза разной степени зрелости: в менее зрелых участках преобладали про- и фибробласты, в более зрелых – фибробласты и фиброциты. Волокнистый компонент раны был представлен в равной степени с клеточным. В ряде мест коллагеновые волокна были несколько укорочены и утолщены, в ряде мест они носили гомогенный вид или были тонкими извитыми. Отмечались мелкие участки склерозирования ткани.

В мазках-отпечатках ран к этому сроку у всех животных зарегистрирован регенеративный тип цитограммы. В соответствии с показателями мазков-отпечатков рассчитанный регенеративно-дегенеративный индекс Давыдова у лабораторных животных этой группы составил 0,64 (0,59–0,69) [Me (Q_{25} – Q_{75})], что было на 62,6% меньше, чем перед началом лечения (Wilcoxon $Z=3,407771$, $p=0,000655$).

К 19-м суткам у 8 животных (66,7%) рана была полностью закрыта (эпителизована). Только у 4 животных (33,3%) раны имели вид «несомкнувшейся» щели с неполной эпителизацией Me=0 (0–0,12). При гистологическом исследовании тканей в зоне эпителизованной раны в этом сроке отмечено разрастание многоклеточной

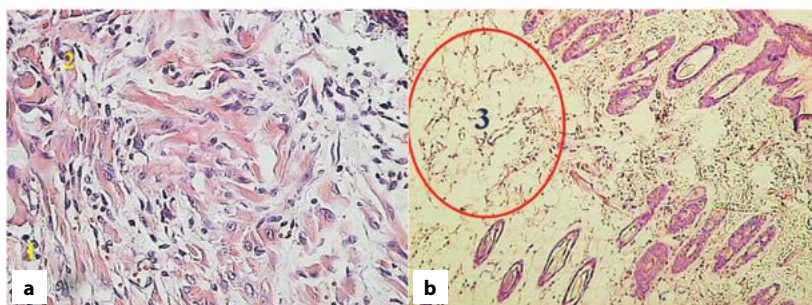


Рис. 8. Гистологическое исследование ткани промежности в зоне хронической раны у лабораторных животных группы А на 12-е сутки наблюдения. Окраска гематоксилином и эозином: а – ув. $\times 400$; б – ув. $\times 200$

Примечания: 1 – лимфоциты; 2 – макрофаги.

Fig. 8. Histological examination of perineal tissue in the area of a chronic wound in laboratory animals of group A on the 12th day of observation. Stained with hematoxylin and eosin: a – magnification $\times 400$; b – magnification $\times 200$

Notes: 1 – lymphocytes; 2 – macrophages.

фиброзной ткани (больше – в области сетчатого слоя дермы, подкожной жировой клетчатки и мышечного слоя). При этом волокнистый компонент соединительной ткани превалировал над клеточным (коллагеновые волокна приобретали обычную для себя структуру). В мышечном слое в зонах очагов предшествовавшего некроза мышечных волокон формировались участки склерозирования ткани. Начиная с 9–10-х суток в мазках-отпечатках ран отмечено превалирование регенераторного варианта цитогаммы с достоверным прогрессивным снижением регенеративно-дегенеративного индекса Давыдова у лабораторных животных этой группы. При этом наиболее значимое снижение данного показателя в отношении к исходному уровню отмечено к 8-м (Wilcoxon $Z=3,076052$, $p=0,002098$), 12-м (Wilcoxon $Z=3,505804$, $p=0,000455$), 14-м (Wilcoxon $Z=3,407771$, $p=0,000655$) и 19-м суткам (Wilcoxon $Z=2,201398$, $p=0,027709$).

Степень микробной контаминации ран после лазерного воздействия коррелировала с динамикой дегенеративно-воспалительных изменений в хронических ранах животных серии А. При этом сразу после лазерного воздействия раны были свободны от микроорганизмов (полная микробная деконтаминация под воздействием лазерного излучения). Начиная со вторых суток после лазерного воздействия в ранах большинства животных выявлялось различное содержание формирующих колонии микробов. Так, на 5-е сутки инфицирование ран было в 60 раз менее выраженным по сравнению с исходным уровнем – микробная контаминация раны уменьшилась с $3,0 \times 10^6$ ($3,0 \times 10^4 - 1,0 \times 10^7$) до $5,0 \times 10^4$ ($5,0 \times 10^3 - 1,0 \times 10^6$) КОЕ/мл (Wilcoxon $Z=3,107436$, $p=0,001887$). По сравнению с группой плацебо-контроля (Г) степень инфицирования ран после лазерной обработки на 5-е сутки была в 20 раз ниже (Mann – Whitney U Test $Z=-2,82051$, $p=0,004795$). К 8-м суткам инфицирование ран лазерной серии снизилось еще в большей степени по сравнению с исходным уровнем (в 100 раз) – с $3,0 \times 10^6$ ($3,0 \times 10^4 - 1,0 \times 10^7$) до $3,0 \times 10^4$ ($3,0 \times 10^3 - 5,0 \times 10^4$) КОЕ/мл (Wilcoxon $Z=2,845147$, $p=0,004439$). По сравнению с группой плацебо-контроля (Г) степень инфицирования ран после лазерной обработки на 8-е сутки была в 1,91 раза ниже (Mann – Whitney U Test $Z=-2,48261$, $p=0,013040$). На 12-е сутки уровень инфицирования ран лазерной серии снизился весьма существенно (в 10 000 раз по сравнению с исходным уровнем, Wilcoxon $Z=2,665570$, $p=0,007686$). Медиана инфицирования раны в этот срок составила $3,0 \times 10^2$ ($Q_{25}-Q_{75}=3,0 \times 10^3 - 5,0 \times 10^4$) КОЕ/мл, при этом в 11% наблюдений микробный рост в ранах отсутствовал. По сравнению с группой плацебо-контроля (Г) степень инфицирования ран после лазерной обработки на 12-е сутки была в 1750 раз ниже (Mann – Whitney U Test $Z=3,532086$, $p=0,000412$). К 14-м суткам у 66,7% животных посевы из ран микробного роста не дали. При этом медиана уровня инфицирования ран уменьшилась до 0 (Wilcoxon $Z=2,201398$, $p=0,027709$). В сравнении с группой плацебо-контроля (Г), где степень инфицирования ран в этот срок достигала уровня $3,0 \times 10^4$ ($3,0 \times 10^3 - 1,0 \times 10^6$), после лазерной обработки у доминирующего большинства животных посевы из ран не давали микробного роста (Mann – Whitney U Test $Z=-2,80224$, $p=0,005075$). К 19-м суткам посевы из ран, не заживших к этому сроку, микробного роста не дали. В контрольной серии медиана инфицирования ран в этот период составила $3,0 \times 10^4$ ($Q_{25}-Q_{75}=5,0 \times 10^3 - 5,0 \times 10^4$) КОЕ/мл.

В группе животных Б после введения в края и дно моделированной хронической раны аллогенных МСК ЖТ динамика регенерации такой раны характеризовалась ускоренным заживлением, существенно отличающимся от спонтанного заживления



ран при создании модели и сроков регенерации ран в контрольной серии. Во всех случаях сроки эпителизации варьировали от 9 до 20 дней, составив в среднем 14 суток [Me, Q_{25-75}]=10,5–17,5] (рис. 9).

На 5-е сутки после введения МСК ЖТ в зоне раны признаки ее хронического воспаления по сравнению с исходным состоянием уменьшились: зияние ануса отсутствует, инфильтрация паравульварных тканей минимальная (реакция животных на их пальпацию незначительная). Отмечены умеренная серозно-геморрагическая экссудация, гипертрофия краев раны с небольшими «язычками» краевой эпителизации, особенно выраженными вблизи мест введения клеточного препарата. Средняя площадь раневой поверхности у животных группы Б в этот период составляла $Me=3,86 \text{ см}^2$ ($Q_{25}-Q_{75}=3,12-3,99$), уменьшившись по сравнению с исходным уровнем на 3,98% (Wilcoxon $Z=2,428571$, $p=0,015159$). При этом скорость закрытия раневого дефекта в этом сроке превышала такую как в группе Г плацебо-контроля (Mann – Whitney U Test $Z=2,309401$, $p=0,033326$), так и в группе А (Mann – Whitney U Test $Z=-2,30940$, $p=0,020922$). Гистологически на 5-е сутки в сетчатом слое раны наблюдались умеренно выраженные очаги продуктивного воспаления. Эпителий и верхний слой дермы

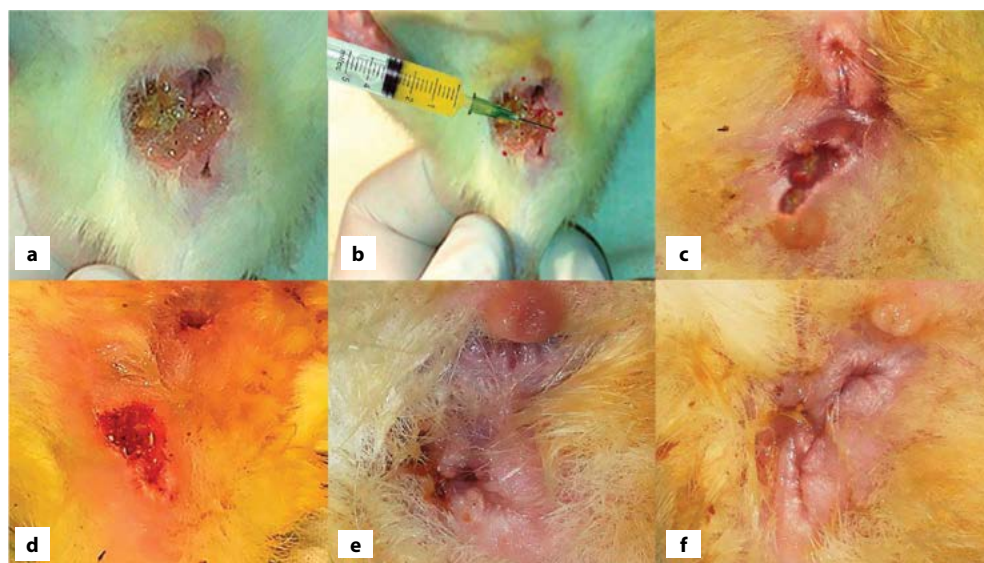


Рис. 9. Внешний вид области хронической раны животных в различные сроки ее регенерации после использования для лечения суспензии аллогенных МСК ЖТ (группа Б): а – вид хронической раны после удаления детрита; б – введение в края раны суспензии аллогенных МСК ЖТ; с – вид раны на 5-е сутки; д – вид раны на 8-е сутки; е – вид раны на 12-е сутки; ф – вид промежности животного на 14-е сутки после введения стволовых клеток (рана полностью сомкнута и эпителизирована)

Fig. 9. Appearance of the area of chronic animal wounds at various times of its regeneration after use for the treatment of suspension of allogeneic mesenchymal stem cells of adipose tissue (group B): a – type of chronic wound after detritus removal; b – introduction of suspension of allogeneic mesenchymal stem cells of adipose tissue into the wound edges; c – type of wound on the 5th day; d – type of wound on the 8th day; e – type of wound on the 12th day; f – type of perineum of the animal on the 14th day after stem cell management (the wound is completely closed and epithelialized)

перианальной области не имели видимых гистопатологических изменений. В сетчатом слое дермы обнаружена обширная зона многоклеточного (зреющего) фиброза с умеренным и/или слабым диффузно-очаговым продуктивным воспалением. Среди клеток зоны фиброза выявлялись фиброциты, фибробласты, профибробласты, в меньшем количестве – лимфоциты, плазматические клетки, единичные эозинофилы и сегментоядерные лейкоциты. В краевой зоне отмечено большое количество участков многослойного плоского ороговевающего эпителия, прилежащего к дерме и подкожно-жировой клетчатке. В мышечной зоне отмечены скопления малодифференцированных клеток в состоянии умеренно- и слабовыраженной деструкции (участки зернисто-глыбчатого распада мышечных волокон) с вакуолизацией или пенистостью цитоплазмы, лизисом ядер, маргинацией и конденсацией хроматина. В мазках-отпечатках ран к этому сроку у 16,7% животных выявлен воспалительный, у 45,8% – воспалительно-регенеративный, у 37,5% – регенераторный тип цитограммы. В соответствии с показателями мазков-отпечатков рассчитанный регенераторно-дегенеративный индекс Давыдова у лабораторных животных этой группы составил 1,05 (0,97–1,11) [Me (Q_{25} – Q_{75})], значимо ниже исходного уровня (Wilcoxon $Z=3,414286$, $p=0,000640$).

К 8-м суткам макроскопические изменения со стороны раны были минимально выражены: анус в тонусе, рана существенно сомкнулась (при сохранении умеренной серозно-геморрагической экссудации), перифокальные ткани не инфильтрированы и не болезненны (животное не реагирует на их пальпацию). При этом в краевых участках раны отмечается выраженная гипертрофия эпидермиса с очагами, значимо возвышающимися над поверхностью кожи, как бы наползающими на раневую поверхность. Средняя площадь раны в этот период составляла Me=2,67 см² (Q_{25} – Q_{75} =2,32–3,21), достоверно уменьшившись на 33,6% по отношению к исходному уровню (Wilcoxon $Z=3,388871$, $p=0,000702$). Гистологически в микропрепаратах со стороны гипертрофированных краев раны выявляли пласты многослойного плоского ороговевающего эпителия, в переходной зоне – участки многослойного плоского неороговевающего эпителия и колоректального эпителия (рис. 10). В слизистой и подслизистой колоректальной зоны умеренно выраженное продуктивное воспаление тканей (с очагами гнойного воспаления). В кожной части перианальной области выявлены очаги фиброза, при этом в них клеточный компонент незначительно превалировал над волокнистым. Также имело место небольшое число диапедезных кровоизлияний. Встречались очаги атрофии мышечных волокон. В мышечном слое отмечены участки гиперцеллюлярности, клетки округлые или продолговатые, гипохромные, в том числе отдельные в состоянии деструкции. В дерме обнаружены участки выраженной эктазии и полнокровия вен, в участках клеточного фиброза преобладали фиброциты. В мазках-отпечатках ран у 57,1% животных выявлен воспалительно-регенеративный, у 42,9% – регенеративный тип цитограммы.

К 12-м суткам у всех животных данной серии отмечена полная функциональная состоятельность анального сфинктера, раны визуально и по объективным признакам существенно уменьшились в размерах (преимущественно за счет смыкания гипертрофированных кожных участков краевой зоны раны). При этом эпителизация происходила со всех сторон по окружности раны, а в 2 наблюдениях (11%) отмечено полное смыкание краев раны. Раневая экссудация, перивульнарная инфильтрация тканей и реакция на их пальпацию у животных в этот срок наблюдения

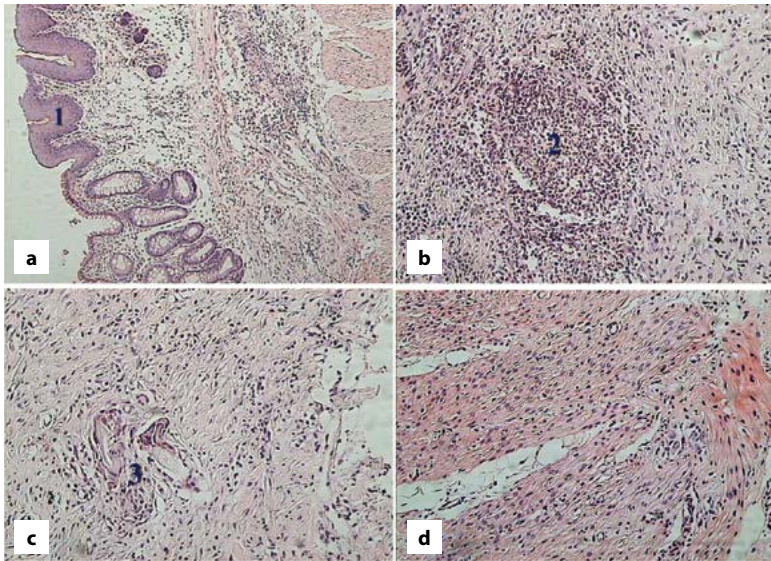


Рис. 10. Гистологические изменения в области хронической раны промежности у лабораторных животных группы Б на 8-е сутки наблюдения (пояснения в тексте). Окраска гематоксилином и эозином (ув. $\times 100$)

Примечания: 1 – колоректальный эпителий со стороны перианальной части раны; 2 – очаговое гнойное воспаление с формированием микроабсцесса; 3 – участок фиброза.

Fig. 10. Histological changes in the area of chronic perineal wound in laboratory animals of group B on the 8th day of observation (explanations in the text). Staining with hematoxylin and eosin (magnification $\times 100$)

Notes: 1 – colorectal epithelium from the perianal part of the wound; 2 – focal purulent inflammation with the formation of a microabscess; 3 – fibrosis site.

отсутствовали. Средняя площадь раневой поверхности в этот период составила $Me=0,34 \text{ см}^2$ ($Q_{25}-Q_{75}=0,22-0,47$), что было достоверно меньше исходного уровня (Wilcoxon $Z=3,407771$, $p=0,000655$) и предыдущего срока (Wilcoxon $Z=3,723555$, $p=0,000196$). В гистологических препаратах в этот срок отмечено значимое уменьшение степени дегенеративно-воспалительных изменений. В краевой зоне кожной части раны выявлены участки многоклеточной фиброзной ткани с наличием гигантских многоядерных клеток. В прилегающей к ране подкожной жировой клетчатке сохраняются очаги клеточной инфильтрации, состоящие из малодифференцированных округлых клеток с признаками деструкции и клеток фибробластного дифферона в участках фиброгенеза. По всей окружности раны сохранялись единичные мелкофокусные диапедезные кровоизлияния и очаги пролиферации фибробластов. В кожной зоне микропрепаратов – многослойный плоский ороговевающий эпителий, в дерме выявлены волосяные фолликулы и сальные железы без видимых гистопатологических изменений. В переходной зоне отмечены участки многоклеточного фиброза с округлыми вытянутыми клетками со светлой цитоплазмой (профибробластами, фибробластами, лимфоцитами и макрофагами). В подкожной жировой

клетчатке также отмечены участки слияния липоцитов с образованием одиночных кистозоподобных полостей. В мазках-отпечатках ран у 27,8% животных выявлен воспалительно-регенеративный, у 72,2% – регенеративный тип цитограммы. В соответствии с показателями мазков-отпечатков рассчитанный регенераторно-дегенеративный индекс Давыдова у лабораторных животных этой группы составил 0,73 (0,58–0,89) [Me ($Q_{75}-Q_{95}$)], достоверно снизившись по сравнению с исходным уровнем на 57,3% (Wilcoxon $Z=3,680005$, $p=0,000233$) и на 14,1% – по сравнению с 8-ми сутками наблюдения (Wilcoxon $Z=1,154084$, $p=0,248466$).

К 14-м суткам у абсолютного большинства животных (80%) рана была полностью сомкнута и эпителизирована. Только у 3 животных раны имели вид узких щелей неровной формы небольших размеров с неполной эпителизацией. При этом медиана (Me) площади ран животных группы Б к этому сроку равнялась 0 ($Q_{75}-Q_{95}=0-0$). При гистологическом исследовании тканей в этой зоне отмечено разрастание многоклеточной тонковолокнистой фиброзной ткани (больше всего выраженное в области сетчатого слоя дермы, подкожной жировой клетчатки и мышечного слоя). Зона регенерации раны покрыта многослойным плоским ороговевающим эпителием различной толщины. В области рубца наряду с фибробластами наблюдались многочисленные фиброциты с очагами скопления фибробластоподобных гиперхромных клеток. Сохранялись отек и разрыхление верхнего слоя дермы, в различных слоях отмечались единичные участки негустой лейкоцитарной инфильтрации тканей, периваскулярные инфильтраты с немногочисленными очагами разрушения мышечных волокон (рис. 11).

В целом степень микробной контаминации ран у животных серии Б после инъекционной трансплантации аллогенных МСК ЖТ коррелировала с динамикой в них

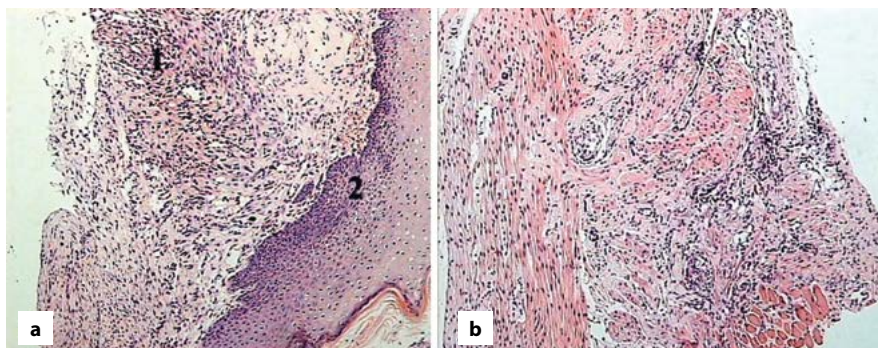


Рис. 11. Гистологические изменения в области хронической раны промежности у лабораторных животных группы Б на 14-е сутки наблюдения (пояснения в тексте). Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$

Примечания: 1 – многоклеточный фиброз; 2 – периваскулярный фиброз.

Fig. 11. Histological changes in the area of a chronic perineal wound in laboratory animals of group B on the 14th day of observation (explanations in the text). Staining with hematoxylin and eosin, magnification $\times 100$

Notes: 1 – multicellular fibrosis; 2 – perivascular fibrosis.



дегенеративно-воспалительных и регенеративных изменений. Вместе с тем в отличие от лазерной серии достаточно высокий уровень инфицирования ран сохранялся на существенном уровне сразу после введения клеточной суспензии МСК ЖТ и в более отдаленные сроки наблюдения. Так, на 5-е сутки инфицирование ран сохранялось на уровне $1,0 \times 10^6$ КОЕ/мл (Ме; $Q_{75} - Q_{95} = 4,0 \times 10^3 - 5,0 \times 10^5$ КОЕ/мл), уменьшившись в 3 раза по сравнению с исходным уровнем (Wilcoxon $Z = 2,101459$, $p = 0,035601$). В сравнении с группой плацебо-контроля (Г) уровни инфицирования ран после клеточной трансплантации на 5-е сутки достоверно не различались друг от друга (Mann – Whitney U Test $Z = 0,580693$, $p = 0,561448$). Степень микробной контаминации раны в этом сроке наблюдения в группе Б была недостоверно выше в сравнении с инфицированием ран после лазерного воздействия (группа А) (Mann – Whitney U Test $Z = 1,493210$, $p = 0,135383$). К 8-м суткам инфицирование ран после клеточной трансплантации снизилось еще в большей степени по сравнению с исходным уровнем (в 6 раз) – с $3,0 \times 10^6$ ($3,0 \times 10^4 - 1,0 \times 10^7$) до $5,0 \times 10^5$ ($4,0 \times 10^3 - 5,0 \times 10^5$) КОЕ/мл (Wilcoxon $Z = 2,497271$, $p = 0,012516$). Степень инфицирования ран после клеточной терапии на 8-е сутки достоверно не отличалась от группы плацебо-контроля (Г) (Mann – Whitney U Test $Z = 0,580693$, $p = 0,561448$), но была достоверно выше (в 16,7 раза), чем в лазерной серии (Mann – Whitney U Test $Z = -2,30940$, $p = 0,020922$). На 12-е сутки уровень инфицирования ран в группе Б снизился весьма существенно (в 100 раз по сравнению с исходным уровнем, Wilcoxon $Z = 2,520504$, $p = 0,011719$). Медиана инфицирования раны в этот срок составила $3,0 \times 10^4$ КОЕ/мл. По сравнению с группой плацебо-контроля (Г) степень инфицирования ран после лазерной обработки на 12-е сутки была в 16,7 раза ниже (Mann – Whitney U Test $Z = 2,075101$, $p = 0,037978$), но в 100 раз выше, чем в лазерной серии (Mann – Whitney U Test $Z = 3,532006$, $p = 0,000412$).

К 14-м суткам у 50% животных серии Б посевы из ран микробного роста не дали. При этом медиана уровня инфицирования ран в этом сроке уменьшилась до $1,5 \times 10^2$ КОЕ/мл (Wilcoxon $Z = 2,201398$, $p = 0,027709$). В сравнении с группой плацебо-контроля (Г), где степень инфицирования ран в этот срок достигала уровня $3,0 \times 10^4$ ($3,0 \times 10^3 - 1,0 \times 10^6$), после клеточной терапии в этом сроке у половины животных посевы из ран не давали микробного роста (Mann – Whitney U Test $Z = 2,802243$, $p = 0,005075$). Достоверных отличий инфицирования ран в группах А и Б в этот срок наблюдения выявлено не было (Mann – Whitney U Test $Z = -0,320256$, $p = 0,748774$).

Таким образом, инъекционное введение в дно и края моделированной хронической раны аллогенных МСК ЖТ позволяет существенно интенсифицировать процессы тканевой регенерации, значимо сокращая сроки уменьшения раневой поверхности и время эпителизации тканевого дефекта. При этом медиана полной регенерации хронической раны составляет 14 суток. Доказанный ранее длительный процесс функционирования инъекционно имплантированных мезенхимальных стволовых клеток с мощным паракринным эффектом [30] обуславливает достоверную стимуляцию регенераторных процессов в хронической ране, выраженную максимально в ее краевой зоне. Активная стимуляция ростовыми факторами прогенераторных клеток краевой области раны приводит к активной пролиферации эпителия, его горизонтальной миграции по направлению «от периферии – к центру» раневой поверхности. Вместе с тем обильная экссудативная реакция со стороны раны в начальном периоде заживления и достаточно сильно выраженная микробная контаминация не позволяют ране регенерировать в более короткие сроки, требуя дополнительного воздействия на микробиологическую составляющую этого процесса.

В группе животных В после введения в края и дно раны аллогенной обогащенной тромбоцитами и лейкоцитами плазмы (L-PRP или ОТЛП) динамика регенерации такой раны характеризовалась ускоренным заживлением, значительно отличающимся от спонтанного заживления ран при создании модели и сроков регенерации ран в контрольной серии. Во всех случаях сроки эпителизации варьировали от 9 до 21 дня, составив в среднем 16 суток [Me, Q_{25-75} = 13,0–18,0] (рис. 12).

На 5-е сутки после введения ОТЛП в зоне раны признаки ее хронического воспаления по сравнению с исходным состоянием несколько уменьшились: зияние ануса отсутствует, инфильтрация паравульнарных тканей минимальная (реакция животных на их пальпацию незначительная). Отмечены умеренная серозно-геморрагическая экссудация, в области краев раны небольшие «язычки» краевой эпителизации, особенно выраженные вблизи мест введения ОТЛП. Средняя площадь раневой поверхности у животных группы Б в этот период составляла Me=3,86 см² ($Q_{25}-Q_{75}$ =3,125–3,995), уменьшившись по сравнению с исходным уровнем на 3,98% (Wilcoxon $Z=2,371429$, $p=0,017720$). При этом скорость закрытия раневого дефекта

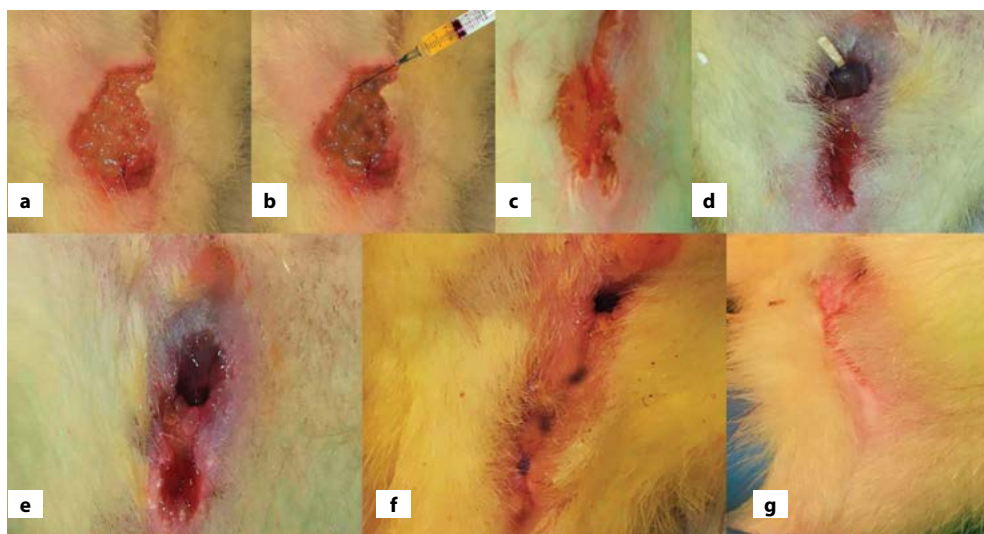


Рис. 12. Внешний вид области хронической раны животных в различные сроки ее регенерации после использования для лечения аллогенной плазмы, обогащенной тромбоцитами и лейкоцитами (группа В): а – вид хронической раны до удаления детрита; б – введение в края раны после освобождения ее от тканевого детрита аллогенной L-PRP и лейкоцитами плазмы; с – вид раны на 5-е сутки; д – вид раны на 8-е сутки; е – вид раны на 12-е сутки; ф – вид промежности животного на 14-е сутки после введения L-PRP; г – вид промежности животного на 16-е сутки после введения L-PRP (рана полностью эпителизирована)

Fig. 12. Appearance of the area of chronic wounds of animals at various times of its regeneration after use for the treatment of allogeneic plasma enriched with platelets and leukocytes (Group C): а – type of chronic wound before removal of detritus; б – introduction into the edges of the wound after its release from tissue detritus of allogeneic L-PRP and leukocytes plasma; с – type of wound on the 5th day; д – type of wound on the 8th day; е – type of wound on the 12th day; ф – view of the perineum of the animal on the 14th day after the management of L-PRP; г – view of the perineum of the animal on the 16th day after the management of L-PRP (the wound is completely epithelialized)



в этом сроке превышала таковую как в группе Г плацебо-контроля (Mann – Whitney U Test $Z=2,226922$, $p=0,025953$), так и в группе А (Mann – Whitney U Test $Z=-2,227346$, $p=0,025925$) и статистически не отличалась от серии Б (Mann – Whitney U Test $Z=0,00$, $p=1,00$). Блок кожной зоны перианальной области на 5-е сутки, представленный для анализа, включал многослойный плоский ороговевающий и неороговевающий эпителий, дерму, подкожную жировую клетчатку и фрагмент мышечной ткани. Гистологически на 5-е сутки в сетчатом слое раны наблюдались умеренно выраженные участки продуктивного воспаления. Эпителий и верхний слой дермы перианальной области не имели видимых гистопатологических изменений. В сетчатом слое дермы обнаружена обширная зона многоклеточного (зреющего) фиброза с умеренным и/или слабым диффузно-очаговым продуктивным воспалением. Среди клеток зоны фиброза выявлялись фиброциты, фибробласты, профибробласты, в меньшем количестве – лимфоциты, плазматические клетки, единичные эозинофилы и сегментоядерные лейкоциты. В краевой зоне отмечено большое количество участков многослойного плоского ороговевающего эпителия, прилежащего к дерме и подкожно-жировой клетчатке. В ряде срезов отмечены выраженное диффузно-очаговое гнойное воспаление (распространяется до эпителиального слоя), периневральный отек, эктазии и полнокровие вен, выявлены немногочисленные участки некроза. В мазках-отпечатках ран к этому сроку у 19,1% животных выявлен воспалительный, у 47,6% – воспалительно-регенеративный, у 33,3% – регенераторный тип цитограммы. В соответствии с показателями мазков-отпечатков рассчитанный регенеративно-дегенеративный индекс Давыдова у лабораторных животных этой группы составил 1,08 (0,99–1,15) [Me ($Q_{25}-Q_{75}$)], что значимо ниже исходного уровня (Wilcoxon $Z=3,314286$, $p=0,000919$).

К 8-м суткам макроскопические изменения со стороны раны были минимально выражены: анус в тонусе, рана существенно сомкнулась (при сохранении умеренной серозно-геморрагической экссудации), перифокальные ткани не инфильтрированы и не болезненны (животное не реагирует на их пальпацию). При этом в краевых участках раны отмечается невыраженная гипертрофия эпидермиса. Средняя площадь раны в этот период составляла Me=2,69 см² ($Q_{25}-Q_{75}=2,33-3,22$), достоверно уменьшившись на 33,1% по отношению к исходному уровню (Wilcoxon $Z=3,354113$, $p=0,000796$). Гистологически в микропрепаратах со стороны краев переходной зоны раны выявлены пласты многослойного плоского ороговевающего эпителия, в переходной зоне – участки многослойного плоского ороговевающего и неороговевающего эпителия и колоректального эпителия, со стороны ануса – колоректальный эпителий (рис. 13). В слизистой и подслизистой колоректальной зоны умеренно выраженное продуктивное воспаление тканей (с участками очагового гнойного воспаления). В кожной части перианальной области выявлены очаги фиброза, при этом в них клеточный компонент незначительно превалировал над волокнистым. Коллагеновые волокна неоднородные, тонкие и утолщенные, располагаются хаотично, очагово отмечается их распад или гомогенизация. Отмечено небольшое число диапедезных кровоизлияний. Встречались очаги атрофии мышечных волокон. В мышечном слое отмечены участки гиперцеллюлярности, клетки округлые или продолговатые, гипохромные, в том числе отдельные – в состоянии деструкции. В дерме обнаружены участки выраженной эктазии и полнокровия вен. В участках клеточного фиброза преобладали фиброциты, в мышцах выявлены многочисленные макрофаги.

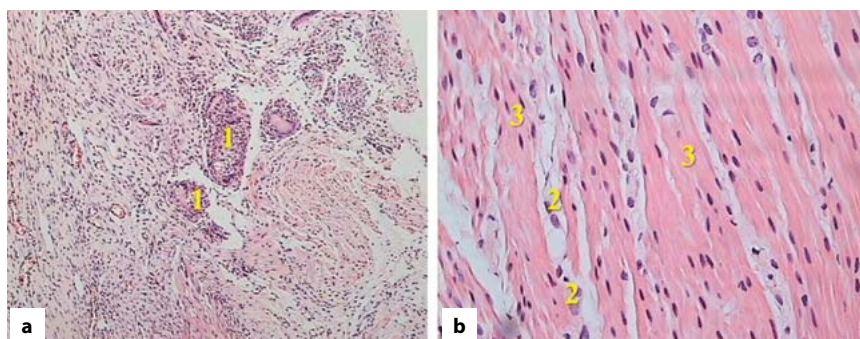


Рис. 13. Гистологические изменения в области хронической раны промежности у лабораторных животных группы В на 8-е сутки наблюдения (пояснения в тексте). Окраска гематоксилином и эозином: а – ув. $\times 100$; б – ув. $\times 400$

Примечания: 1 – очаги клеточного фиброза; 2 – макрофаги; 3 – мышечные волокна.

Fig. 13. Histological changes in the area of a chronic perineal wound in laboratory animals of group C on the 8th day of observation (explanations in the text). Staining with hematoxylin and eosin: a – uv. $\times 100$; b – uv. $\times 400$

Notes: 1 – foci of cellular fibrosis; 2 – macrophages; 3 – muscle fibers.

В мазках-отпечатках ран на 8-е сутки у 57,9% животных выявлен воспалительно-регенеративный, у 42,1% – регенеративный тип цитограммы.

К 12-м суткам у всех животных данной серии отмечена полная функциональная состоятельность анального сфинктера, раны визуально и по объективным признакам существенно уменьшились в размерах (преимущественно – за счет «смыкания» кожных участков краевой зоны раны, частично – путем активной краевой эпителизации). Раневая экссудация, перивульварная инфильтрация тканей и реакция на их пальпацию у животных в этот срок наблюдения отсутствовали. Средняя площадь раневой поверхности в этот период составила $Me=0,43 \text{ см}^2$ ($Q_{25}-Q_{75}=0,29-0,49$), что было достоверно меньше исходного уровня (Wilcoxon $Z=3,407771$, $p=0,000655$) и предыдущего срока (Wilcoxon $Z=3,723555$, $p=0,000196$). В гистологических препаратах в этот срок отмечено значимое уменьшение степени дегенеративно-воспалительных изменений. В краевой зоне кожной части раны выявлены участки многоклеточной фиброзной ткани с наличием гигантских многоядерных клеток. В прилегающей к ране подкожной жировой клетчатке сохраняются очаги клеточной инфильтрации, состоящие из малодифференцированных округлых клеток с признаками деструкции и клеток фибробластного дифферона в участках фиброгенеза. По всей окружности раны сохранялись единичные мелкофокусные диапедезные кровоизлияния и очаги пролиферации фибробластов. В кожной зоне микропрепаратов – многослойный плоский ороговевающий и неороговевающий эпителий, в дерме видны волосные фолликулы и сальные железы без видимых гистопатологических изменений. В зоне кишечного эпителия сохраняются немногочисленные кровоизлияния. В переходной зоне отмечены участки многоклеточного фиброза с округлыми вытянутыми клетками со светлой цитоплазмой (профибробластами, фибробластами, лимфоцитами



и макрофагами). В мышечном слое кожной зоны очаги ангиогенеза: пролиферация гемо- и лимфокапилляров. Во всех слоях сохраняются очаги умеренного продуктивного воспаления. В мазках-отпечатках ран у 31,3% животных выявлен воспалительно-регенеративный, у 68,7% – регенеративный тип цитограммы. Рассчитанный регенераторно-дегенеративный индекс Давыдова у лабораторных животных этой группы составил 0,77 (0,64–0,88) [Me ($Q_{75}-Q_{95}$)], достоверно снизившись по сравнению с исходным уровнем на 55% (Wilcoxon $Z=3,680005$, $p=0,000233$) и на 11,5% – по сравнению с 8-ми сутками наблюдения (Wilcoxon $Z=0,631480$, $p=0,527727$).

К 14-м суткам у абсолютного большинства животных (40%) рана была полностью сомкнута и эпителизирована. Только у 9 (60%) животных раны имели вид ограниченных узких щелей неровной формы небольших размеров с неполной эпителизацией. При этом медиана (Me) площади ран животных группы Б к этому сроку равнялась 0,21 ($Q_{75}-Q_{95}=0-0,40$). При гистологическом исследовании тканей в области полностью эпителизированных и неэпителизированных ран в этом сроке зарегистрировано разрастание многоклеточной тонковолокнистой фиброзной ткани (наиболее выраженное в области сетчатого слоя дермы, подкожной жировой клетчатки и мышечного слоя). При этом преобладали малодифференцированные клетки (профибробласты), меньше встречались фибробласты, наблюдались единичные фиброциты. Выявлены очаги скопления фибробластоподобных гиперхромных клеток. Сохранялись отек и разрыхление дермы. В эндомизии мышечного слоя выявлены фокальный многоклеточный фиброз с превалированием периваскулярного фиброза. Наблюдались лимфоцитарные периваскулярные инфильтраты с очагами разрушения мышечных волокон.

Несмотря на то что к 19-м суткам у всех животных группы В раны были эпителизированы (так же как и в серии Б), проведена гистологическая оценка остаточных гистологических изменений тканей в области бывшего патологического субстрата. Макроскопически в этой зоне отмечался розовый, незначительно возвышающийся над поверхностью кожи рубец. При гистологическом исследовании тканей в этой зоне отмечено разрастание многоклеточной тонковолокнистой фиброзной ткани (больше всего выраженное в области сетчатого слоя дермы, подкожной жировой клетчатки и мышечного слоя). Зона регенерации раны покрыта многослойным плоским ороговевающим эпителием различной толщины. Под зоной эпителизации сохранялись отек и разрыхление верхнего слоя дермы, в различных слоях зоны регенерации отмечались единичные участки невыраженной лейкоцитарной инфильтрации тканей, периваскулярные инфильтраты с немногочисленными очагами разрушения мышечных волокон. Степень микробной контаминации ран у животных серии В после инъекционного введения аллогенной плазмы, обогащенной тромбоцитами и лейкоцитами, коррелировала с динамикой в них дегенеративно-воспалительных и регенеративных изменений. Так же как и в серии Б, достаточно высокий уровень инфицирования ран сохранялся на существенном уровне сразу после введения аллогенной плазмы, обогащенной тромбоцитами и лейкоцитами, и в более отдаленные сроки наблюдения. Так, на 5-е сутки инфицирование ран сохранялось на уровне $5,0 \times 10^5$ КОЕ/мл (Me; $Q_{75}-Q_{95}=3,0 \times 10^4 - 3,0 \times 10^6$ КОЕ/мл), уменьшившись в 6 раз по сравнению с исходным уровнем (Wilcoxon $Z=2,165780$, $p=0,030328$). В сравнении с группой плацебо-контроля (Г) уровни инфицирования ран после введения L-PRP на 5-е сутки достоверно не различались друг от друга (Mann – Whitney U Test

$Z=-0,829561$, $p=0,406787$). Также не было статистически значимых различий в этом сроке по степени инфицирования ран в сравнении с группами А (Mann – Whitney U Test $Z=0,933257$, $p=0,350688$) и Б (Mann – Whitney U Test $Z=-0,435520$, $p=0,663186$). К 8-м суткам инфицирование ран после введения L-PRP снизилось еще в большей степени по сравнению с исходным уровнем (в 7,5 раза) – с $3,0 \times 10^6$ ($3,0 \times 10^4 - 1,0 \times 10^7$) до $4,0 \times 10^5$ ($4,0 \times 10^3 - 5,0 \times 10^5$) КОЕ/мл (Wilcoxon $Z=2,497271$, $p=0,012516$). Степень инфицирования ран после использования ОТЛП на 8-е сутки достоверно не отличалась от группы плацебо-контроля (Г) (Mann – Whitney U Test $Z=-1,48825$, $p=0,136687$) и группы Б (Mann – Whitney U Test $Z=1,154701$, $p=0,248214$), но была выше (в 13,3 раза), чем в лазерной серии (Mann – Whitney U Test $Z=1,154701$, $p=0,020922$). На 12-е сутки уровень инфицирования ран в группе В снизился весьма существенно (в 100 раз по сравнению с исходным уровнем, Wilcoxon $Z=2,520504$, $p=0,011719$). Медиана инфицирования раны в этот срок составила $3,0 \times 10^4$ КОЕ/мл. По сравнению с группой плацебо-контроля (Г) степень инфицирования ран после лазерной обработки на 12-е сутки была в 16,7 раза ниже (Mann – Whitney U Test $Z=2,075101$, $p=0,037978$), но в 100 раз выше, чем в лазерной серии (Mann – Whitney U Test $Z=3,532006$, $p=0,000412$). При этом достоверных различий в инфицировании ран в группах Б и В выявлено не было (Mann – Whitney U Test $Z=0,220755$, $p=0,825283$).

К 14-м суткам у 33,3% животных серии В посевы из ран микробного роста не дали. При этом медиана уровня инфицирования ран в этом сроке уменьшилась до $1,0 \times 10^2$ КОЕ/мл (Wilcoxon $Z=2,201398$, $p=0,027709$), в то время как в группе плацебо-контроля (Г) степень инфицирования ран в этот срок достигала уровня $3,0 \times 10^4$ ($3,0 \times 10^3 - 1,0 \times 10^6$), что достоверно (в 300 раз) было выше, чем при использовании L-PRP (Mann – Whitney U Test $Z=2,802243$, $p=0,005075$). Достоверных отличий инфицирования ран в группах А, Б и В в этот срок наблюдения выявлено не было (Mann – Whitney U Test $Z=0,00 \dots 0,560449$, $p=0,575174 \dots 1,00$).

Таким образом, инъекционное введение в дно и края моделированной хронической раны аллогенной плазмы, обогащенной тромбоцитами и лейкоцитами, позволяет существенно интенсифицировать процессы тканевой регенерации, значительно сокращая сроки уменьшения раневой поверхности и время эпителизации тканевого дефекта. Так же как и в серии Б, эффект значимой стимуляции регенераторных процессов в хронической ране обусловлен влиянием группы ростовых факторов, содержащихся в тромбоцитах, а также специфическим влиянием низкой концентрации лейкоцитов, содержащихся в лечебной комбинации.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что применение регенеративных технологий в лечении экспериментальной хронической раны (воздействия высокоинтенсивного лазерного излучения длиной волны 1560 нм, инъекционного введения аллогенных МСК ЖТ и L-PRP позволяет в 1,84–2,5 раза сократить медианные сроки эпителизации раневого дефекта в сравнении с группой плацебо-контроля (Mann – Whitney U Test $Z=5,641231$, $p=0,0000001$) (рис. 14).

Механизмы такого ранозаживляющего действия в основных группах различны. Для серии А они во многом связаны с бактерицидным эффектом воздействия на рану высокоинтенсивного лазерного излучения определенных параметров, а также формированием на раневой поверхности пептидно-коагуляционной пленки,

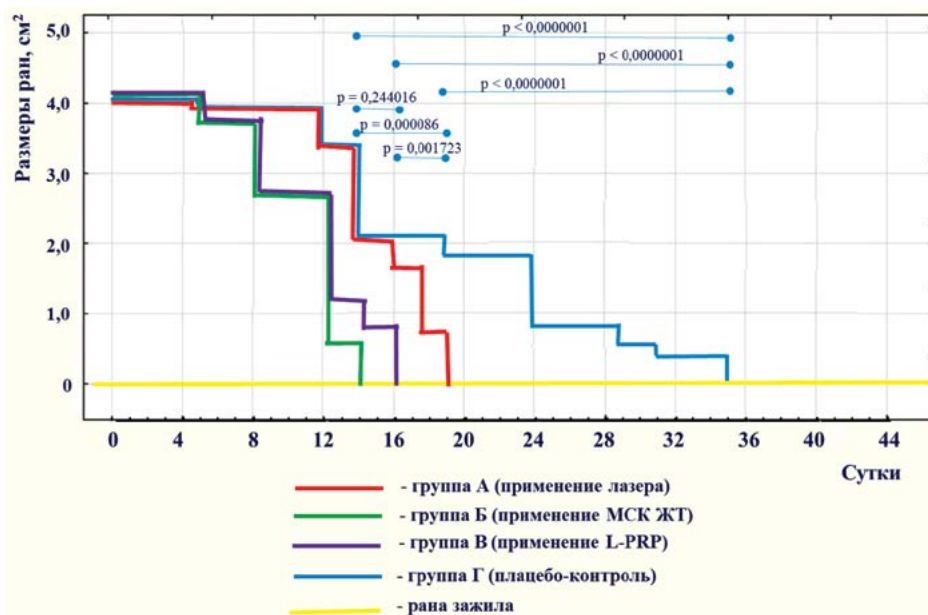


Рис. 14. Динамика сокращения раневой поверхности при использовании различных регенеративных лечебных технологий у экспериментальных животных
Fig. 14. Dynamics of wound surface reduction when using various regenerative therapeutic technologies in experimental animals

препятствующей в последующем экзогенному инфицированию тканей в этой зоне и способствующей регенерации раны в условиях незначительной (ограниченной) микробной контаминации. Также вероятными факторами ускоренной регенерации хронической раны после лазерного воздействия служат: инактивация пула протеолитических ферментов лазерным светом, а также «эффекты последствия» в результате обработки патологически измененных тканей лазерным светом (электромагнитные и ультразвуковые волны, клеточная осцилляция, изменение антиоксидантных и электростатических свойств тканей, и др.). Для серий Б и В ускоренное ранозаживление связано с мощным паракринным эффектом, обусловленным кратным и пролонгированным воздействием на краевую зону и ткани в области дна раны большой группы ростовых факторов, цитокинов, индукторов синтеза коллагенов, стимулирующих в первую очередь краевую эпителизацию за счет активации прогенераторных клеток пограничной зоны и усиливающих центростремительное перемещение эпителиоцитов (эпителиобластов). При этом более длительное функционирование в тканях раны имплантированных МСК ЖТ обеспечивает более мощный и продолжительный паракринный эффект, приводя к недостоверному уменьшению медианных сроков эпителизации раневого дефекта по сравнению с группой L-PRP (Mann – Whitney U Test $Z=1,165010$, $p=0,244016$) и достоверному сокращению (на 26,3%) – по сравнению с животными лазерной серии (Mann – Whitney U Test $Z=3,92804$, $p=0,000086$). В группе А формирование на раневой поверхности пептидно-коагуляционной пленки оказывает разнонаправленный эффект: с одной

стороны, она препятствует экзогенному инфицированию тканей в этой зоне и способствует регенерации раны в условиях незначительной микробной контаминации, с другой – несколько ограничивает сроки ее эпителизации.

■ ВЫВОДЫ

1. Все оцененные в эксперименте методы лечебного воздействия на хроническую рану (у животных группы А – с применением расфокусированного лазерного излучения длиной волны 1560 нм, группы Б – с инъекционным введением в дно и края раны суспензии аллогенных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани 500 тыс/мл и группы В – с инъекционным введением в дно и края раны аллогенной обогащенной тромбоцитами и лейкоцитами плазмы) с полным основанием следует отнести к регенераторным технологиям, поскольку они существенно и достоверно ускоряют ее заживление, сокращая медианные сроки эпителизации раневого дефекта в сравнении с группой плацебо-контроля в 1,84–2,5 раза (Wilcoxon $Z=4,285714$, $p=0,000018$).
2. Воздействие на область моделированной хронической раны расфокусированного лазерного излучения длиной волны 1560 нм (0,1 с / 0,1 с, 5 Вт, диаметр светового пятна 0,7 см, дистанция 2 см, суммарная экспозиция 10 с) позволяет обеспечить достаточно быструю инволюцию дегенеративно-воспалительных изменений в очаге с ускоренным восстановлением функциональной активности замыкательного аппарата прямой кишки, нормализацией пищеварительной функции и уменьшением в 1,84 раза медианных сроков эпителизации раневого дефекта в сравнении с группой плацебо-контроля (Wilcoxon $Z=4,285714$, $p=0,000018$). При этом начиная с 9–10-х суток в мазках-отпечатках ран регистрируется превалирование регенераторного варианта цитогаммы с достоверным прогрессивным снижением регенеративно-дегенеративного индекса Ю.А. Давыдова (1999) в отношении исходного уровня к 8-м (Wilcoxon $Z=3,076052$, $p=0,002098$), 12-м (Wilcoxon $Z=3,505804$, $p=0,000455$), 14-м (Wilcoxon $Z=3,407771$, $p=0,000655$) и 19-м суткам (Wilcoxon $Z=2,201398$, $p=0,027709$).
3. Благоприятный вариант регенерации хронических ран промежности у лабораторных животных после лазерного воздействия обусловлен спецификой влияния данных параметров квантового излучения на воспаленные ткани в зоне патологического процесса и патогенную микрофлору. Определенную позитивную роль в восстановлении измененных тканевых структур играет снижение экссудативной реакции раны после воздействия лазера и формирование на ее поверхности тонкой коагуляционной фибрино-пептидной пленки с последующим развитием более плотного струпа со снижением интенсивности вторичного инфицирования с течением раневого процесса в более «комфортных» условиях пониженного уровня микробной контаминации. Вероятными факторами ускоренной регенерации хронической раны после лазерного воздействия служат: инактивация пула протеолитических ферментов лазерным светом, а также «эффекты последствия» в результате обработки патологически измененных тканей лазерным светом (электромагнитные и ультразвуковые волны, клеточная осцилляция, изменение антиоксидантных и электростатических свойств тканей и др.). При этом в группе А формирование на раневой поверхности пептидно-коагуляционной пленки оказывает разнонаправленный эффект: с одной стороны, она препятствует



экзогенному инфицированию тканей в этой зоне и способствует регенерации раны в условиях незначительной микробной контаминации, с другой – несколько ограничивает сроки ее эпителизации.

4. В лазерной серии А формирование на раневой поверхности пептидно-коагуляционной пленки оказывает разнонаправленный эффект: с одной стороны, пленка препятствует экзогенному инфицированию тканей в этой зоне и способствует регенерации раны в условиях незначительной (минимальной) микробной контаминации, с другой – несколько ограничивает сроки эпителизации тканевого дефекта.
5. Для серий Б (применение МСК ЖТ) и В (использование L-PRP) ускоренное ранозаживление связано с мощным паракринным эффектом, обусловленным кратным и пролонгированным воздействием на краевую зону и ткани в области дна раны большой группы ростовых факторов, цитокинов, индукторов синтеза коллагенов, стимулирующих в первую очередь краевую эпителизацию за счет активации прогенераторных клеток пограничной зоны и усиливающих центростремительное перемещение эпителиоцитов. При этом более длительное функционирование в тканях раны имплантированных МСК ЖТ обеспечивает более мощный и продолжительный паракринный эффект, приводя к недостоверному уменьшению медианных сроков эпителизации раневого дефекта по сравнению с группой L-PRP (Mann – Whitney U Test $Z=1,165010$, $p=0,244016$) и достоверному сокращению этого периода (на 26,3%) – по сравнению с животными лазерной серии (Mann – Whitney U Test $Z=3,92804$, $p=0,000086$).
6. Ввиду выявленного в экспериментальных исследованиях значимого регенераторного эффекта в отношении хронических ран промежности следует считать целесообразным местное использование в клинических условиях расфокусированного лазерного излучения длиной волны 1560 нм (0,1 с / 0,1 с, 5 Вт, диаметр светового пятна 0,7 см, дистанция 2 см, экспозиция от 3 до 5 секунд на 1 поле) с возможным сочетанным инъекционным введением в края и дно раны МСК ЖТ или обогащенной тромбоцитами и лейкоцитами плазмы.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Crovetti G., Martinelli G., Issi M., Barone M., Guizzardi M., Campanati B., Moroni M., Carabelli A. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfus. Apher. Sci.*, 2004;30(2):145–151. doi: 10.1016/j.transci.2004.01.004.
2. Gain Y.M., Tretiak S.I., Bogdan V.G. *Chronic wound: monograph. National Academy of Sciences of Belarus, Department of Medical Sciences.* Minsk: Belarusian Science, 2023; 367 p. (in Russian).
3. Richmond N.A., Maderal A.D., Vivas A.C. Evidence-based management of common chronic lower extremity ulcers. *Dermatol. Ther.*, 2013;26:187–196. doi:10.1111/dth.12051.
4. Frykberg R.G., Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*, 2015;14(9):560–582. doi: 10.1089/wound.2015.0635.
5. Rice J.B., Desai U., Cummings A.K.G., Birnbaum H.G., Skornicki M., Parsons N. Burden of venous leg ulcers in the United States. *J. Med. Econ.*, 2014;17:347–356. doi: 10.3111/13696998.2014.903258.
6. Potekaev N.N., Frigo N.V., Petersen E.V. Artificial leather: types, areas of application. *Clinical Dermatology and Venereology*, 2017;6:7–15. doi: <https://doi.org/10.17116/klinderma.20171667-15>. (In Russian).
7. Hamm R.L. *Wounds. Diagnosis and treatment. Atlas-reference book.* Translation from English: V.A. Mitisha, Yu.S. Paschalovoi. Moscow: GEOTAR-Media, 2021; 536 p. doi: 10.33029/9704-5950-8-WDT-2021-1-536. (in Russian).
8. Driscoll P. Wound prevalence and wound management, 2012–2020.2013. Accessed on 14 September 2015. Available online: <http://blog.medifigence.com/2013/01/29/wound-prevalence-and-wound-management-2012-2020/>.
9. Enoch S., Price P. Cellular, molecular and biochemical differences in the pathophysiology of healing between acute wounds, chronic wounds and wounds in the aged. *World Wide Wounds [Electronic resource]*. 2004. Mode of access: <http://www.worldwidewounds.com/2004/august/Enoch/Pathophysiology-Of-Healing.html>. Date of access: 15.07.2022.
10. Harding K.G., Morris H.L., Patel G.K. Healing chronic wounds. *BMJ*, 2002;19(324):160–163.

11. Schultz G.S., Mast B.A. Molecular analysis of the environment of healing and chronic wounds: cytokines, proteases and growth factors. *Wounds*, 1998;10 (sup F):1F–9F. https://www.awma.com.au/files/journal/0701_01.pdf.
12. Khramilin V.N. *Local treatment of wounds*. Moscow: Publishing house «Prosvet», 2012; 64 p. (in Russian).
13. Pleshkov V.G., Privolnev V.V., Golub A.V. Treatment of chronic wounds. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*, 2015;14(2):58–65. (in Russian).
14. Potekaev N.N., Frigo N.V., Michenko A.V., Lvov A.N., Panteleev A.A., Kitaeva N.V. Chronic, long-term non-healing ulcers and wounds of the skin and subcutaneous tissue. *Clinical Dermatology and Venereology*, 2018;17(6):7–12. doi: 10.17116/klinderma2018170617. (in Russian).
15. Shanmugam V.K., Angra D., Rahimi H., McNish S. Vasculitic and autoimmune wounds. *Venous Lymphat. Disord.*, 2017;5(2):280–292. doi: 10.1016/j.jvsv.2016.09.006.
16. Lam G., Ross F.L., Chiu E.S. Nonhealing ulcers in patients with tophaceous gout: a systematic review. *Adv. Skin Wound Care*, 2017;30(5):230–237. doi: 10.1097/01.ASW.0000515456.65405.56.
17. Denisov S.D., Morozkina T.S. Requirements for a scientific experiment using animals. *Health*, 2001;4:40–42. (in Russian).
18. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes: Protocol of Amendment to the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Purposes: 18.03.1986. Strasbourg: Council of Europe, 1986. 53 p.
19. Pittenger M.F., Mackay A.M., Beck S.C., Jaiswal R.K., Douglas R., Mosca J.D., Moorman M.A., Simonetti D.W., Craig S., Marshak D.R. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, 1999;284(541):143–147. doi: 10.1126/science.284.5411.143.
20. Lotfy A., Salama M., Zahran F., Jones E., Badawy A., Sobh M. Characterization of Mesenchymal Stem Cells Derived from Rat Bone Marrow and Adipose Tissue: A Comparative Study. *International journal of stem cells*, 2014;7:135–142. doi: 10.15283/ijsc.2014.7.2.135.
21. Niyaz M., Gurpinar O., Gunaydin S., Onur M. Isolation, culturing and characterization of rat adipose tissue derived mesenchymal stem cells: a simple technique. *Turk. J. Biol.*, 2012;36:658–664. doi: 10.3906/biy-1109-31.
22. Bogdan V.G., Zaforskaya M.M., Bagatka S.S., Yurkevich M.Yu., Gain Yu.M., Demidchik Yu.E. Characteristics of mesenchymal stem cells of human adipose tissue differentiated in the fibroblast direction. *Healthcare*, 2012;4:19–25. (in Russian).
23. Zhou D.H., Huang S.L., Wu Y.F., Wei J., Chen G.Y., Li Y., Bao R. The expansion and biological characteristics of human mesenchymal stem cells. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.*, 2003;41(8):607–610.
24. Zuk P.A., Zhu M., Mizuno H., Huang J., Futrell J.W., Katz A.J., Benhaim P., Lorenz H.P., Hedrick M.H. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.*, 2001;7(2):211–228. doi: 10.1089/107632701300062859.
25. Fenchin K.M. *Wound healing*. Kyiv, 1979; 167 p. (in Russian).
26. Pokrovskaya M.P., Makarov M.S. *Cytology of wound exudate as an indicator of the wound healing process*. Moscow: Medgiz, 1942; 48 p. (in Russian).
27. Davydov Yu.A., Larichev L.B. *Vacuum therapy of wounds and wound process*. Moscow: Medicine, 1999; 160 p. (in Russian).
28. Efimov E.V., Khoroshkevich A.V. Features of the wound process against the background of diabetes. Wounds and wound infections. *Journal named after Professor B.M. Little suit.*, 2015;2(3):30–35. doi: 10.17 650 / 2408-9613-2015-2-3-30-35. (in Russian).
29. Sapozhnikov A.G., Dorosevich A.E. *Histological and microscopic techniques: a manual*. Smolensk: SAU, 2000; 476 p. (in Russian).
30. Gain Yu.M., Kiseleva E.P., Bogdan V.G., Shakhrai S.V. Cellular technologies for restoring the integrity of the skin in case of extensive defects. *Medical Journal*. 2011;2:134–138. (in Russian).



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.4.028>



Попель Г.А., Моисеенко И.А.✉, Островский Ю.П., Жмайлик Р.Р., Колядко М.Г.
Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Оценка системы первичного гемостаза в организме животных после имплантации сосудистых протезов в брюшную аорту

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Попель Г.А. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование статьи; Моисеенко И.А. – сбор и обработка материала, написание текста, редактирование статьи; Островский Ю.П. – редактирование статьи; Жмайлик Р.Р. – сбор и обработка материала; Колядко М.Г. – выполнение лабораторных исследований.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Подана: 26.09.2023

Принята: 11.12.2023

Контакты: i.mois_19@mail.ru

Резюме

Цель. Изучить изменения в системе гемостаза организма животных с помощью метода ротационной тромбоэластометрии при протезировании брюшной аорты синтетическим и биологическим сосудистыми протезами.

Материалы и методы. Исследование проведено на самках беспородных белых свиней ($n=12$). Животные были распределены на 2 группы: 1-я группа – с имплантацией синтетического сосудистого протеза из дакрона, покрытого модифицированным желатином, 2-я группа – с имплантацией биологического сосудистого протеза, изготовленного из бычьего ксеноперикарда. В тестах EXTEM, INTEM анализировали следующие показатели: CT (clotting time), CFT (clot formation time), угол α и MCF (maximum clot firmness). В тесте FIBTEM оценивали значения A10 и MCF. Для оценки вклада тромбоцитов (PLT) в формирование сгустка определяли их количество в периферической крови и рассчитывали значение MCF PLT по формуле: $MCF\ PLT = MCF\ EXTEM - MCF\ FIBTEM$.

Результаты. У животных, которым был имплантирован биологический сосудистый протез из ксеноперикарда, отмечены более высокие значения времени свертывания крови и времени формирования сгустка в тестах EXTEM (на 14-е сутки $\Delta\ CT = 17,5\ c.; p=0,041$) и INTEM (на 7-е сутки $\Delta\ CFT = 83,0\ c.; p=0,005$; на 14-е сутки $\Delta\ CT = 69,0\ c.; p=0,004$; на 21-е сутки $\Delta\ CT = 25,0\ c.; p=0,037$), по сравнению с животными, у которых применяли синтетический протез. По результатам корреляционного анализа выявлена статистически значимая связь в значениях MCF PLT и угла α в тестах EXTEM ($p=0,276; p=0,032$) и INTEM ($p=0,274; p=0,034$). Кроме того, установлена статистически значимая корреляция между значениями MCF PLT и значениями MCF EXTEM ($p=0,290; p=0,025$). На протяжении всего периода наблюдения при применении биологического сосудистого протеза тромботических осложнений не наблюдали, а в группе с синтетическим протезом у 2 животных при выведении из эксперимента обнаружили полный тромбоз протеза в сроке 3 месяца после операции.

Заключение. Более высокие значения времени формирования сгустка в тестах EXTEM и INTEM при сохранении значений остальных параметров в пределах границ референтного интервала указывают на более медленное начало образования фибрина и, соответственно, на более низкую тромбогенность биологического сосудистого протеза, по сравнению с синтетическим сосудистым протезом.

Ключевые слова: ротационная тромбоэластометрия, аорта, свиньи, гемостаз, биологический сосудистый протез

Henadzi A. Popel, Ivan A. Maiseyenko✉, Yury P. Ostrovsky, Ruslan R. Zhmailik,
Marina G. Kaliadka
Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Evaluation of Hemostatic System after Abdominal Aortic Replacement in Animals

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Henadzi A. Popel – study concept and design, materials processing, creating a program, editing; Ivan A. Maiseyenko – materials processing, text writing, editing; Yury P. Ostrovsky – editing; Ruslan R. Zhmailik – materials processing; Marina G. Kaliadka – performing laboratory tests.

Funding: the study had no sponsorship.

Submitted: 26.09.2023

Accepted: 11.12.2023

Contacts: i.mois_19@mail.ru

Abstract

Purpose. To evaluate changes in the hemostatic system of the animal body during abdominal aortic replacement with synthetic and biological vascular grafts using rotational thromboelastometry.

Materials and methods. The study was performed on female white pigs (n=12). The animals were divided into 2 groups: group 1 – implantation of a synthetic vascular graft made of Dacron coated with modified gelatin, group 2 – with implantation of a biological vascular graft made of bovine xenopericardium. In the EXTEM and INTEM tests, the following parameters were analyzed: CT (clotting time), CFT (clot formation time), α angle and MCF (maximum clot firmness). In the FIBTEM test, A10 and MCF values were evaluated. To evaluate the contribution of platelets to clot formation, the number of platelets in peripheral blood was measured and MCF PLT value was calculated using the formula: $MCF\ PLT = MCF\ EXTEM - MCF\ FIBTEM$.

Results. The results of this study show that in animals implanted with biological vascular graft from bovine xenopericardium, the values of clotting time and clot formation time in EXTEM (on day 14, $\Delta\ CT = 17.5\ s$; $p=0.041$) and INTEM (on day 7, $\Delta\ CFT = 83.0\ s$; $p=0.005$; on day 14, $\Delta\ CT = 69.0\ s$; $p=0.004$; on day 21, $\Delta\ CT = 25.0\ s$; $p=0.037$) tests were higher than in animals with synthetic vascular graft. According to the results of correlation analysis, a statistically significant relationship was revealed in the values of MCF PLT and angle α in the EXTEM ($p=0.276$; $p=0.032$) and INTEM ($p=0.274$; $p=0.034$) tests. In addition, a statistically significant correlation was established between the values of MCF PLT and the values of MCF EXTEM ($p=0.290$; $p=0.025$). There were no thrombotic complications in the group



of animals with biological vascular prosthesis, but in the group with synthetic vascular prosthesis, graft thrombosis was observed in two animals removed from the experiment at 3 months after surgery.

Conclusion. No thrombotic complications were observed during the whole period of experiment in pigs with implanted biological vascular graft.

Keywords: rotational thromboelastometry, biological vascular graft, aorta, pigs, hemostatic system, bovine xenopericardium

■ ВВЕДЕНИЕ

В реконструктивной хирургии магистральных артерий на протяжении последних 70 лет успешно применяются синтетические сосудистые протезы Dacron®, изготовленные из полиэтилентерефталата. Однако их применение сопряжено с риском инфекционных осложнений, которые наблюдаются у 1–6% пациентов после реконструктивных вмешательств на аорте и артериях [1]. Вместе с тем использование синтетических сосудистых графтов сопряжено с развитием тромбоза в силу повышенной тромбогенности из-за механических свойств и структуры поверхности материала, из которого изготовлен протез. Синтетические протезы также обладают способностью индуцировать гиперплазию интимы в зоне анастомоза [2]. К сожалению, ни один из разработанных в настоящее время образцов сосудистых протезов не обладает «идеальными» свойствами. По мнению авторов статьи, разработка биологического сосудистого протеза и применение его в клинической практике является перспективным направлением.

В современной ангиологии и сосудистой хирургии исследования на животных являются важным этапом доклинической валидации терапевтической эффективности лекарственных средств, а также безопасности разрабатываемых изделий медицинского назначения. Ежегодно в мире с исследовательской целью используется более 100 млн животных, большую часть из которых (85–90%) составляют крысы, мыши и другие виды грызунов. Очевидно, что экстраполяция результатов, полученных в эксперименте на моделях животных, не всегда позволяет получить релевантные результаты при проведении клинических испытаний на людях из-за анатомо-физиологических различий сердечно-сосудистой системы и особенностей патогенеза заболеваний [3].

Сердечно-сосудистая система свиней имеет много общего с таковой у человека по анатомо-физиологическим характеристикам, липидному профилю и особенностям метаболизма липопротеинов. Несмотря на различия между системами свертывания крови у свиней и у человека, свиньи остаются предпочтительным видом животных для трансляционных исследований, особенно при изучении изменений в системе гемостаза [4–6].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить изменения в системе гемостаза организма животных с помощью метода ротационной тромбоэластометрии при протезировании брюшной аорты синтетическим и биологическим сосудистыми протезами.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (протокол № 3 от 01.11.2018). Программа и методика исследования разработаны в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных или иных научных целях (ETS № 123 от 18.03.1986).

Эксперимент проводили на базе вивария научно-исследовательской лаборатории ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» на самках беспородных белых свиней ($n=12$) массой $64,2\pm 4,5$ кг. Расчет необходимого размера выборки выполнен с помощью программы G*Power (версия 3.1.9.7). До введения в эксперимент животные находились на карантине в течение 14 дней и содержались в стационарных условиях вивария на стандартной лабораторной диете. Свиньи были разделены на 2 группы:

- 1-я группа ($n=6$) – животные с имплантацией синтетического сосудистого протеза (СП), покрытого модифицированным желатином – Gelsoft Vascutek Terumo (Terumo Corporation, Япония);
- 2-я группа ($n=6$) – животные с имплантацией биологического сосудистого протеза (БП), изготовленного из ксеноперикарда.

За 1 час до операции каждой особи выполняли внутримышечное введение бензатина бензилпенициллина 2 400 000 ЕД + новокаиновая соль бензилпенициллина 600 000 ЕД. С целью премедикации внутривенно вводили 0,1%-й раствор атропина в дозе 0,05 мг/кг и дексаметазон 8 мг.

Животных укладывали на операционный стол, конечности фиксировали. Осуществляли мониторинг частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, электрокардиограммы, неинвазивное измерение артериального давления, пульсоксиметрию. Динамическую оценку витальных функций контролировали на мониторе DASH 3000 (GE Healthcare, США). В условиях тотальной внутривенной анестезии на спонтанном дыхании выполняли интубацию трахеи. Искусственную вентиляцию легких осуществляли аппаратом ВИАН-1 (ООО «Респект-плюс», Республика Беларусь).

Операционное поле обрабатывали 5%-м спиртовым раствором йода. Животным выполняли срединную лапаротомию, выделяли инфраренальный отдел брюшной аорты. Перед пережатием аорты болюсно вводили нефракционированный гепарин в дозе 100 МЕ/кг. После пережатия аорты выполняли резекцию ее участка на 10 мм ниже устьев почечных артерий и на 10 мм выше бифуркации. Резецированный сегмент линейно замещали используемыми сосудистыми протезами с формированием проксимального и дистального анастомозов по типу «конец в конец» монофиламентной нерассасывающейся нитью 5/0 с атравматическими иглами. При наложении анастомозов оператор применял бинокулярную лупу (SurgiTel Compact, США). После восстановления кровотока по аорте и протезу осуществляли контроль гемостаза, ушивали париетальную брюшину над аортой и протезом. Лапаротомную рану послойно ушивали с последующей обработкой швов спиртовым раствором антисептика и наложением асептической повязки.

Забор образцов крови производили перед операцией и на 1-й, 7-й, 14-й и 21-й дни после операции из краевой вены ушной раковины. Кровь помещали в вакуумные пробирки, содержащие 3,2%-й раствор натрия цитрата (Disera A.S., Турция). На автоматическом анализаторе ROTEM Delta (Tem Innovations GmbH, Германия)



в образцах крови оценивали параметры, характеризующие состояние системы гемостаза. Использовали следующие тесты: EXTEM (активация образования сгустка тканевым тромбопластином для оценки внешнего пути свертывания), INTEM (активация образования сгустка контактным путем с помощью эллаговой кислоты для оценки внутреннего пути свертывания), FIBTEM (активация как и в тесте EXTEM, но с добавлением цитохалазина D, блокирующего функцию тромбоцитов).

Анализировали следующие показатели: CT (clotting time – время от старта до формирования сгустка амплитудой 2 мм), CFT (clot formation time – время от формирования сгустка амплитудой 2 мм до сгустка амплитудой 20 мм – описывает динамику образования стабильного сгустка через активированные тромбоциты и фибрин), угол α – угол между основной линией и касательной к точке с амплитудой 2 мм, A10 – амплитуда формирования сгустка через 10 минут, MCF (maximum clot firmness – максимальная плотность сгустка). Общее число тромбоцитов (PLT) определяли с помощью автоматического гематологического анализатора UniCell DxH 800 (Beckman Coulter, США). Для оценки вклада тромбоцитов в формирование сгустка рассчитывали значение MCF PLT по формуле: $MCF\ PLT = MCF\ EXTEM - MCF\ FIBTEM$.

По завершении исследования животных в обеих группах поэтапно (в соответствии с протоколом – в 1, 3, 6 месяцев) выводили из эксперимента в соответствии с действующими нормативно-правовыми актами и международными рекомендациями по проведению экспериментальных исследований на животных.

Референтные интервалы значений исследуемых параметров (табл. 1) были определены у животных, не участвовавших в исследовании, и рассчитаны в соответствии с рекомендациями Международной федерации клинической химии [7] и Американского общества ветеринарной клинической патологии [8].

Полученные в ходе исследования значения непрерывных переменных представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q_1 - Q_3). Для установления различий динамики исследуемых параметров внутри каждой из исследуемых групп использовался непараметрический аналог дисперсионного анализа повторных измерений – тест Friedman. При выявлении статистически значимого результата теста Friedman для уточнения характера различий проводили post-hoc анализ с помощью критерия Wilcoxon с коррекцией уровня значимости по методу Holm. Для межгруппового сравнения значений медиан использовали U-критерий Mann – Whitney. Для определения характера, направления и силы связи показателя MCF PLT с параметрами

Таблица 1
Референтные интервалы значений параметров ROTEM и количества тромбоцитов
Table 1
Reference intervals of the values of ROTEM parameters and platelet count

Параметр	EXTEM	INTEM
CT, с.	46,0–54,0	109,0–133,0
CFT, с.	33,0–43,0	32,0–46,0
Alpha, °	81,5–83,6	82,1–83,9
MCF, мм	76,8–80,7	72,8–77,3
PLT, $\times 10^9/\text{л}$	165–650	
A10 FIBTEM, мм	51,8–60,1	
MCF FIBTEM, мм	53,3–61,1	

РОТЭМ выполняли корреляционный анализ. α -уровень статистической значимости равен 5%. Статистический анализ выполняли с применением языка программирования R (версия 4.2.1 для ОС Windows).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

До операции между группами животных статистически значимых различий по значениям исследуемых параметров РОТЭМ не было (табл. 2).

Таблица 2
Значения параметров РОТЭМ до операции
Table 2
Values of ROTEM parameters before the operation

Параметр	БП	СП	p
PLT, $\times 10^9/\text{л}$	352 (302–414)	396 (315–474)	0,573
MCF PLT, мм	18,0 (17,3–19,5)	23,5 (19,8–28,0)	0,170
A10 FIBTEM, мм	59,0 (55,8–60,8)	59,5 (56,5–61,3)	0,371
MCF FIBTEM, мм	59,5 (56,8–66,8)	54,5 (50,3–59,5)	0,296
EXTEM			
CT, с.	52,5 (49,8–54,5)	45,5 (42,8–49,0)	0,199
CFT, с.	35,5 (33,3–40,8)	45,0 (40,8–48,5)	0,128
Alpha, °	83,5 (82,3–84,0)	81,0 (80,3–81,8)	0,089
MCF, мм	78,5 (78,0–79,8)	76,0 (75,0–79,3)	0,468
INTEM			
CT, с.	121,5 (117,0–140,3)	137,5 (127,0–148,0)	0,171
CFT, с.	34,5 (32,3–37,5)	34,0 (31,0–36,3)	0,690
Alpha, °	83,5 (83,0–84,0)	82,0 (81,3–82,8)	0,086
MCF, мм	74,5 (73,3–78,0)	74,0 (71,5–76,5)	0,809

Таблица 3
Значения параметров РОТЭМ на 1-е сутки после операции
Table 3
Values of ROTEM parameters on the 1st day after surgery

Параметр	БП	СП	P
PLT, $\times 10^9/\text{л}$	268,8 (249,2–339,3)	423,0 (415,1–423,0)	0,044
MCF PLT, мм	30,0 (28,3–35,5)	29,5 (25,3–36,8)	0,940
A10 FIBTEM, мм	46,0 (40,5–50,0)	44,5 (41,0–45,8)	0,630
MCF FIBTEM, мм	52,5 (43,8–56,0)	44,0 (42,3–47,3)	0,310
EXTEM			
CT, с.	49,0 (45,5–54,0)	50,0 (44,5–52,5)	0,873
CFT, с.	48,5 (46,3–52,3)	56,5 (52,0–59,5)	0,054
Alpha, °	80,5 (80,0–81,8)	78,5 (78,0–81,8)	0,934
MCF, мм	80,5 (78,5–83,3)	74,5 (71,8–78,0)	0,054
INTEM			
CT, с.	138,0 (128,0–148,8)	121,5 (117,3–128,8)	0,180
CFT, с.	43,0 (40,3–46,5)	47,0 (44,5–48,8)	0,336
Alpha, °	81,5 (81,0–82,0)	80,5 (80,0–81,8)	0,568
MCF, мм	75,0 (74,3–78,8)	75,0 (73,3–78,3)	0,747



Через сутки после операции выявлено незначительное увеличение СТ в группе животных с имплантированным биологическим сосудистым протезом в тестах INTEM.

В группе животных, которым был имплантирован синтетический сосудистый протез, зафиксировали увеличение времени формирования сгустка в тестах EXTEM и INTEM, а также снижение величины угла α и максимальной плотности сгустка в тесте EXTEM. При этом между группами животных наблюдали статистически

Таблица 4
Значения параметров РОТЭМ на 7-е сутки после операции
Table 4
Values of ROTEM parameters on the 7th day after surgery

Параметр	БП	СП	P
PLT, $\times 10^9/\text{л}$	418,4 (371,8–458,9)	402,5 (332,0–438,8)	0,683
MCF PLT, мм	21,5 (19,3–23,8)	18,0 (15,3–20,8)	0,150
A10 FIBTEM, мм	54,5 (49,8–57,8)	60,5 (54,8–62,5)	0,240
MCF FIBTEM, мм	56,0 (49,0–58,5)	60,5 (58,5–61,8)	0,240
EXTEM			
CT, с.	45,0 (42,0–45,8)	52,0 (46,0–59,5)	0,196
CFT, с.	45,0 (42,0–45,8)	44,0 (40,5–48,3)	0,936
Alpha, °	84,0 (81,5–85,0)	81,5 (81,0–82,8)	0,288
MCF, мм	78,0 (77,3–80,3)	78,5 (75,5–80,8)	0,871
INTEM			
CT, с.	122,0 (119,3–124,0)	146,5 (127,0–161,5)	0,229
CFT, с.	122,0 (119,3–124,0)	39,0 (36,5–41,5)	0,005
Alpha, °	83,5 (78,5–84,0)	82,5 (81,3–83,0)	0,743
MCF, мм	75,5 (72,8–77,5)	76,5 (76,0–79,3)	0,419

Таблица 5
Значения параметров РОТЭМ на 14-е сутки после операции
Table 5
Values of ROTEM parameters on the 14th day after surgery

Параметр	БП	СП	P
PLT, $\times 10^9/\text{л}$	394,3 (330,8–451,0)	291,5 (229,5–389,0)	0,683
MCF PLT, мм	18,5 (15,0–22,0)	20,5 (17,5–23,5)	0,750
A10 FIBTEM, мм	60,0 (55,8–62,8)	56,5 (54,3–59,5)	0,690
MCF FIBTEM, мм	61,5 (58,5–63,8)	56,0 (54,5–57,5)	0,334
EXTEM			
CT, с.	63,0 (55,0–66,5)	45,5 (43,5–49,0)	0,041
CFT, с.	45,5 (38,0–47,8)	44,0 (37,3–47,8)	1,000
Alpha, °	82,0 (80,5–82,8)	82,5 (81,3–83,8)	0,568
MCF, мм	79,5 (77,3–82,5)	76,5 (74,3–78,8)	0,422
INTEM			
CT, с.	180,0 (152,8–207,3)	111,0 (101,8–127,0)	0,004
CFT, с.	45,0 (39,5–49,8)	36,0 (33,5–38,5)	0,054
Alpha, °	81,5 (78,8–82,8)	82,5 (81,3–83,8)	0,375
MCF, мм	75,0 (70,8–77,8)	76,5 (73,5–79,5)	0,421

значимые различия по количеству тромбоцитов в периферической крови (Ме 268,8 (249,2–339,3) $\times 10^9/\text{л}$ в группе БП и Ме 423,0 (415,1–423,0) $\times 10^9/\text{л}$ в группе СП, $p=0,044$). Результаты ротационной тромбоэластометрии представлены в табл. 3.

На 7-е сутки после операции между исследуемыми группами выявлены статистически значимые различия в значениях времени формирования сгустка при активации свертывания по внутреннему пути: в группе БП – Ме 122,0 (119,3–124,0) с. и Ме 39,0 (36,5–41,5) с. в группе СП, $p=0,005$. Количество тромбоцитов у животных в группе БП составило Ме 418,4 (371,8–458,9) $\times 10^9/\text{л}$, а в группе СП – Ме 402,5 (332,0–438,8) $\times 10^9/\text{л}$, $p=0,683$. MCF PLT в группе БП составило Ме 21,5 (19,3–23,8) мм, в группе СП – Ме 18,0 (15,3–20,8) мм, $p=0,150$. Результаты ротационной тромбоэластометрии на 7-е сутки представлены в табл. 4.

Через 14 дней после операции у животных, которым был имплантирован биологический сосудистый протез, по сравнению с группой животных с имплантированным синтетическим сосудистым протезом, отмечали более высокие значения медианы СТ в тестах EXTEM (Δ СТ = 17,5 с.; $p=0,041$) и INTEM (Δ СТ = 69,0 с.; $p=0,004$), а также более высокие значения времени формирования сгустка. При этом значения остальных параметров не выходили за пределы референтного интервала. Подробные результаты через 14 дней после операции представлены в табл. 5.

Через 21 день после операции в группе БП по сравнению с группой СП выявлены более высокие значения СТ в тесте INTEM – Ме 137,0 (127,0–147,8) с. и Ме 112,0 (107,5–122,5) с. соответственно ($p=0,037$). Подробные результаты исследования крови животных представлены в табл. 6.

В ходе проводимого исследования наблюдали статистически значимую динамику в значениях MCF PLT ($\chi^2=10,79$; $p=0,029$ в группе БП и $\chi^2=11,83$; $p=0,019$ в группе СП) и амплитуды формирования сгустка через 10 минут в тесте FIBTEM ($\chi^2=11,08$; $p=0,026$ в группе БП и $\chi^2=16,39$; $p=0,003$ в группе СП).

Таблица 6
Значения параметров ROTEM на 21-е сутки после операции
Table 6
Values of ROTEM parameters on the 21st day after surgery

Параметр	БП	СП	P
PLT, $\times 10^9/\text{л}$	332,8 (267,5–434,0)	305,5 (250,8–353,3)	0,683
MCF PLT, мм	17,5 (15,3–22,0)	18,0 (14,8–22,8)	1,000
A10 FIBTEM, мм	61,0 (56,0–64,5)	58,0 (51,5–62,3)	0,520
MCF FIBTEM, мм	61,5 (55,3–64,8)	59,5 (57,5–60,8)	0,630
EXTEM			
СТ, с.	53,0 (50,3–56,5)	36,5 (29,5–44,3)	0,093
CFT, с.	38,0 (29,5–52,5)	37,5 (34,8–40,3)	1,000
Alpha, °	82,5 (81,3–83,8)	81,0 (80,3–81,8)	0,289
MCF, мм	77,5 (76,3–79,5)	77,5 (75,5–79,5)	0,872
INTEM			
СТ, с.	137,0 (127,0–147,8)	112,0 (107,5–122,5)	0,037
CFT, с.	37,5 (32,0–50,5)	32,0 (29,5–35,3)	0,296
Alpha, °	82,0 (81,0–83,8)	82,0 (80,3–83,8)	0,935
MCF, мм	73,5 (72,3–78,5)	75,5 (73,5–76,8)	0,810



Значения MCF PLT и амплитуды формирования сгустка через 10 минут в тесте FIBTEM у экспериментальных животных представлены на рис. 1.

Однако при межгрупповом сравнении вышеуказанных показателей с применением U-критерия Mann –Whitney статистически значимых различий не выявили. Значения MCF PLT и амплитуды формирования сгустка через 10 минут в тесте FIBTEM у экспериментальных животных представлены на рис. 2.

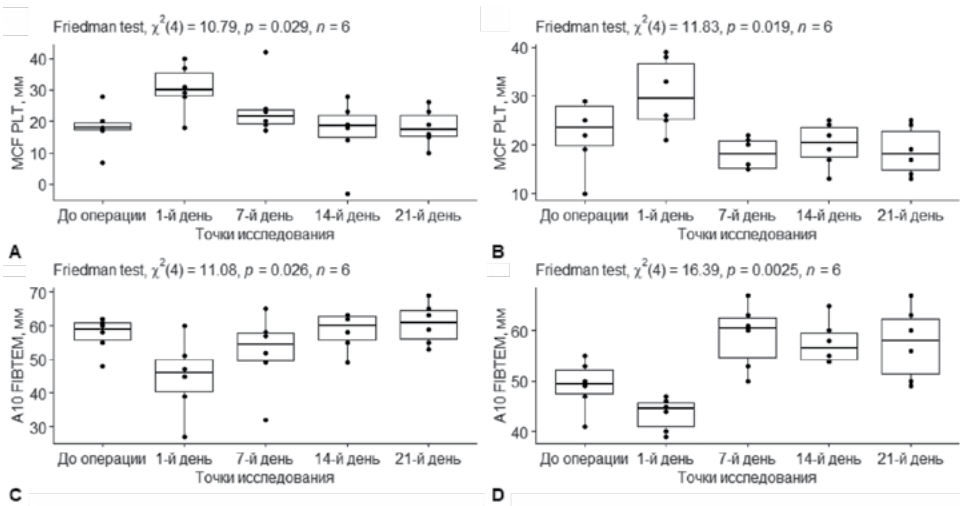


Рис. 1. Динамика значений MCF PLT и амплитуды формирования сгустка через 10 минут в тесте FIBTEM у животных с имплантированным биологическим (А, С) сосудистыми протезами

Fig. 1. Dynamics of calculated MCF PLT values and amplitude of clot formation after 10 minutes in the FIBTEM test in animals with biological (A, C) and synthetic vascular grafts (B, D)

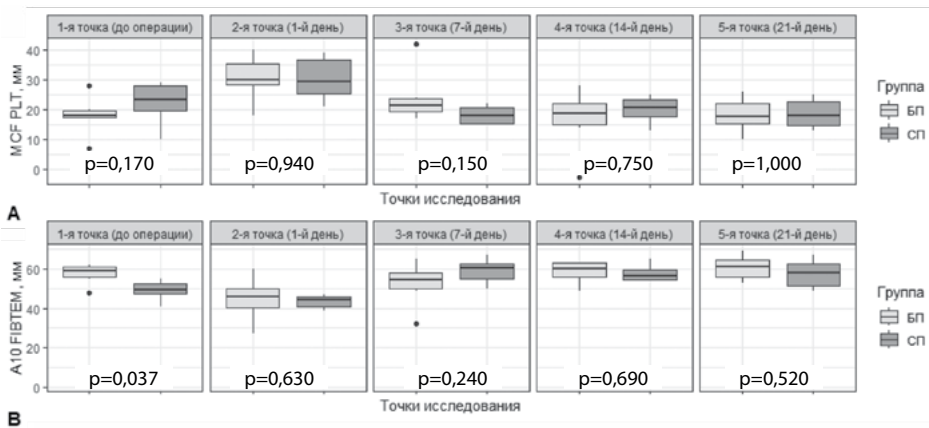


Рис. 2. Сравнение значений MCF PLT (А) и амплитуды формирования сгустка через 10 минут в тесте FIBTEM (В) в исследуемых группах животных с помощью U-критерия Mann – Whitney

Fig. 2. Comparison of MCF PLT values (A) and clot formation amplitude at 10th minute (B) in FIBTEM test using Mann – Whitney U-test

Вместе с тем выявлена статистически значимая корреляционная связь в значениях MCF PLT и угла α в тестах EXTEM ($\rho=0,276$; $p=0,032$) и INTEM ($\rho=0,274$; $p=0,034$). Кроме того, установлена статистически значимая корреляция между значением MCF PLT и значением MCF EXTEM ($\rho=0,290$; $p=0,025$).

Результаты корреляционного анализа представлены на рис. 3 и 4.

При поэтапном выведении животных из эксперимента в сроке до 3 месяцев после операции у двух животных с имплантированным синтетическим сосудистым протезом из дакрона выявлен полный тромбоз сосудистого графта. У животных, которым был имплантирован биологический сосудистый протез, тромботических

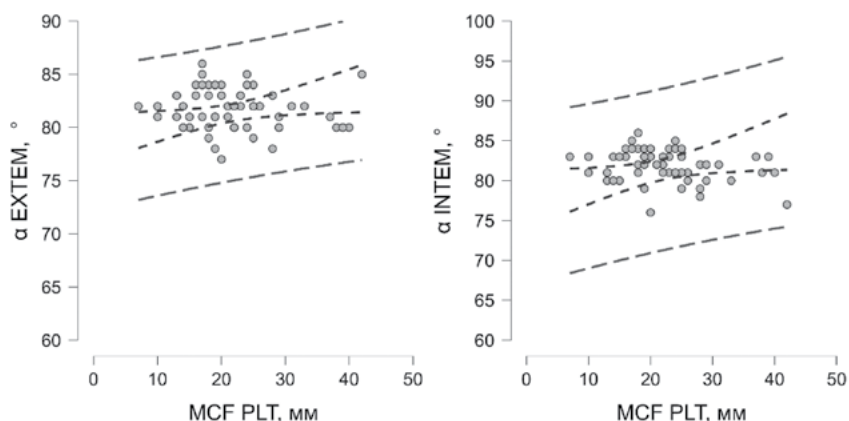


Рис. 3. Корреляция значений MCF PLT со значениями угла α в тесте EXTEM (слева) и значениями угла α в тесте INTEM (справа)

Fig. 3. Correlation between calculated MCF PLT values and angle α values in EXTEM (left) and INTEM (right) tests

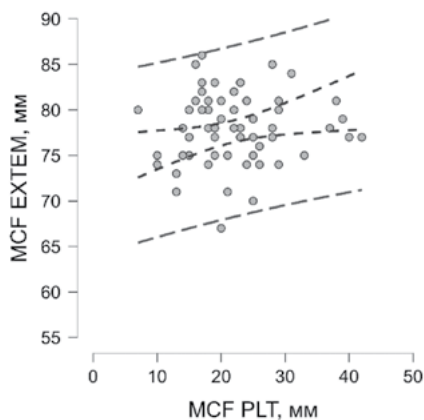


Рис. 4. Корреляция значений MCF PLT со значениями MCF EXTEM

Fig. 4. Correlation between calculated MCF PLT and MCF EXTEM values



осложнений в зоне протеза и анастомозов его с аортой на протяжении всего периода наблюдения (6 месяцев) не выявили.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Проводимые доклинические исследования в области сердечно-сосудистой хирургии с целью изучения взаимодействия разрабатываемых изделий медицинского назначения, которые находятся в постоянном контакте с окружающими тканями организма, включая кровь, имеют огромное практическое значение. Безопасность применения новых сосудистых протезов в ангиохирургии на практике напрямую зависит от создания максимально приближенной модели исследования на животных.

Возникающие изменения в системе гемостаза организма экспериментальных животных являются результатом сложного, многокомпонентного взаимодействия тромбоцитов, факторов свертывания и клеточных элементов [9–12]. По результату проведенного поиска в имеющихся и доступных базах данных установлено, что на сегодняшний день представлено небольшое количество публикаций, в которых содержится подробное описание проводимых экспериментальных исследований с целью выявления межвидовых различий (между животными и человеком) в значениях показателей гемостаза. В некоторых из них оценка функционирования системы свертывания крови была выполнена не в полной мере. Так, в исследовании Kessler и соавт. [13] при изучении системы гемостаза на свиньях тесты NATEM и INTEM не выполнялись. Velik-Salchner С. и соавт. [14] изучали свертывание крови свиней Piétrain с помощью тестов EXTEM, INTEM и FIBTEM, но при этом не была изучена фибринолитическая способность крови, а также не выполнен тест NATEM.

Наиболее подробно изучили и представили сравнительное описание межвидовых особенностей коагуляции у человека и животных (свиньи, овцы, кролики и собаки) в своем исследовании R. Lechner с коллегами [15]. Анализ кинетики образования сгустка показал, что у всех животных наблюдались более раннее начало и более высокая скорость формирования сгустка, чем у людей.

В результате проведенного информационного поиска по имеющимся и доступным реферативным базам данных публикаций с подробными результатами изучения системы гемостаза на животных при имплантации сосудистых протезов найти не удалось.

Полученные в ходе экспериментального исследования изменения значений и динамики определенных показателей ротационной тромбоэластометрии, а именно увеличение времени свертывания крови, увеличение времени формирования сгустка в тестах EXTEM и INTEM в группе животных с имплантированным биологическим сосудистым протезом, указывают на более низкую тромбогенность биологического сосудистого протеза. Результаты корреляционного анализа указывают на возможность использования показателя MCF PLT для оценки вклада тромбоцитов в формирование сгустка и прогнозирования тромбоцитопении на основании данных ротационной тромбоэластометрии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более высокие значения времени формирования сгустка в тестах EXTEM и INTEM при сохранении значений остальных параметров в пределах границ референтного

интервала указывают на более медленное начало образования фибрина и, соответственно, на более низкую тромбогенность биологического сосудистого протеза, по сравнению с синтетическим сосудистым протезом.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Björck M., Earnshaw J.J., Acosta S., Bastos Gonçalves F., Cochenne F., Debus E.S., Hinchliffe R., Jongkind V., Koelemay M.J.W., Menyhei G., Svetlikov A.V., Tshomba Y., Van Den Berg J.C., ESVS Guidelines Committee, de Borst G.J., Chakfé N., Kakkos S.K., Koncar I., Lindholt J.S., Tulamo R., Vega de Ceniga M., Vermassen F., Document Reviewers, Boyle J.R., Mani K., Azuma N., Choke ETC, Cohnert T.U., Fitridge R.A., Forbes T.L., Hamady M.S., Munoz A., Müller-Hülsbeck S., Rai K. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;59(2):173–218. doi: 10.1016/j.ejvs.2019.09.006.
2. Raval A.J., Parikh J.K., Desai M.A. A review on the treatment of intimal hyperplasia with perivascular medical devices: role of mechanical factors and drug release kinetics. *Expert Rev Med Devices.* 2023;20(10):805–819. doi: 10.1080/17434440.2023.2244875.
3. Hoareau G.L., Barthélemy A., Goy-Thollot I., Pouzot-Nevolet C., Beyer C.A., Walker L.E., Stewart I.J., Grayson J.K. Reference Intervals for and the Effects of Sample Handling and Sex on Rotational Thromboelastometry in Healthy Adult Pigs. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2020;59(3):322–327. doi: 10.30802/AALAS-JAALAS-19-000095.
4. Mizuno T., Tsukiya T., Takewa Y., Tatsumi E. Differences in clotting parameters between species for preclinical large animal studies of cardiovascular devices. *J Artif Organs.* 2018;21(2):138–141. doi: 10.1007/s10047-017-1003-4.
5. Gutierrez K., Dicks N., Glanzner W.G., Agellon L.B., Bordignon V. Efficacy of the porcine species in biomedical research. *Front Genet.* 2015;6:293. doi: 10.3389/fgene.2015.00293.
6. Frith D., Cohen M.J., Brohi K. Animal models of trauma-induced coagulopathy. *Thromb Res.* 2012;129(5):551–556. doi: 10.1016/j.thromres.2011.11.053.
7. Ozarda Y., Sikaris K., Streichert T., Macri J. Distinguishing reference intervals and clinical decision limits – A review by the IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018;55(6):420–431. doi: 10.1080/10408363.2018.1482256.
8. Friedrichs K.R., Harr K.E., Freeman K.P., Szladovits B., Walton R.M., Barnhart K.F., Blanco-Chavez J. ASVCP reference interval guidelines: determination of de novo reference intervals in veterinary species and other related topics. *Vet Clin Pathol.* 2012;41(4):441–453. doi: 10.1111/vcp.12006.
9. Hennink I., Peters L., van Geest G., Adamik K.N. Evaluation of a Viscoelastic Coagulation Monitoring System (VCM Vet®) and Its Correlation with Thromboelastometry (ROTEM®) in Diseased and Healthy Dogs. *Animals (Basel).* 2023;13(3):405. doi: 10.3390/ani13030405.
10. Pavoni V., Gianesello L., Conti D., Ballo P., Dattolo P., Prisco D., Görlinger K. "In Less than No Time": Feasibility of Rotational Thromboelastometry to Detect Anticoagulant Drugs Activity and to Guide Reversal Therapy. *J Clin Med.* 2022;11(5):1407. doi: 10.3390/jcm11051407.
11. Turner J.S., Kutter A.P.N., Sigrist N.E. Correlation of rotational thromboelastometry (ROTEM) parameters with platelet count and their ability to predict thrombocytopenia in dogs. *Res Vet Sci.* 2019;126:45–50. doi: 10.1016/j.rvsc.2019.08.007.
12. Kol A., Borjesson D.L. Application of thrombelastography/thromboelastometry to veterinary medicine. *Vet Clin Pathol.* 2010;39(4):405–416. doi: 10.1111/j.1939-165X.2010.00263.x.
13. Kessler U., Grau T., Gronchi F., Berger S., Brandt S., Bracht H., Marcucci C., Zachariou Z., Jakob S.M. Comparison of porcine and human coagulation by thrombelastometry. *Thromb Res.* 2011;128(5):477–482. doi: 10.1016/j.thromres.2011.03.013.
14. Velik-Salchner C., Schnürer C., Fries D., Müssigang P.R., Moser P.L., Streif W., Kolbitsch C., Lorenz I.H. Normal values for thrombelastography (ROTEM) and selected coagulation parameters in porcine blood. *Thromb Res.* 2006;117(5):597–602. doi: 10.1016/j.thromres.2005.05.015.
15. Lechner R., Helm M., Müller M., Wille T., Riesner H.J., Friemert B. In-vitro study of species-specific coagulation differences in animals and humans using rotational thromboelastometry (ROTEM). *J R Army Med Corps.* 2019;165(5):356–359. doi: 10.1136/jramc-2018-001092.



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.4.029>



Bekov T.¹✉, Umetaliev Yu.², Atykanov A.²

¹ City Clinical Hospital, Osh, Kyrgyzstan

² International Higher School of Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan

Evaluation of Oxidative Stress and Endogenous Intoxication in Modeling Destructive Cholecystitis in an Animal Experiment

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: substantiation of the concept of the study, conducting a comparative analysis, generalization and interpretation of the results, formulation of conclusions, development of design of a review and analytical study – Bekov T.; analysis, generalization and collection of literature data, collection and systematization of data, development of research design – Umetaliev Yu.; sample preparation, conducting experiments and laboratory studies, analysis and systematization of research data, design of the manuscript, work with graphic material, editing and processing of the manuscript – Atykanov A.

Ethics statement: the study was approved by the Bioethical Committee of the International Higher School of Medicine (Minutes No. 21 dated July 21, 2022).

The article is published in the author's edition.

Submitted: 13.09.2023

Accepted: 11.12.2023

Contacts: argenalymkulov24@gmail.com

Abstract

Introduction. In biological fluids and tissues of the body, metabolic by and end products of normal and impaired metabolism accumulate in excessive concentrations, which have a toxic effect and cause dysfunction of organs and systems.

Purpose. Evaluation of oxidative stress (OS) and endogenous intoxication (EI) in animals in modeling destructive cholecystitis.

Materials and methods. Experimental modeling of destructive cholecystitis on 12 Chinchilla rabbits of both sexes weighing 3–4 kg. Blood plasma and erythrocyte membranes were used as a substrate for research.

Results. Modeling of destructive cholecystitis in animals proceeds against the background of development of OS and EI, and these two pathogenetic aspects of inflammation are interrelated. There is a directly proportional relationship between the indicators of lipid peroxidation (LPO) and middle molecular peptides (MMP), namely, between the value of diene conjugates (DC) and MMP ($r=0.67$), ketotrienes (KT) and MMP ($r=0.73$) and malondialdehyde (MDA) and MMP ($r=0.63$). The same dependence appears between LPO and phospholipase activity ($r=0.71–0.78$). Under the influence of a large number of LPO end products, phospholipase is significantly activated, which is the main enzyme that physics to split the phospholipid capsule of cell membranes. Excessive manifestation of OS and EI leads to disturbances in the cells membrane structures, due to a decrease in antioxidants in cell membranes.

Conclusions. When modeling inflammation in the gallbladder, the oxidative stress and endogenous intoxication develop, leading to the mechanism of apoptosis and necrosis.

Keywords: gallbladder, destructive cholecystitis, erythrocyte membranes, oxidative stress, endogenous intoxication, free radicals, lipid peroxidation, antioxidant defense, medium-molecular peptides, phospholipase

Беков Т.А.¹✉, Уметалиев Ю.К.², Атыканов А.О.²

¹ Городская клиническая больница, Ош, Кыргызстан

² Международная высшая школа медицины, Бишкек, Кыргызстан

Оценка окислительного стресса и эндогенной интоксикации при моделировании деструктивного холецистита в эксперименте на животных

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: обоснование концепции исследования, проведения сравнительного анализа, обобщение и интерпретация результатов, формулировка выводов, разработка дизайна обзорно-аналитического исследования – Беков Т.А.; анализ, обобщение и сбор данных литературы, сбор и систематизация данных, разработка дизайна исследования – Уметалиев Ю.К.; пробоподготовка образцов, проведение эксперимента и лабораторных исследований, анализ и систематизация данных исследований, оформление рукописи, работа с графическим материалом, редактирование и переработка рукописи – Атыканов А.О.

Этическое заявление. Исследование одобрено Биоэтическим комитетом Международной высшей школы медицины (протокол № 21 от 21.07.2022).

Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 13.09.2023

Принята: 11.12.2023

Контакты: argenalymkulov24@gmail.com

Резюме

Введение. В биологических жидкостях и тканях организма в избыточных концентрациях накапливаются промежуточные и конечные продукты нормального и нарушенного обмена веществ, которые оказывают токсическое влияние и вызывают дисфункцию органов и систем.

Цель. Оценка окислительного стресса и эндогенной интоксикации у животных при моделировании деструктивного холецистита.

Материалы и методы. Экспериментальное моделирование деструктивного холецистита на 12 кроликов породы шиншилла обоих полов весом 3–4 кг. Материалами для проведения исследований явились плазма крови и мембраны эритроцитов.

Результаты. Моделирование деструктивного холецистита у животных протекает на фоне развития окислительного стресса (ОС) и эндогенной интоксикации (ЭИ), причем эти два патогенетических аспекта воспаления взаимосвязаны. Между показателями процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и среднемолекулярных пептидов (СМП) существует прямо пропорциональная зависимость, а именно между значением диеновых конъюгатов (ДК) и СМП ($r=0,67$), кетотриенов (КТ) и СМП ($r=0,73$) и малонового диальдегида (МДА) и СМП ($r=0,63$). Такая же зависимость проявляется и между ПОЛ и активностью фосфолипазы ($r=0,71-0,78$). Под действием большого количества конечных продуктов ПОЛ значительно активируется фосфолипаза, которая является основным ферментом, расщепляющим фосфолипидную оболочку клеточных мембран. Чрезмерная выраженность ОС и ЭИ ведет к нарушениям мембранных структур клеток вследствие уменьшения содержания антиоксидантов в клеточных мембранах.

Выводы. При моделировании воспаления в желчном пузыре развивается окислительный стресс, эндогенная интоксикация, приводящие к механизму апоптоза и некроза.



Ключевые слова: желчный пузырь, деструктивный холецистит, мембраны эритроцитов, окислительный стресс, эндогенная интоксикация, свободные радикалы, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, среднемолекулярные пептиды, фосфолипаза

■ INTRODUCTION

It is known that the causes of inflammation in the bile ducts (BD) are associated with anatomical and physiological features: bile stasis and the possibility of local infection due to intestinal reflux [7, 15]. The BD infection is accompanied by the multiplication of pathogenic microorganisms in the bile, due to the optimal medium [14]. Further entry of bile into the blood leads to intoxication due to the massive entry of bacterial endotoxins and other biologically active products into the bloodstream [2, 8], and this, in turn, causes morphofunctional changes in the liver and other organs.

Another aspect of inflammation is formation of bile peroxidation products as a result of the intense degradation of bio-substrates during acute and chronic stages of inflammation [10]. Oxidation of biomolecules and generation of free radicals leads to damage to cellular structures [9]. Violation of the BD function, dysbiosis, accumulation of pathogenic microbes and toxins, and a decrease in intoxication systems, including the antioxidant defense system (AOD), result in development of oxidative stress (OS) and the accelerated development of the pathological process in the bile duct [11].

OS in humans and animals develops systemically and includes several stages, and the outcome of OS is an increase in the concentration of free radicals [13, 18]. OS is the dominant factor in damage to cell membranes, which proceeds in two directions. The first way is associated with the activation of the synthesis of free radicals, which cause inhibition of enzymatic activity and activation of the peroxide, antioxidant system, which also leads to the activation of LPO [12, 19].

In turn, the OS is closely related to another process called "endogenous intoxication" (EI). At its core, EI is a link and an integral part of OS in many pathological conditions. At the same time, metabolic by and end products of normal and impaired metabolism accumulate in biological fluids and tissues of the body in excessive concentrations, which have a toxic effect and cause dysfunction of organs and systems [16, 17].

The limited data on the development of OS and EI in destructive cholecystitis determined the need for this study.

■ PURPOSE OF THE STUDY

Evaluation of OS and EI by determining lipid peroxidation products, the AOD system, the concentration of medium-molecular peptides (MMP) and the activity of phospholipase in blood plasma and erythrocyte membranes in the experiment in animals when modeling destructive cholecystitis.

■ MATERIALS AND METHODS

The object of the study were 12 rabbits of the Chinchilla breed of both sexes weighing 3–4 kg. Modeling of destructive cholecystitis was carried out in accordance with the

rules for experimentation on animals complying with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental or Other Scientific Purposes (1986).

After introduction in anesthesia condition and laparotomy, a ureteral stand-catheter was installed through the bottom of the gallbladder (GB) into the cavity, fixed with a suture, and 1 ml (1 billion) of a suspension of *Escherichia coli* agar culture was introduced into the cavity of the gallbladder via this stand-catheter. In order to control the inflammatory process in the cavity of the gallbladder, bile secreted through the catheter was studied, the number of microbial bodies was determined on days 2, 5, 7, and 10. In 11 rabbits, destructive cholecystitis was detected, in 1 – acute cholecystitis, which indicated a high reproducibility of the method. In parallel, venous blood was taken from an ear vein for further special studies.

Blood plasma and erythrocyte membranes were used as a substrate for research. Erythrocyte membranes, despite the specific features of red blood cells, reflect the properties of the cytoplasmic membranes of the body in general and are a convenient model for studying the properties of bio membranes in physiology and pathology [1, 4].

Membranes (erythrocyte shadows) were obtained by hemolysis in a 20-fold volume of 0.005 mol/l sodium phosphate buffer, pH 8.0. The erythrocyte shadows were washed twice with hemolysate medium and once with buffer, pH 7.4. The assessment of the OS was carried out by determining the peroxide products and the AOD system.

Determination of lipid peroxidation products in erythrocyte membranes was carried out by spectrophotometric method by changes in absorption spectra in ultraviolet light. Determination of the concentration of malondialdehyde (MDA) in erythrocyte membranes was carried out by a biochemical method by reaction with thiobarbituric acid.

The antioxidant activity (AOA) of blood plasma lipids was assessed by the inhibitory effect of plasma on the free radical oxidation of erythrocyte membranes, in which oxidation is initiated by ultraviolet light [9]. Determination of catalase activity in blood plasma was carried out by the method of M.A. Korolyuk et al. [6], based on the ability of hydrogen peroxide to form a stable, colored complex with ammonium molybdate salts in the presence of blood plasma.

Endogenous intoxication was assessed by the concentration of MMP in the blood and the activity of phospholipase. The MMP concentration in blood plasma was determined by the spectrophotometric method [3]. Phospholipase activity in erythrocytes was assessed by the method of toxic hemolysis of RBC during their incubation with a solution of a standard preparation of egg lecithin.

The material was processed by the method of variation statistics on a personal computer in Microsoft Office Windows 95 spreadsheets using the statistical program package Statistik 6.0; the significance of differences was assessed using Student's t-test. Confidence code: at P equal to 95%, or $P < 0.05$; at P equal to 99%, or $P < 0.01$; with P equal to 99.9%, or $P < 0.001$.

■ RESULTS AND DISCUSSION

As shown in Table 1, on the 2nd day of the experiment, there is an increase in the concentration in the erythrocyte membranes of the initial and end products of lipid peroxidation relative to the initial values, which manifests itself in an increase in diene conjugates (DC), ketotrienes (KT) and MDA ($P < 0.05 - < 0.01$).



If the concentration of DC increased by 27%, then KT – by 100%, and MDA – by 50%. On the 5th day of the experiment, a further increase in the content of peroxide products in the erythrocyte membranes is observed. KC are increased two – fold ($P<0,01$), KT – three – fold ($P<0.001$) and MDA remains at the level of the second day ($P>0.05$). On the 7th day, there is a significant activation of lipid peroxidation in cell membranes, characterized by an increase in the concentration of DC, KT and MDA, both in comparison with the

Table 1
Indicators of LPO products in erythrocyte membranes during the development of destructive cholecystitis in rabbits

Examination periods	Statistics	PLO products in erythrocyte membranes		
		DC, nmol/mg protein	KT, nmol/mg protein	MDA, U/ml
Baseline n=12	M ±m	0.28 0.02	0.10 0.01	0.125 0.031
Day 2 n=12	M ±m P 2–1	0.38 0.04 < 0.05	0.20 0.02 <0.01	0.221 0.05 <0.05
Day 5 n=1	M ±m P 3–1 P 3–2	0.53 0.06 <0.01 <0.05	0.33 0.03 <0.001 <0.05	0.262 0.057 <0.05 >0.05
Day 7 n=12	M ±m P 4–1 P 4–2 P 4–3	0.804 0.071 <0.001 <0.01 <0.05	0.54 0.034 <0.001 <0.001 <0.01	0.461 0.061 <0.001 <0.05 <0.05
Day 10 n=12	M ±m P 5–1 P 5–2 P 5–3 P 5–4	0.841 0.072 <0.001 <0.01 <0.05 >0.05	0.58 0.041 <0.001 <0.01 <0.05 >0.05	0.488 0.062 <0.001 <0.05 <0.05 >0.05

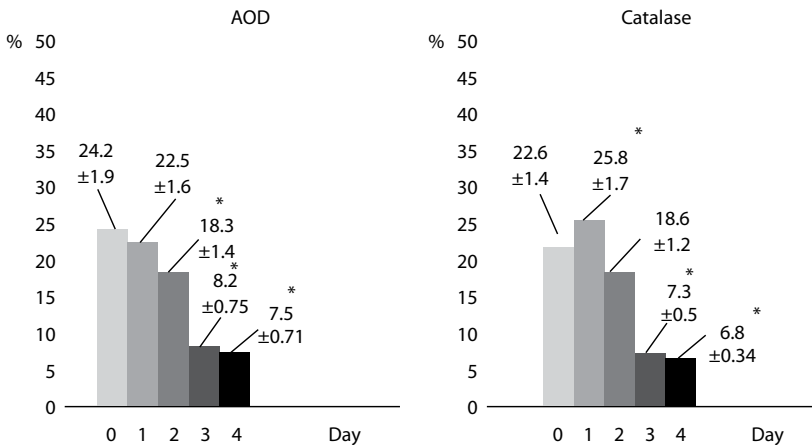


Fig. 1. Indicators of the AOD system in blood plasma in the dynamics of modeling destructive cholecystitis in animals

initial data ($P < 0.001$) and in comparison with the periods on the 2nd and 5th days of the experiment ($P < 0.05 - < 0.01$). On the 10th day of the experiment, the trend of activation of lipid peroxidation processes persists.

The study of the AOD system in the experiment showed (Fig. 1) that on the 2nd day of modeling the process in the gallbladder, the level of total AOD in blood plasma practically remains at the level before the start of the experiment ($P > 0.05$), while the catalase activity slightly increases ($P < 0.05$). On the 5th day, there is a decrease in the level of AOD in plasma relative to the baseline and the indicator on the 2nd day ($P < 0.05$). On the 7th day, there is a sharp decrease in both AOD and catalase activity, which are actually 3 times compared with the values before and on the 2nd day of cholecystitis modeling ($P < 0.001$). On the 10th day, this trend persists.

Consequently, during the formation of morphological and functional changes in the gallbladder, associated with obsemination by the bacterial flora of the gallbladder cavity, free radical peroxidation is activated in cell membranes, which is accompanied by the development of destructive cholecystitis. Activation of lipid peroxidation processes is directly related to a change in the functioning of the AOD system and reflects the cellular inflammation mechanisms. It should be noted that MDA is an endogenous aldehyde which is synthesized through processes that include arachidonic acid and other polyunsaturated fatty acids. The accumulation of MDA is one of the signs of the presence of processes associated with the occurrence of oxidative stress situations.

The processes of lipid peroxidation in biological membranes are associated with the activity of EI processes. In our studies, the state of EI was assessed by two indicators, namely, the concentration of MMP in the blood and the activity of phospholipase. It is a well-known fact that the enzyme phospholipase A2, the substrate for which is the phospholipids of cell membranes, is activated in response to the action of LPO end products; after hydrolysis and cleavage of free fatty acids from phospholipids, mediators of a wide range of pro-inflammatory cellular processes are formed [5].

The definition of MMP is justified by the fact that pathological conditions are accompanied by metabolic disorders of varying severity. As a result of the activation of proteolysis, a large amount of protein degradation products is formed – MMP with a molecular weight of 300–5000 Daltons. They affect the vital activity of all organs and systems, since their structure is close to regulatory peptides, they are able to connect and block the receptors of any cell, and inadequately affect its metabolism and functions.

As shown in Figure 2, the concentration of MMP in blood plasma on the 2nd day of the experiment does not reach significant changes compared to the initial value ($P > 0.05$). On the 5th day the MMP indicator exceeds the initial value and the 2nd day indicator ($P < 0.05$). On the 7th day, the concentration of MMP exceeds the initial value by 2 times, as well as the 2nd and 5th days values ($P < 0 < 0.001$). On the 10th day, its value continues to increase relative to the previous stages of the experiment.

The activity of phospholipase also has an increasing character during the experiment, and on the 7th day it is almost 5 fold higher than the initial value, on the 2nd day – 3 fold and on the 5th day – 2 fold ($P < 0.001$).

Thus, modeling of destructive cholecystitis in animals proceeds against the background of the OS and EI development, and these two pathogenetic inflammation aspects are interrelated. There is a directly proportional relationship between the indicators of LPO and SMP processes, namely, between the value of DC and MMP ($r = 0.67$), KT and MMP ($r = 0.73$) and MDA and MMP ($r = 0.63$).

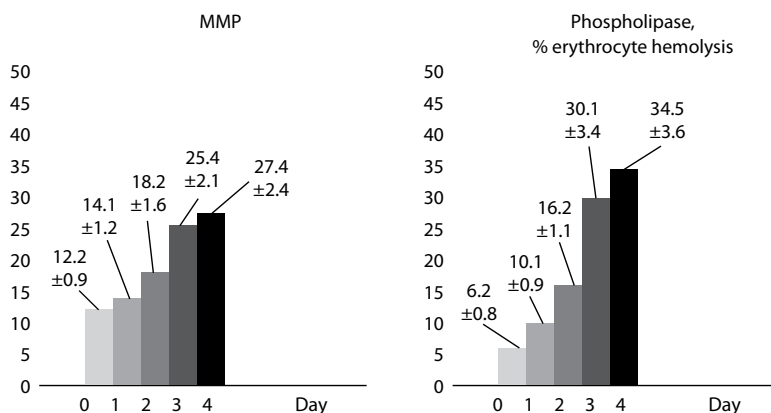


Fig. 2. Indicators of MMP concentration in blood plasma and phospholipase activity in erythrocytes when modeling destructive cholecystitis in animals

The same dependence appears between LPO and phospholipase activity ($r=0.71-0.78$). Under the influence of a large number of LPO end products, phospholipase is significantly activated, which is the main enzyme that breaks down the phospholipid membrane of cell membranes. Excessive severity of OS and EI leads to disturbances in the membrane structures of cells, due to a decrease in the content of antioxidants in cell membranes.

■ CONCLUSIONS

1. Modeling of destructive cholecystitis in the animal experiment involving oxidative stress and endogenous intoxication reveals the cellular mechanisms of the etiopathogenesis of gallbladder damage.
2. When modeling inflammation in the gallbladder, the activation mechanisms of free radical lipid peroxidation are triggered, which consequently lead to a decrease in the activity of the antioxidant defense system, the accumulation of medium-molecular peptides, and the activation of endogenous phospholipase. Ultimately, oxidative stress and endogenous intoxication develop, leading to the mechanism of apoptosis and necrosis.

■ REFERENCES

1. Aliyeva M.M. Phospholipid composition of erythrocyte membranes and the intensity of peroxidation in erythrocytes in acute pneumonia in young children. *1st Congress of Children's Doctors of Uzbekistan: Collection of abstracts*. 1980:106–107. (In Russian)
2. Gafurovich N.F., Babajanovich K.Z., Salim D. Modified method of plasmapheresis in the treatment of patients with purulent cholangitis. *European science review*. 2018(7–8):142–7.
3. Gabrielyan N.I. Lipatova VI Experience of using the indicator of average blood molecules for the diagnosis of neurological diseases in children. *Laboratornoe delo*, 1984;3, 138–141.
4. Dobronravov A.V., Novitskaia A.V. Metabolic aspects of pathology of erythrocytic membranes (literature survey). *Vopr Okhr Materin Det*. 1976 Apr;21(4):20–4. (In Russian). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/136800/>
5. Ishutina N.A. Phospholipase A2 activity and the state of lipid peroxidation processes in peripheral blood in pregnant women with herpes virus infection. *Advances in current natural sciences*. 2013;2:12–14. Available at: <https://natural-sciences.ru/en/article/view?id=31354>
6. Koroliuk M.A., Ivanova L.I., Maiorova I.G., Tokarev V.E. A method of determining catalase activity. *Lab Delo*. 1988;(1):16–9. (In Russian). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2451064/>
7. Leishner U. *A practical guide to diseases of the biliary tract*. M.: GEOTAR-MED, 2001. Available at: https://scholar.google.com/scholar?hl=en&as_sd t=0%2C5&q=Leishner+U.+A+practical+guide+to+diseases+of+the+biliary+tract.+M.%3A+publishing+&btnG=

Evaluation of Oxidative Stress and Endogenous Intoxication in Modeling Destructive Cholecystitis in an Animal Experiment

8. Rubtsov G.K. *Methodical aspects of biochemical evaluation of endotoxiosis in patients with cholecystitis. Actual problems of anesthesiology, resuscitation and emergency medical care: diagnostics, intensive care and rehabilitation. Materials of the interregional scientific-practical conference.* Penza: PIFTPH. 2011;100–103. (In Russian). Available at: https://www.piuv.ru/media/fckeditor_storage/lzmeneniya_ustav_09_11_2016.pdf
9. Spektor E.B., Ananenko A.A., Politova L.N. Determination of total antioxidizing activity of blood plasma and cerebrospinal fluid. *Lab Delo.* 1984;(1):26–8. (In Russian). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6199560/>
10. Terekhina N.A., Zarivchanskii M.F., Vladimirov A.A., Khlebnikov V.V. Antioxidative defense parameters in acute and chronic cholecystitis. *Klin Lab Diagn.* 2008 Apr;(4):41–3. (In Russian). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18623632/>
11. Tarasov N.I., Terent'eva N.V., Vorontsova N.L., Barbarash L.S. Dynamics of lipid peroxidation and antioxidant defense in response to dalteparin therapy in acute coronary syndrome. *Klin Med (Mosk).* 2004;82(3):63–6. (In Russian). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15114779/>
12. Bahja J., Dymond M.K. Does membrane curvature elastic energy play a role in mediating oxidative stress in lipid membranes? *Free Radical Biology and Medicine.* 2021 Aug 1;171:191–202. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34000382/>
13. Catalá A. Lipid peroxidation of membrane phospholipids generates hydroxy-alkenals and oxidized phospholipids active in physiological and/or pathological conditions. *Chemistry and physics of lipids.* 2009 Jan 1;157(1):1–1.
14. Girgin S., Gedik E., Taçyıldız I.H., Akgün Y., Baç B., Uysal E. Factors affecting morbidity and mortality in gangrenous cholecystitis. *Acta Chirurgica Belgica.* 2006 Jan 1;106(5):545–9.
15. Fagan S.P., Awad S.S., Rahwan K., Hira K., Aoki N., Itani K.M., Berger D.H. Prognostic factors for the development of gangrenous cholecystitis. *The American journal of surgery.* 2003 Nov 1;186(5):481–5.
16. Kujovich J.L. von Willebrand disease and pregnancy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2005 Feb 1;3(2):246–53.
17. Kwek K., Yeo G.S. Current understanding of pre-eclampsia. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore.* 2002 May 1;31(3):320–7.
18. Parra-Ortiz E., Browning K.L., Damgaard L.S.E., et al. Effects of oxidation on the physicochemical properties of polyunsaturated lipid membranes. *J Colloid Interface Sci.* 2019;538:404–419. doi:10.1016/j.jcis.2018.12.007. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30530078/>
19. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 4:180–183.



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.4.030>



Попель Г.А., Моисеенко И.А.✉, Жмайлик Р.Р.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Факторы риска развития инфекционных осложнений в реконструктивной хирургии аорто-бедренного сегмента

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Попель Г.А. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование статьи; Моисеенко И.А. – сбор и обработка материала, написание текста, редактирование статьи; Жмайлик Р.Р. – сбор и обработка материала.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Подана: 26.09.2023

Принята: 11.12.2023

Контакты: i.mois_19@mail.ru

Резюме

Цель. Установить факторы риска развития инфекционных осложнений в реконструктивной хирургии аорто-бедренного сегмента.

Материалы и методы. Исследованием охвачены все отделения сосудистой хирургии Республики Беларусь. В основную группу включены 177 пациентов, у которых развились инфекционные осложнения после реконструктивных операций на аорто-бедренном сегменте, в контрольную – 101 пациент без признаков инфекционных осложнений. После процедуры псевдорандомизации в каждую из групп включены по 97 пациентов.

Результаты. Риск развития инфекционных осложнений в реконструктивной хирургии аорто-бедренного сегмента, по данным однофакторного анализа, статистически значимо увеличивают артериальная гипертензия (ОШ=2,04; 95% ДИ 1,05–4,10; $p=0,039$), предшествующая ампутация нижней конечности (ОШ=3,97; 95% ДИ 1,19–17,96; $p=0,039$) и воспалительные изменения кожных покровов в зоне планируемого доступа (ОШ=4,63; 95% ДИ 2,37–9,44; $p<0,001$). По результатам многофакторного анализа, статистически значимо увеличивают риск инфекционных осложнений мужской пол (ОШ=9,49; 95% ДИ 1,13–113,47; $p=0,050$), инфекции мочевыводящих путей (ОШ=14,76; 95% ДИ 1,29–286,91; $p=0,047$), экстренная операция (ОШ=19,31; 95% ДИ 2,40–345,00; $p=0,015$). Высокозначимыми факторами риска развития инфекционных осложнений являются периоперационная гипергликемия ≥ 8 ммоль/л (ОШ=18,18; 95% ДИ 4,63–92,41; $p<0,001$) и повторная реконструктивная операция (ОШ=14,53; 95% ДИ 3,31–85,22; $p=0,001$).

Заключение. Установлены наиболее значимые факторы риска развития инфекционных осложнений после реконструктивных операций на аорто-бедренном сегменте: периоперационная гипергликемия ≥ 8 ммоль/л; повторная операция; операции, выполненные в экстренном порядке; мужской пол; хронические инфекции мочевыводящих путей; артериальная гипертензия; предшествующая ампутация нижней конечности и воспалительные изменения кожных покровов в зоне предполагаемого хирургического доступа.

Ключевые слова: инфекционные осложнения, аорта, сосудистый протез, факторы риска, псевдорандомизация

Henadzi A. Popel, Ivan A. Maiseyenko✉, Ruslan R. Zhmailik
Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Risk Factors for Infectious Complications in Aorto-Femoral Reconstructive Surgery

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Henadzi A. Popel – study concept and design, materials processing, editing; Ivan A. Maiseyenko – materials processing, text writing, editing; Ruslan R. Zhmailik – materials processing.

Funding: the study had no sponsorship.

Submitted: 26.09.2023

Accepted: 11.12.2023

Contacts: i.mois_19@mail.ru

Abstract

Purpose. To evaluate risk factors for infectious complications after reconstructive operations on the aorto-femoral segment.

Materials and methods. The experimental group included 177 patients who developed infectious complications after reconstructive operations on the aorto-femoral segment, the control group included 101 patients without infectious complications. After propensity score matching, 97 patients were included in each of the groups.

Results. Statistically significantly increase the risk of infectious complications according to only one-factor analysis arterial hypertension (OR=2.04; 95% CI 1.05–4.10; p=0.039), previous amputation of the lower limb (OR=3.97; 95% CI 1.19–17.96; p=0.039) and inflammatory skin changes (OR=4.63; 95% CI 2.37–9.44; p<0.001). According to the results of multivariate analysis, male sex (OR=9.49; 95% CI 1.13–113.47; p=0.050), urinary tract infections (OR=14.76; 95% CI 1.29–86.91; p=0.047) and emergency surgery (OR=19.31; 95% CI 2.40–345.00; p=0.015) were significantly associated with the risk of infectious complications. Highly significant risk factors for prosthetic graft infection are perioperative blood glucose concentration ≥ 8 mmol/L (OR=18.18; 95% CI 4.63–92.41; p<0.001) and redo surgery (OR=14.53; 95% CI 3.31–85.22; p=0.001).

Conclusion. The most significant risk factors for the development of infectious complications after reconstructive aorto-femoral operations were established: perioperative hyperglycemia ≥ 8 mmol/L, redo surgery, emergency surgery, male gender, chronic urinary tract infections, arterial hypertension, previous amputation of the lower limb and inflammatory skin changes in the area of intended surgical access.

Keywords: infectious complications, aorta, vascular graft, risk factors, propensity score matching



■ ВВЕДЕНИЕ

Инфицирование сосудистых протезов и эндопротезов является одной из наиболее значимых причин высокой летальности пациентов, которым выполнены реконструктивные оперативные вмешательства на магистральных артериях [1], и влечет за собой значительные финансовые затраты в системе здравоохранения. Например, в США расходы на лечение осложнений, связанных с парапротезной инфекцией, составляют около 640 млн долл. в год [2].

Согласно литературным данным, частота развития инфекционных осложнений после реконструктивных операций на магистральных артериях составляет от 1 до 6% и зависит от хирургического доступа и типа используемого сосудистого протеза [3]. Частота инфицирования протеза в грудном отделе аорты составляет около 2%, в брюшном отделе – менее 1%, около 2% – при реконструкциях аортоподвздошного сегмента и до 6% в инфраингвинальной области [4]. Риск потери нижней конечности при этом находится в диапазоне от 8 до 79% [5, 6]. Летальность в раннем послеоперационном периоде сохраняется на высоком уровне и составляет от 10 до 25%. В течение первого года летальность после операции достигает 34,4%, а в течение 5 лет – 50% [7, 8].

На сегодняшний день установлено, что инфекционные осложнения имеют полифакторную этиологию и могут возникнуть в результате комбинированного влияния хирургической агрессии и имеющихся факторов риска со стороны организма пациента, что в целом затрудняет оценку вклада каждого отдельно взятого фактора [9]. В связи с высокой значимостью данной проблемы полезным может оказаться создание регистра пациентов с парапротезной инфекцией с целью оптимизации лечебно-диагностического процесса, детального выявления факторов риска развития протезной инфекции в сосудистой хирургии и прогнозирования неблагоприятных протез-ассоциированных событий.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить факторы риска развития инфекционных осложнений в реконструктивной хирургии аорто-бедренного сегмента.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования – «случай – контроль». Исследованием были охвачены все отделения сосудистой хирургии Республики Беларусь, в которых были выявлены инфекционные осложнения, возникшие после проведенных первичных артериальных реконструкций на аорто-бедренном сегменте. После ретроспективного анализа медицинских карт стационарного пациента за период с 1 января 2011 г. по 31 декабря 2021 г. инфекционные осложнения были установлены у 195 пациентов.

Критериями включения являлись: возраст пациента 18 лет и старше, наличие информированного согласия на участие в исследовании, аневризматическое и окклюзионно-стенотическое поражение аорто-бедренного сегмента с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей II_b–IV степени в соответствии с классификацией Фонтейна – Покровского.

Критерии невключения: тромбоз глубоких вен нижних конечностей и/или тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе, злокачественные новообразования с прогнозируемой продолжительностью жизни менее 1 года, хронические заболевания печени в стадии суб-/декомпенсации, хроническая болезнь почек с СКФ <15 мл/мин/1,73 м², сердечно-сосудистая патология, требующая первоочередного хирургического лечения, инфекционный эндокардит, острые нарушения мозгового и спинального кровообращения в последние 6 месяцев, сопровождающиеся выраженным неврологическим дефицитом, химиолучевое лечение по радикальной программе.

В результате в основную группу включены 177 пациентов с протезной инфекцией, а в группу контроля – 101 пациент после реконструктивных вмешательств на аорто-бедренном сегменте без признаков инфекционных осложнений.

Для достижения сопоставимости групп и минимизации систематической ошибки отбора при оценке влияния факторов на риск развития инфекционных осложнений применяли метод псевдорандомизации (propensity score matching – PSM). Для расчета значений индексов соответствия (propensity score – PS) построена модель логистической регрессии с использованием метода максимального правдоподобия. В качестве зависимой бинарной переменной использовали факт принадлежности пациента к основной группе. В качестве конфаундеров выбраны тромбоз в зоне реконструкции и хронические неинфекционные дерматозы.

Восстановление недостающих значений на основании имеющихся данных выполняли по методу k-ближайших соседей с расчетом стандартизованных евклидовых расстояний. На основании вычисленных в процессе импутации индексов соответствия (рис. 1) пациенты были разделены случайным образом и включены в отношении 1:1 (калибр = 0,2) в основную и контрольную группы.

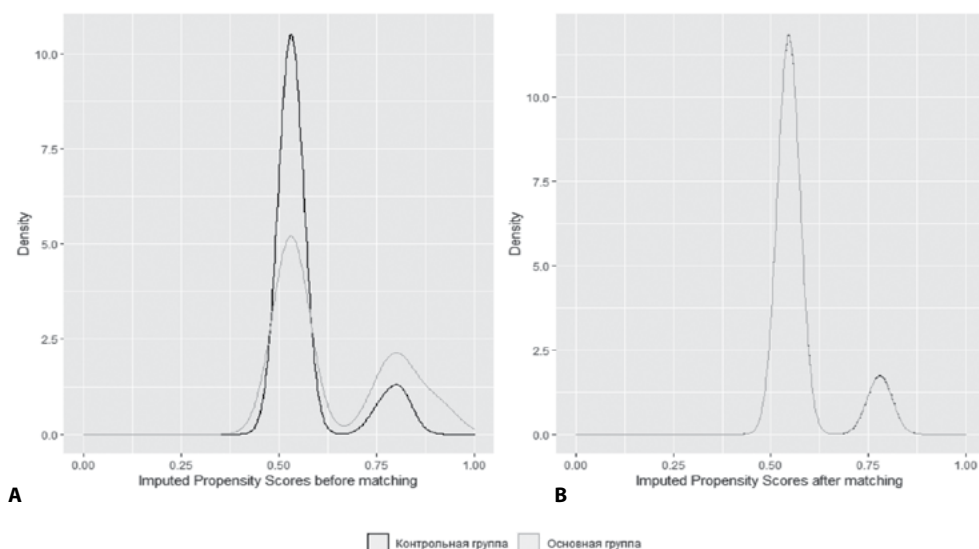


Рис. 1. Индексы соответствия до (А) и после (В) псевдорандомизации
Fig. 1. Propensity score before (A) and after (B) matching



До процедуры псевдорандомизации для непрерывных переменных оценка различий между группами выполнена с помощью t-теста для независимых выборок или U-критерия Mann – Whitney в зависимости от характера распределения. Категориальные переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 Pearson или двустороннего точного критерия Fisher. После псевдорандомизации группы сравнивали с использованием теста McNemar для категориальных переменных и парного t-теста или критерия Wilcoxon для непрерывных переменных.

Полученные в ходе исследования значения непрерывных переменных представлены в виде среднего значения (M) \pm стандартное отклонение (SD), медианы (Me) с первым и третьим квартилями (Q_1 – Q_3). Результаты факторного анализа представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ), α -уровень статистической значимости равен 5%. Статистический анализ выполнен с применением языка программирования R (версия 4.2.1 для ОС Windows).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-демографическая характеристика пациентов в исследуемых группах представлена в табл. 1.

Стратификация парапротезной инфекции по группам выполнена в соответствии с классификацией Samson (рис. 2).

В ходе исследования установлено, что при выполнении повторных оперативных вмешательств, а также артериальных реконструкций по экстренным показаниям у пациентов чаще развивались инфекционные осложнения (41,2% против 7,2% ($p < 0,001$) и 59,8% против 12,4% ($p < 0,001$) соответственно). Вероятным фактором риска развития инфекционных осложнений явилась анемия. У пациентов основной группы концентрация гемоглобина за сутки до операции была ниже по сравнению с группой контроля (Me 105 (73–142) г/л и Me 132,5 (89,0–178,0) г/л, $p = 0,003$). В отношении количества лейкоцитов за 24 часа до операции статистически значимых различий не выявлено – Me 9,0 (3,9–22,0) $\times 10^9$ клеток/л в основной группе и Me 7,9 (2,8–26,8) $\times 10^9$ клеток/л в контрольной группе, $p = 0,085$. Значение медианы количества дней с момента госпитализации пациента до выполнения оперативного вмешательства в основной группе оказалось в 2 раза больше, чем в контрольной (Me 10 (0–30) и Me 5 (0–43) дней соответственно, $p < 0,001$).

Назначение антибактериальных лекарственных средств в профилактической дозе было выполнено всем пациентам контрольной группы и 53,6% пациентов основной группы ($p < 0,001$). Длительность операции у пациентов с развившимися инфекционными осложнениями составила Me 280 (150–480) мин., а у пациентов в контрольной группе – Me 170 (120–370) мин. ($p < 0,001$). Кровопотеря в основной группе составила Me 500 (200–3200) мл, в контрольной – Me 245 (200–1200) мл ($p = 0,095$). Длительность лечения в отделении интенсивной терапии и реанимации статистически значимо ниже у пациентов контрольной группы – Me 18,3 (11,5–72,0) ч., чем в основной группе – Me 47,5 (14,5–1284,0) ч., $p < 0,001$. Количество дней, проведенных в стационаре, составило у пациентов основной группы Me 24 (11–66) дня, у пациентов контрольной группы – Me 14 (9–18) дней ($p = 0,456$). Характеристика осложнений, развившихся в послеоперационном периоде, приведена в табл. 2.

По данным однофакторного анализа установлено, что статистически значимо увеличивают риск развития инфекционных осложнений следующие факторы: артериальная гипертензия (ОШ=2,04; 95% ДИ 1,05–4,10; $p = 0,039$), предшествующая ампутация

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика пациентов
Table 1
Clinical and demographic characteristics of patients

Параметр	До PSM			После PSM		
	Контрольная группа (n=101)	Основная группа (n=177)	p	Контрольная группа (n=97)	Основная группа (n=97)	p
Мужской пол	93 (92,1%)	161 (91,0%)	0,827	89 (91,8%)	86 (88,7%)	0,630
Возраст, лет	63,05±7,10	62,29±8,86	0,467	63,15±7,12	63,40±9,70	0,839
Артериальная гипертензия	68 (67,3%)	129 (72,9%)	0,029	66 (68,0%)	74 (76,3%)	0,045
ХСН	79 (78,2%)	130 (73,4%)	0,470	75 (77,3%)	72 (74,2%)	0,738
Инфаркт миокарда в анамнезе	17 (16,8%)	36 (20,3%)	0,344	16 (16,5%)	21 (21,6%)	0,276
Хронические неинфекционные дерматозы	5 (5,0%)	23 (13,0%)	0,037	5 (5,2%)	5 (5,2%)	1,000
ХОБЛ	8 (7,9%)	21 (11,9%)	0,315	8 (8,2%)	11 (11,3%)	0,630
Почечная недостаточность СКФ (СКД-ЕП), мл/мин/1,73 м ²	83 (31–114)	82 (6–120)	0,636	83 (31–114)	81 (6–120)	0,923
Инфекции МВП	9 (8,9%)	31 (17,5%)	0,022	8 (8,2%)	16 (16,5%)	0,079
Воспалительные изменения кожных покровов в зоне доступа	15 (14,9%)	72 (40,7%)	<0,001	15 (15,6%)	42 (43,3%)	<0,001
Эрозивно-язвенная гастродуоденопатия	10 (9,9%)	25 (14,1%)	0,349	9 (9,3%)	12 (12,4%)	0,645
Паховый доступ	77 (76,2%)	153 (86,4%)	0,003	74 (76,3%)	79 (81,4%)	0,207
Операции на сонных артериях в анамнезе	4 (4,0%)	13 (7,3%)	0,302	4 (4,1%)	8 (8,2%)	0,239
ХАН н/к IV степени	20 (19,8%)	36 (20,3%)	0,872	20 (20,6%)	17 (17,5%)	0,703
Предшествующая ампутация	3 (3,0%)	19 (10,7%)	0,020	3 (3,1%)	11 (11,3%)	0,049
Периоперационная гипергликемия ≥8 ммоль/л	12 (11,9%)	86 (48,6%)	<0,001	11 (11,3%)	50 (51,5%)	<0,001
Прием цитостатиков	1 (1,0%)	3 (1,7%)	1,000	1 (1,0%)	3 (3,1%)	0,621
HBV/HCV-инфекция	1 (1,0%)	6 (3,4%)	0,266	1 (1,0%)	4 (4,1%)	0,368

Примечания: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХАН н/к – хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей; МВП – мочевыводящие пути; HBV – вирус гепатита В; HCV – вирус гепатита С.

нижней конечности (ОШ=3,97; 95% ДИ 1,19–17,96; p=0,039) и воспалительные изменения кожных покровов в зоне планируемого хирургического доступа (ОШ=4,63; 95% ДИ 2,37–9,44; p<0,001). По результатам многофакторного анализа, статистически значимо увеличивают риск инфекционных осложнений мужской пол (ОШ=9,49; 95% ДИ 1,13–113,47; p=0,050), инфекции мочевыводящих путей (ОШ=14,76; 95% ДИ 1,29–286,91; p=0,047), операция, выполненная в экстренном порядке (ОШ=19,31; 95% ДИ 2,40–345,00; p=0,015).

Результаты факторного анализа до и после процедуры псевдорандомизации представлены в табл. 3 и 4.

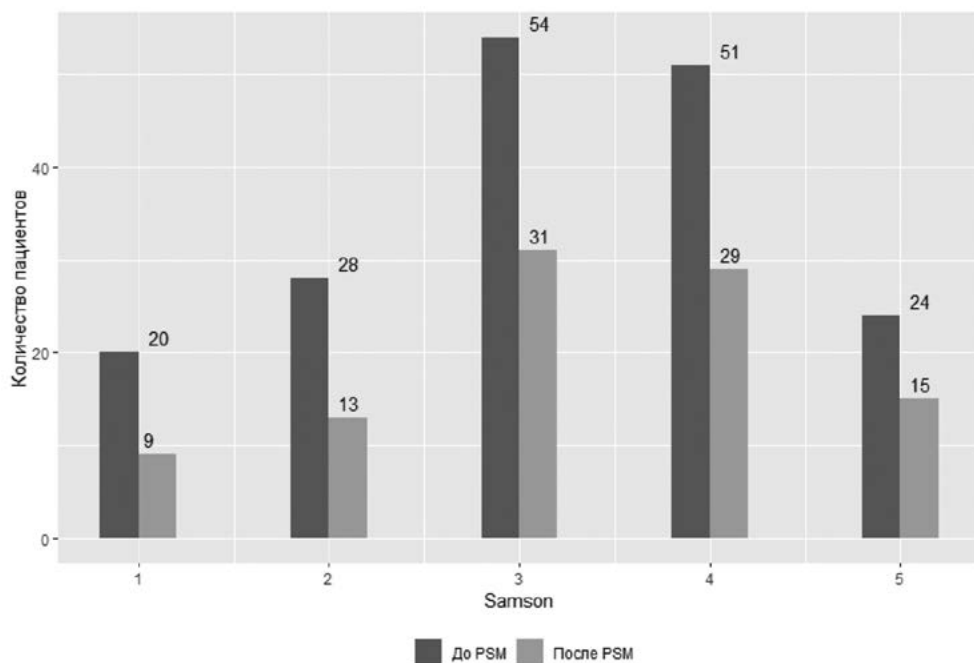


Рис. 2. Распределение пациентов основной группы по классам парапротезной инфекции
Fig. 2. Distribution of patients by classes of vascular graft infection in the main group

Таблица 2
Послеоперационные осложнения
Table 2
Postoperative complications

Параметр	До PSM			После PSM		
	Контрольная группа (n=101)	Основная группа (n=177)	p	Контрольная группа (n=97)	Основная группа (n=97)	p
Все осложнения	3 (2,97%)	104 (58,8%)	<0,001	3 (3,1%)	54 (55,7%)	<0,001
Гематома	0	62 (35,0%)	<0,001	0	31 (32,0%)	<0,001
Тромбоз в зоне реконструкции	3 (2,97%)	63 (35,6%)	<0,001	3 (3,1%)	3 (3,1%)	1,000
Лимфоцеле	0	24 (13,6%)	<0,001	0	16 (16,5%)	<0,001
Диссекция артерии	0	6 (3,4%)	0,087	0	3 (3,1%)	0,121
Разрыв артерии (отрыв протеза в зоне анастомоза)	0	5 (2,8%)	0,161	0	4 (4,1%)	0,121

Наиболее значимыми факторами риска развития инфекционных осложнений у пациентов, перенесших реконструктивные операции на аорто-бедренном сегменте, выступили периоперационная концентрация глюкозы 8 ммоль/л и выше (ОШ=18,18; 95% ДИ 4,63–92,41; $p<0,001$) и повторное оперативное вмешательство в зоне ранее выполненной артериальной реконструкции (ОШ=14,53; 95% ДИ 3,31–85,22; $p=0,001$).

Таблица 3
Результаты одно- и многофакторного анализа до псевдорандомизации
Table 3
Results of uni- and multivariate analysis before pseudorandomization

Факторы риска	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
Мужской пол	0,87 (0,34–2,05)	0,750	8,13 (1,42–59,59)	0,024
Артериальная гипертензия	1,90 (1,08–3,35)	0,026	1,60 (0,41–6,55)	0,503
ХСН	0,79 (0,43–1,39)	0,418	0,39 (0,10–1,46)	0,168
Инфаркт миокарда в анамнезе	1,41 (0,75–2,73)	0,291	0,85 (0,20–3,57)	0,820
Хронические неинфекционные дерматозы	2,94 (1,17–9,00)	0,034	0,69 (0,11–4,85)	0,696
ХОБЛ	1,60 (0,70–3,97)	0,284	1,43 (0,16–12,17)	0,739
Инфекции МВП	2,50 (1,18–5,80)	0,023	3,43 (0,60–26,71)	0,193
Воспалительные изменения кожных покровов в зоне доступа	4,69 (2,55–9,09)	<0,001	1,56 (0,40–6,36)	0,519
Эрозивно-язвенная гастродуоденопатия	1,54 (0,72–3,49)	0,279	2,98 (0,45–17,87)	0,237
Паховый доступ	2,81 (1,43–5,61)	0,003	2,84 (0,73–12,79)	0,149
Операции на сонных артериях в анамнезе	2,12 (0,72–7,68)	0,201	1,86 (0,31–12,15)	0,499
ХАН н/к IV степени	1,06 (0,56–2,04)	0,848	0,77 (0,19–2,85)	0,703
Предшествующая ампутация н/к	4,10 (1,35–17,76)	0,026	6,89 (0,72–87,21)	0,114
Периоперационная гипергликемия ≥ 8 ммоль/л	7,25 (3,82–14,81)	<0,001	10,33 (3,14–40,42)	<0,001
Прием цитостатиков	1,71 (0,22–34,86)	0,644	1,79 (0,02–150,32)	0,803
HBV/HCV-инфекция	3,59 (0,60–68,37)	0,240	8,92 (0,29–452,83)	0,235
Экстренная операция	7,81 (3,63–19,47)	<0,001	27,05 (4,28–340,58)	<0,001
Повторная операция	10,25 (5,47–20,57)	<0,001	7,83 (2,42–28,64)	0,001
Тромбоз в зоне реконструкции	20,18 (7,17–84,46)	<0,001	17,89 (4,12–114,98)	0,001

Таблица 4
Результаты одно- и многофакторного анализа после псевдорандомизации
Table 4
Results of uni- and multivariate analysis after pseudorandomization

Параметр	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
Мужской пол	0,70 (0,26–1,82)	0,470	9,49 (1,13–113,47)	0,050
Артериальная гипертензия	2,04 (1,05–4,10)	0,039	2,68 (0,46–19,01)	0,290
ХСН	0,84 (0,44–1,63)	0,615	0,18 (0,03–0,99)	0,061
Инфаркт миокарда в анамнезе	1,52 (0,74–3,17)	0,258	0,70 (0,13–3,58)	0,663
Хронические неинфекционные дерматозы	1,00 (0,27–3,71)	1,000	0,07 (0,00–1,97)	0,142
ХОБЛ	1,42 (0,55–3,84)	0,470	1,19 (0,12–10,87)	0,874
Инфекции МВП	2,37 (0,99–6,14)	0,061	14,76 (1,29–286,91)	0,047
Воспалительные изменения кожных покровов в зоне доступа	4,63 (2,37–9,44)	<0,001	2,20 (0,41–13,54)	0,368
Эрозивно-язвенная гастродуоденопатия	1,38 (0,56–3,54)	0,489	2,69 (0,30–21,35)	0,351
Паховый доступ	1,64 (0,80–3,43)	0,182	2,88 (0,68–14,24)	0,167
Операции на сонных артериях в анамнезе	2,24 (0,68–8,65)	0,201	1,18 (0,16–8,89)	0,870
ХАН н/к IV степени	0,83 (0,39–1,77)	0,636	0,58 (0,09–2,97)	0,531
Предшествующая ампутация н/к	3,97 (1,19–17,96)	0,039	4,88 (0,25–148,54)	0,327



Окончание таблицы 4

Параметр	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Периоперационная гипергликемия ≥ 8 ммоль/л	8,32 (4,08–18,25)	<0,001	18,18 (4,63–92,41)	<0,001
Прием цитостатиков	2,97 (0,37–60,60)	0,350	3,00 (0,02–492,02)	0,695
HBV/HCV-инфекция	4,13 (0,60–81,58)	0,208	37,33 (0,75–2144,61)	0,060
Экстренная операция	9,02 (4,00–23,26)	<0,001	19,31 (2,40–345,00)	0,015
Повторная операция	10,53 (5,24–22,66)	<0,001	14,53 (3,31–85,22)	0,001
Тромбоз в зоне реконструкции	1,00 (0,18–5,52)	1,000	0,45 (0,01–11,39)	0,619

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с ростом использования синтетических сосудистых протезов при реконструктивно-восстановительных сосудистых операциях увеличивается и количество инфекционных осложнений. За последние 25 лет проведено немало количество обсервационных исследований, целью которых было выявление факторов риска инфицирования сосудистого протеза и прогнозирование неблагоприятных протез-ассоциированных событий.

С учетом полученных в ходе многочисленных исследований результатов, а также по мнению экспертов, в качестве наиболее значимых факторов риска развития инфекционных осложнений выделяют следующие:

- со стороны пациента: возраст [11], мужской пол [12], индекс массы тела ≥ 30 кг/м² [12, 15, 16], прием глюкокортикоидов и цитостатиков, длительная терапия биотехнологическими лекарственными средствами [16], хроническая болезнь почек [11, 12, 16], программный гемодиализ [15, 16], хроническая сердечная недостаточность [11, 16], цирроз печени [13], колонизация полости носа метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus* [10], активное табакокурение [12, 14, 16], чрезмерное употребление алкоголя [11], сахарный диабет [11–16], очаги хронической инфекции в различных анатомических областях [12, 16], врожденные и приобретенные иммунодефицитные состояния [10], иммунотерапия рака мочевого пузыря с использованием вакцины БЦЖ [10], хронические инфекционные и неинфекционные дерматозы [10], бактериальная контаминация тромботической чаши при аневризме аорты [10], злокачественные новообразования в анамнезе [12], ампутация нижней конечности [16], коагулопатия [12], хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности [12, 16], воспалительные изменения кожных покровов в зоне планируемого хирургического доступа [12], хроническая обструктивная болезнь легких [16];
- периоперационные факторы: длительное нахождение пациента в стационаре [15], в том числе предоперационное [10], отсутствие периоперационной антибактериальной профилактики [10, 12, 15], применение биodeградируемых гемостатических средств во время операции [12], объем кровопотери >300 мл [15], гипоксемия ($SpO_2 < 90\%$) [12], температура тела более 38 °C или менее 36 °C [12], операция, выполненная по экстренным показаниям [10, 14–16], симультанные

операции на органах желудочно-кишечного тракта и/или урогенитальной системы [10], паховый доступ к бедренным сосудам [10, 15], повторные операции [10], нарушение правил асептики и антисептики [15], послеоперационные осложнения со стороны раны [12, 16], гемотрансфузии [15, 16], продолжительность операции более 6 часов [16].

Полученные в ходе проведенного нами исследования данные согласуются с результатами проведенных исследований других авторов [10–16]. Следует отметить, что нам удалось зафиксировать увеличение вероятности развития инфекционных осложнений при наличии у пациента артериальной гипертензии (ОШ=2,04; 95% ДИ 1,05–4,10; $p=0,039$) при однофакторном (ОШ=2,68; 95% ДИ 0,46–19,01; $p=0,290$) и при многофакторном анализе.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненное исследование позволило установить целый ряд факторов риска развития инфекционных осложнений после проведения реконструктивных операций на аорто-бедренном сегменте. Наиболее значимыми из них являются периоперационная гипергликемия ≥ 8 ммоль/л, повторная операция в зоне ранее выполненной реконструкции, проведение операции в экстренном порядке, мужской пол, хронические инфекции урогенитальной системы, артериальная гипертензия, предшествующая ампутация нижней конечности и воспалительные изменения кожных покровов в зоне предполагаемого доступа.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Janko M.R., Bose S., Lawrence P.F. Current status of treatment for aortic graft infection: When should cryopreserved allografts be used? *Semin Vasc Surg.* 2019;32(1-2):81–87. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2019.07.001
2. Kilic A., Arnaoutakis D.J., Reifsnnyder T., Black J.H., Abularrage C.J., Perler B.A., Lum Y.W. Management of infected vascular grafts. *Vasc Med.* 2016;21(1):53–60. doi: 10.1177/1358863X15612574
3. Legout L., Sarraz-Bourmet B., D'Elia P.V., Devos P., Pasquet A., Caillaux M., Wallet F., Yazdanpanah Y., Senneville E., Haulon S., Leroy O. Characteristics and prognosis in patients with prosthetic vascular graft infection: a prospective observational cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(4):352–358. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03618.x
4. Dong W., Li Y., Zhu J., Xia J., He L., Yun M., Jiao J., Zhu G., Hacker M., Wei Y., Zhang X., Li X. Detection of aortic prosthetic graft infection with 18F-FDG PET/CT imaging, concordance with consensus MAGIC graft infection criteria. *J Nucl Cardiol.* 2021;28(3):1005–1016. doi: 10.1007/s12350-020-02227-9
5. Terlecki P., Zubilewicz T., Wojtak A., Pleban E., Przywara S., Ilzecki M., Feldo M., Chrapko M., Kęsik J.J., Terlecki K., Pedowski T., Chrapko B., Szopiński P. Replacement of infected aortoiliac vascular grafts with bifurcated BioIntegral Surgical No-React® bovine pericardial xenografts. *Xenotransplantation.* 2019;26(3):e12496. doi: 10.1111/xen.12496
6. Lazić I., Obermeier A., Dietmair B., Kempf W.E., Busch A., Tübel J., Schneider J., von Eisenhart-Rothe R., Biberthaler P., Burgkart R., Pforringer D. Treatment of vascular graft infections: gentamicin-coated ePTFE grafts reveals strong antibacterial properties in vitro. *J Mater Sci Mater Med.* 2022;33(3):30. doi: 10.1007/s10856-022-06650-x
7. Coste A., Poinot M., Panaget S., Albert B., Kaladji A., Le Bars H., Bahaa N., Ali B., Piau C., Cattoir V., de Moreuil C., Revest M., Le Berre R. Use of rifampicin and graft removal are associated with better outcomes in prosthetic vascular graft infection. *Infection.* 2021;49(1):127–133. doi: 10.1007/s15010-020-01551-z
8. Smeds M.R., Duncan A.A., Harlander-Locke M.P., Lawrence P.F., Lyden S., Fatima J., Eskandari M.K. Treatment and outcomes of aortic endograft infection. *J Vasc Surg.* 2016;63(2):332–340. doi: 10.1016/j.jvs.2015.08.113
9. Chakfé N., Diener H., Lejay A., Assadian O., Berard X., Caillon J., Fourneau I., Gludemans A.W.J.M., Koncar I., Lindholt J., Melissano G., Saleem B.R., Senneville E., Slart R.H.J.A., Szeberin Z., Venermo M., Vermassen F., Wyss T.R., ESVS Guidelines Committee, de Borst G.J., Bastos Gonçalves F., Kakkos S.K., Kolh P., Tulamo R., Vega de Ceniga M., Document Reviewers, von Allmen R.S., van den Berg J.C., Debus E.S., Koelmay M.J.W., Linares-Palomino J.P., Moneta G.L., Ricco J.B., Wanhainen A. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Vascular Graft and Endograft Infections. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;59(3):339–384. doi: 10.1016/j.jevs.2019.10.016
10. Antonello R.M., D'Oría M., Cavallaro M., Dore F., Cova M.A., Ricciardi M.C., Comar M., Campisciano G., Lepidi S., De Martino R.R., Chiarandini S., Luzzati R., Di Bella S. Management of abdominal aortic prosthetic graft and endograft infections. A multidisciplinary update. *J Infect Chemother.* 2019;25(9):669–680. doi: 10.1016/j.jiac.2019.05.013



11. Sixt T., Aho S., Chavanet P., Moretto F., Denes E., Mahy S., Blot M., Catherine F.X., Steinmetz E., Piroth L. Long-term Prognosis Following Vascular Graft Infection: A 10-Year Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(4):ofac054. doi: 10.1093/ofid/ofac054
12. Anagnostopoulos A., Ledergerber B., Kuster S.P., Scherrer A.U., Näf B., Greiner M.A., Rancic Z., Kobe A., Bettex D., Hasse B.; VASGRA Cohort Study. Inadequate Perioperative Prophylaxis and Postsurgical Complications After Graft Implantation Are Important Risk Factors for Subsequent Vascular Graft Infections: Prospective Results From the Vascular Graft Infection Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2019;69(4):621–630. doi: 10.1093/cid/ciy956
13. Chong J.H., Zhang Y., Harky A., Field M. Management and Outcomes of Proximal Aortic Graft Infection: A Systematic Review. *Heart Lung Circ.* 2022;31(1):49–58. doi: 10.1016/j.hlc.2021.07.026
14. Shiraev T., Barrett S., Heywood S., Mirza W., Hunter-Dickson M., Bradshaw C., Hardman D., Neilson W., Bradshaw S. Incidence, Management, and Outcomes of Aortic Graft Infection. *Ann Vasc Surg.* 2019;59:73–83. doi: 10.1016/j.avsg.2019.01.027
15. Kalish J.A., Farber A., Homa K., Trinidad M., Beck A., Davies M.G., Kraiss L.W., Cronenwett J.L.; Society for Vascular Surgery Patient Safety Organization Arterial Quality Committee. Factors associated with surgical site infection after lower extremity bypass in the Society for Vascular Surgery (SVS) Vascular Quality Initiative (VQI). *J Vasc Surg.* 2014;60(5):1238–1246. doi: 10.1016/j.jvs.2014.05.012
16. Greenblatt D.Y., Rajamanickam V., Mell M.W. Predictors of surgical site infection after open lower extremity revascularization. *J Vasc Surg.* 2011;54(2):433–439. doi: 10.1016/j.jvs.2011.01.034



Кулак А.И.¹, Чур С.Н.²✉, Адзериho И.Э.³, Минченя В.Т.⁴, Антиперович О.Ф.²

¹ Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

⁴ Белорусский национальный технический университет, Минск, Беларусь

Использование высокоинтенсивного низкочастотного внутрисосудистого ультразвука в улучшении эластических свойств артериальной стенки при атеросклерозе и диабетической ангиопатии в эксперименте

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Кулак А.И. – концепция и дизайн исследования, компьютерная обработка данных эксперимента; Чур С.Н. – написание текста, статистические расчеты; Адзериho И.Э. – редактирование текста; Минченя В.Т. – редактирование текста; Антиперович О.Ф. – написание текста.

Финансирование. Данная экспериментальная работа проведена в рамках научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить метод эндоваскулярной ультразвуковой абляции с использованием акустической системы в комплексном лечении пациентов с синдромом диабетической стопы» Государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи» подпрограммы «Болезни системы кровообращения» (Республика Беларусь). Работа проводилась при финансировании из республиканского бюджета с привлечением внебюджетного финансирования ГУО «Белорусская медицинская академия последилового образования» (ныне – Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета).

Этическое заявление. При выполнении работы в обязательном порядке выполнялись требования статьи 32 Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. «О здравоохранении» в редакции от 11 декабря 2020 г. № 94-3. Проведения заседания этической комиссии по данному вопросу не требовалось.

Подана: 10.08.2023

Принята: 11.12.2023

Контакты: serchur@rambler.ru

Резюме

Введение. Результат рентгенэндоваскулярного лечения окклюзионно-стенотического поражения магистральных артерий нижних конечностей зависит не только от практических навыков хирурга и технической возможности используемого ангиографа, но и от эластических свойств сосуда. Изменение биомеханических свойств артериальной стенки у пациентов с атеросклерозом и диабетической ангиопатией позволит выполнить им рентгенэндоваскулярное вмешательство с меньшим риском развития послеоперационных осложнений, уменьшит вероятность развития повторного тромбоза в зоне операции.

Цель. Оценить влияние внутрисосудистой ультразвуковой обработки на изменение эластичности артериальной стенки и определить эффективные и безопасные параметры внутрисосудистого ультразвука для улучшения эластических свойств артериальной стенки с имеющимся медиакальцинозом (диабетическая ангиопатия).



Материалы и методы. Объектом исследования были участки магистрального артериального сосуда нижней конечности, взятые путем препарации ампутированной конечности через 30–60 мин. после операции. Сегменты погружались в 0,9%-ный физиологический раствор. Дальнейшее исследование проводилось в условиях лаборатории не позднее 3 часов после изъятия. Нами был разработан компрессионный метод *in vitro*, основанный на измерении деформации сосуда при воздействии внешней статической нагрузки с помощью специальной созданной установки, состоящей из двух пластин толщиной по 1 мм, между которыми помещался исследуемый образец, и грузов кратностью 1 грамм. На первом этапе исследования определялась эластичность стенки сосудистого фрагмента. Затем, перед повторным помещением в установку, артериальные сегменты подвергались внутрисосудистой ультразвуковой обработке различными мощностными и временными параметрами. После проведенного озвучивания (син. ультразвуковая обработка) и повторного определения эластичности выполнялось гистологическое и морфологическое исследование опытных образцов.

Результаты. Представлена методика определения изменений эластичности атеросклеротически измененной артериальной стенки магистрального сосуда нижней конечности до и после применения низкочастотного высокоинтенсивного внутрисосудистого ультразвука. Выявлена зависимость изменений эластических свойств артериального сосуда в зависимости от различных мощностных характеристик. Выявлены наиболее типичные виды изменения и повреждений в различных слоях сосудистой стенки в зоне озвучивания.

Заключение. Полученные результаты экспериментального исследования позволяют дополнить имеющиеся знания в изменении биомеханических свойств под воздействием внутрисосудистого ультразвука и разработать метод рентгенэндоваскулярного лечения окклюзионно-стенотических поражений магистральных артерий нижних конечностей у пациентов с атеросклерозом и диабетической ангиопатией в клинических условиях.

Ключевые слова: атеросклероз, диабетическая ангиопатия, низкочастотный высокоинтенсивный ультразвук, окклюзия и стеноз магистральных артерий, рентгенэндоваскулярное лечение, медиакальциноз

Anatoly I. Kulak¹, Sergey N. Chur²✉, Ihor E. Adzeriho³, Vladimir T. Minchenya⁴,
Oleg F. Antiperovich²

¹ Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

⁴ Belarusian National Technical University, Minsk, Belarus

The Use of High-Intensity Low-Frequency Intravascular Ultrasound in Improving the Elastic Properties of the Arterial Wall in Atherosclerosis and Diabetic Angiopathy in the Experiment

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Anatoly I. Kulak – research concept and design, computer data processing; Sergey N. Chur – text writing, statistical computations; Ihor E. Adzeriho – text editing; Vladimir T. Minchenya – text editing; Oleg F. Antiperovich – text writing.

Funding. This experimental work was carried out as part of the research work "Develop and implement a method of endovascular ultrasound ablation using an acoustic system in the complex treatment of patients with diabetic foot syndrome" of the State Scientific and Technical Program "New Methods of Providing Medical Care" of the subprogram "Diseases of the circulatory system" (Republic of Belarus). The work was carried out with funding from the republican budget with the involvement of extrabudgetary funding from the State Educational Institution "Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education" (now – Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University).

Ethics statement. When performing work, the requirements of Article 32 of the Law of the Republic of Belarus dated June 18, 1993 "On Health Care" as amended on December 11, 2020 No. 94-3 were complied with without fail. A meeting of the ethical commission on this issue was not required.

Submitted: 10.08.2023

Accepted: 11.12.2023

Contacts: serchur@rambler.ru

Abstract

Introduction. The result of X-ray endovascular treatment of occlusive-stenotic lesions of the main arteries of the lower extremities depends not only on the practical skills of the surgeon and the technical capabilities of the angiograph used, but also on the elastic properties of the vessel. Changes in the biomechanical properties of the arterial wall in patients with atherosclerosis and diabetic angiopathy will make it possible to perform X-ray endovascular intervention with less risk for the patient, reduce the number of postoperative complications and the risk of recurrent thrombosis in the surgical area.

Purpose. To assess the effect of intravascular ultrasound exposure on changes in the elasticity of the arterial wall. To determine the effective and safe parameters of intravascular ultrasound to improve the elastic properties of the arterial wall with existing medial calcinosis (diabetic angiopathy).

Materials and methods. The object of the study were sections of the main arterial vessel of the lower limb, taken by preparation of the amputated limb 30–60 minutes after the operation. The segments were immersed in 0.9% saline. Further research was carried out in a laboratory condition no more than 3 hours after withdrawal. An in vitro compression method has been developed based on measuring the deformation of a vessel under the influence of an external static load using a specially created setup consisting of two plates



1 mm thick, between which the test sample was placed, and weights with a multiplicity of 1 gram. At the first stage of the study, the elasticity of the wall of the vascular fragment was determined. Then, before re-placement in the installation, the arterial segments were subjected to intravascular ultrasonic treatment with various power and time parameters. After scoring and re-determination of elasticity, a histological and morphological study of the prototypes was performed.

Results. A method for determining changes in the elasticity of an atherosclerotically altered arterial wall of the main vessel of the lower limb as a result of the use of low-frequency high-intensity intravascular ultrasound is presented. The dependence of changes in the elastic properties of the arterial vessel depending on various power characteristics was revealed. The most typical types of changes and damages in different layers of the vascular wall in the sonication zone were revealed.

Conclusion. The obtained results of the experimental study will supplement the existing knowledge on changes in biomechanical properties under the influence of intravascular ultrasound and develop a method of X-ray endovascular treatment of occlusive-stenotic lesions of the main arteries of the lower extremities in patients with atherosclerosis and diabetic angiopathy in clinical conditions.

Keywords: atherosclerosis, diabetic angiopathy, low-frequency high-intensity ultrasound, occlusion and stenosis of the main arteries, X-ray endovascular treatment, medial calcinosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Достижение высококачественного результата хирургического лечения окклюзионно-стенотических поражений магистральных артерий нижних конечностей возможно только с учетом эластичности сосудистой стенки. Причем это касается как атеросклеротического поражения, так и сахарного диабета [2, 3]. Эффективность рентгенэндоваскулярного лечения напрямую зависит от биомеханических свойств стенок артерии.

Высокая жесткость артериальной стенки не позволит выполнить полноценную ангиопластику, а стентирование этого сегмента будет иметь высокий риск послеоперационного рестеноза [1, 5, 6]. Это, в свою очередь, сделает такой малоинвазивный рентгенэндоваскулярный способ реваскуляризации неэффективным, и хирург, вероятнее всего, отдаст предпочтение более травматичному шунтированию артериального русла [4]. Таким образом, изменение биомеханических свойств артериальной стенки в сторону увеличения эластичности и снижения жесткости сосуда у пациентов с кальцинозом артериальной стенки позволит выполнить рентгенэндоваскулярное вмешательство с меньшим риском для пациента, снизит количество послеоперационных осложнений и риск повторного тромбоза в зоне операции.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние внутрисосудистой ультразвуковой (УЗ) обработки на изменение эластичности артериальной стенки и определить эффективные и безопасные параметры внутрисосудистого ультразвука для улучшения эластических свойств артериальной стенки с имеющимся медиакальцинозом (диабетическая ангиопатия).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная часть работы включала изучение воздействия ультразвука на артериальную стенку (внутрисосудисто). Используемый в эксперименте ультразвуковой волновод имел трубчатую структуру, что позволяло пропускать по внутреннему просвету его физиологический раствор во время работы ультразвукового генератора для создания на конце волновода кавитационной струи. Обязательной задачей было определение жесткости артериальной стенки до и после проведения УЗ-обработки.

Для этого мы использовали разработанный нами компрессионный метод, основанный на измерении деформации сосуда при воздействии внешней статической нагрузки с помощью оригинальной установки (рис. 1). Установка состояла из 2 пластин толщиной по 1 мм и грузов кратностью 1 грамм (рис. 1).

Образцы поперечно срезанных артерий шириной 5 мм помещали между пластинами, на которые устанавливали гири различного веса. Весовую нагрузку на образец повышали от 0,01 до 0,2 Н (ньютон) и определяли изменение диаметра сосуда с точностью до 0,05 мм (рис. 2).

После каждого повышения нагрузки фотографировали торцевую сторону сосудистого сегмента. При помощи программы Adobe Photoshop 7.0 на изготовленных фотографиях измеряли диаметр просвета сосуда. Далее проводили озвучивание сегмента, после которого повторно выполняли исследование его упругих свойств. Растяжимость, степень деформации, вызванной нагрузкой, рассчитывали при каждом перемещении путем деления L фактической на L исходную. Изменение жесткости определяли по ΔL . Данные рассчитывали при помощи компьютерной программы Origin 6.0.

Величину относительной деформации ε определяли по разности исходного диаметра d_0 сосуда и его диаметра d^* , измененного в результате действия внешней нагрузки: $\varepsilon = (d_0 - d^*) / d_0$.

Для сопоставления деформационных характеристик образцов, исходных и подвергавшихся УЗ-обработке, строили графические зависимости диаметра сегмента сосуда либо величины относительной деформации от действующей нагрузки F .

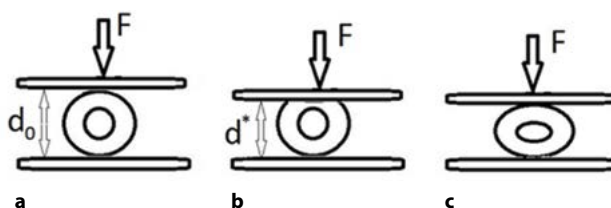


Рис. 1. Схема проведения измерений эластичности сосудистого сегмента компрессионным методом, где: а – исходное состояние (без нагрузки); б – с нагрузкой, вызывающей преимущественную деформацию стенки сосуда; в – с нагрузкой, вызывающей общую деформацию сосуда; F – действующая сила, d_0 – исходный внешний диаметр сосуда, d^* – диаметр сосуда, измененный под действием нагрузки

Fig. 1. Scheme for measuring the elasticity of the vascular segment by the compression method, where: а – initial state (without load); б – with a load that causes predominant deformation of the vessel wall; в – with a load that causes a general deformation of the vessel; F – the acting force, d_0 – the original outer diameter of the vessel, d^* – the diameter of the vessel changed under the action of the load

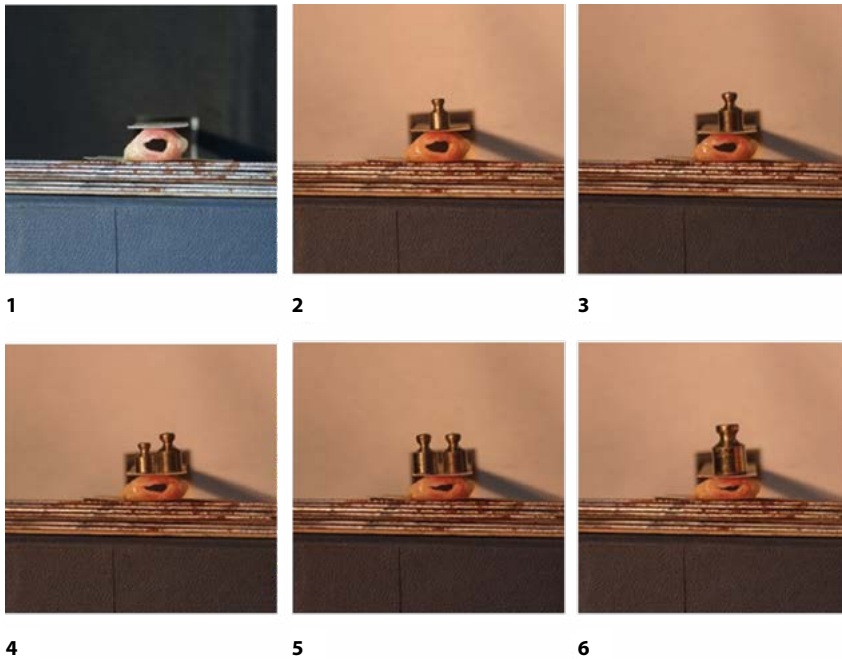


Рис. 2. Компрессионный метод измерения жесткости сосудистой стенки: 1 – 0 группа; 2 – 1-я группа; 3 – 2-я группа; 4 – 3-я группа; 5 – 4-я группа; 6 – 5-я группа
Fig. 2. Compression method for measuring the stiffness of the vascular wall: 1 – 0 group; 2 – 1 group; 3 – 2 group; 4 – 3 group; 5 – 4 group; 6 – 5 group

Некоторая условность в таком определении относительной деформации связана с тем, что в них нагрузка не нормирована на единицу площади, а относится к сегменту сосуда в целом. В связи с этим количественное сопоставление полученных данных по величинам деформации имеет смысл ограничивать либо одним и тем же сосудом (например, подвергавшимся обработке УЗ и исходным), либо сосудами близкого диаметра. Этим обстоятельством определялся выбор образцов для контрольных опытов, а именно для каждого опыта, в котором осуществлялась ультразвуковая обработка сегмента сосуда, вначале проводился контрольный опыт с тем же сегментом. Кроме того, для минимизации неоднозначности в расчетах относительной деформации при сопоставлении деформационных параметров сегментов из разных сосудов осуществлялось нормирование этих параметров на один и тот же радиус сосуда (такая процедура считалась приемлемой, если эти радиусы различались не более чем на 10–15%).

Все эксперименты по изучению влияния эндоваскулярной УЗ-обработки на сосудистую стенку и окклюзирующий субстрат проводили на специально сконструированной системе, состоящей из кюветы, изготовленной из прозрачного оргстекла, и штучеров, изготовленных из нержавеющей стали и располагающихся в боковых стенках кюветы.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Для определения влияния УЗ на жесткость сосудистой стенки в зависимости от амплитуды поперечных колебаний *in vitro* в контрольной группе нами проведен компрессионный тест, результаты которого были следующие. Воздействие УЗ интенсивностью 3,5 Вт/см² и амплитудой поперечных колебаний 10 мкм приводит к незначительному увеличению растяжимости сосудистой стенки по сравнению с ее первоначальным состоянием на 5,0±0,5% (рис. 3).

При увеличении интенсивности до 8,6 Вт/см² и амплитуды поперечных колебаний до 23 мкм наблюдается еще более значимое ($p < 0,05$) увеличение растяжимости стенки сосуда.

Увеличение интенсивности до 12,9 Вт/см² и выше способствовало еще более выраженному увеличению растяжимости стенки сосуда по сравнению с контролем, при этом прирост растяжимости стенки сосуда составил 7,5±0,5%.

Аналогичные закономерности наблюдали при увеличении амплитуды поперечных колебаний до 56 мкм (рис. 4).

Таким образом, воздействие УЗ на интактную сосудистую стенку имеет дозозависимый эффект улучшения ее биомеханических свойств – снижения жесткости.

Как оказалось, обработка внутренней поверхности сегментов бедренной артерии низкочастотным (26 400 Гц) ультразвуком с использованием трубчатого волновода позволяет существенно снизить жесткость сосудистых стенок как для исходно «мягких», так и для «твердых» сосудов. При этом существует возможность использования внутреннего пространства волновода для подачи физиологического раствора либо иной жидкой среды в виде интенсивной струи микрокапель (кавитационная струя), направленной внутрь сосуда, формирующейся под действием УЗ.

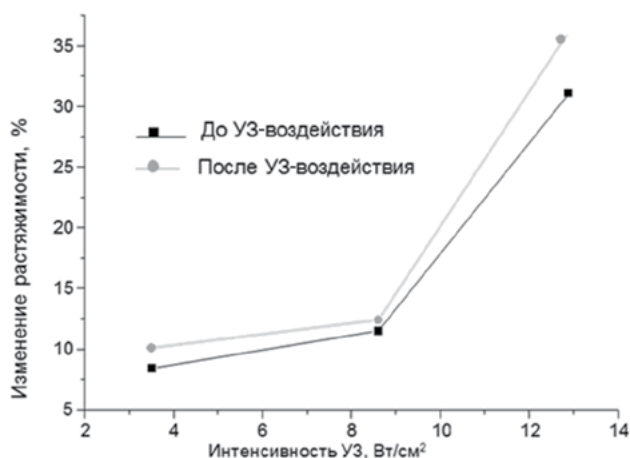


Рис. 3. Влияние интенсивности УЗ на диаметр просвета сосуда по данным компрессионного нагрузочного теста

Fig. 3. Influence of ultrasound intensity on the diameter of the lumen of the vessel according to the compression load test

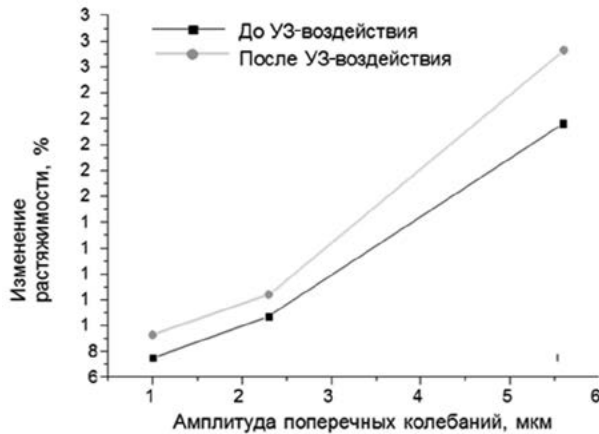


Рис. 4. Влияние амплитуды УЗ на диаметр просвета сосуда по данным компрессионного нагрузочного теста

Fig. 4. Influence of the ultrasound amplitude on the diameter of the lumen of the vessel according to the compression load test

В результате 10-минутной УЗ-обработки происходит повышение относительной деформации сегмента «мягкого» сосуда в 1,3–1,4 раза по сравнению с исходным сосудом. А в результате УЗ-воздействия в течение такого же временного промежутка на сегмент «твердого» сосуда степень его деформируемости повышается в 2,3–3,9 раза при нагрузке в 0,01 ньютона и в 1,5 раза при нагрузке 0,2 ньютона. Повышение эластичности сосудов после применения УЗ наиболее выражено для «твердых», хрупких, сильно кальцифицированных сосудов, по сравнению с «мягкими» сосудами.

Использование волноводов трубчатого типа позволяет воздействовать на кальцинаты средней оболочки артериальной стенки, не повреждая при этом интиму, причем степень дробления кальцификатов напрямую зависит от мощностных характеристик УЗ-обработки. При увеличении интенсивности до 12,9 Вт/см² и амплитуды до 23 мкм достоверно снижается количество солей кальция, что подтверждается морфометрическими измерениями ($p < 0,05$).

Наиболее эффективными параметрами УЗ-обработки по результатам проведенного исследования были: мощность воздействия 12,9 Вт/см², амплитуда 23 мкм при времени озвучивания 10 минут.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного экспериментального исследования позволяют дополнить имеющиеся знания в изменении биомеханических свойств под воздействием внутрисосудистого низкочастотного высокоинтенсивного ультразвука и разработать метод рентгенэндоваскулярного лечения окклюзионно-стенотических поражений магистральных артерий нижних конечностей у пациентов с атеросклерозом и диабетической ангиопатией в клинических условиях.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Adzeriho I., Chur S. The use of high-intensity ultrasound in improving the biomechanical properties of the arterial wall in patients with DFS. Proceedings of the XV Congress of Surgeons of the Republic of Belarus: topical issues of surgery, Brest, October 16–17, 2014. P. 345. (in Russian)
2. Antsiferov M., Galstyan G., Tokmakova A., Dedov I. Diabetic foot syndrome. *Diabetes mellitus*. 2001;4(2):2–8. (in Russian)
3. Beard J.D. Amputation versus reconstruction for critical lower limb ischaemia. *Angiology and vascular surgery*. 1998;1(4):72–82.
4. Grishin I., Chur N. *Sindrom diabeticheskoy stopy*. Minsk: Tovarischestvo Hata, 2000;171 p. (in Russian)
5. Abbot A.N. et al. Prosthetic above-knee femoropopliteal bypass grafting: Results of a multicenter randomized prospective trial. *Journal of Vascular Surgery*. 1997;25:19–28.
6. Bakken A.M., Saad W.E., Davies M.G. Cryoballoon angioplasty broadens the role of primary angioplasty and reduces adjuvant stenting in complex superficial femoral artery lesions. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008;206(3):524–532.
7. Baril M. et al. Outcomes of endovascular interventions for TASC II B and C femoropopliteal lesions. *Journal of Vascular Surgery*. 2008;48:627–33.



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.4.032>



Мазаник А.В., Блахов Н.Ю.✉, Чуманевич О.А., Банщикова К.Л., Пацай Д.И., Трухан А.П.
432-й ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр
Вооруженных Сил Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Раннее оперативное лечение тяжелого острого панкреатита билиарной этиологии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Мазаник А.В. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретацию данных, подготовка статьи; Блахов Н.Ю. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания статьи; Чуманевич О.А. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, анализ и интерпретацию данных; Банщикова К.Л. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, анализ и интерпретацию данных; Пацай Д.И. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, анализ и интерпретацию данных; Трухан А.П. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

Подана: 23.08.2023

Принята: 11.12.2023

Контакты: anastomoz@mail.ru

Резюме

Введение. Оптимальные сроки лапароскопической холецистэктомии при тяжелом остром панкреатите билиарной этиологии на сегодняшний день не определены.

Цель. Обосновать клиническую целесообразность активной хирургической тактики в лечении тяжелого острого панкреатита билиарной этиологии, безопасность и эффективность ранней лапароскопической холецистэктомии при данной патологии.

Материалы и методы. Представлены результаты лечения 66 пациентов с тяжелым (APACHE II ≥ 8 баллов) острым панкреатитом билиарной этиологии в период с 1 января 2012 г. по 31 декабря 2021 г. В период до 2017 г. начальное лечение проводили в объеме многокомпонентной интенсивной терапии с выполнением инвазивных вмешательств по показаниям (группа сравнения № 1 – 20 пациентов). С 2017 г. в качестве этапа комплексного лечения применяли лапароскопическую холецистэктомию с дренированием холедоха по Холстеду (основная группа № 1 – 46 пациентов). В 17 случаях (группа сравнения № 2) операцию выполняли в период текущей госпитализации после купирования острого воспалительного процесса и нормализации функционального состояния пациента (отсроченная лапароскопическая холецистэктомия), в 27 случаях (основная группа № 2) операцию выполняли в сроки не позднее 72 ч. от начала заболевания (ранняя лапароскопическая холецистэктомия).

Результаты. Включение в комплексное лечение тяжелого острого панкреатита билиарной этиологии ранней (не позднее 72 ч. от начала заболевания) лапароскопической холецистэктомии с дренированием холедоха по Холстеду способствовало более благоприятному течению заболевания за счет существенного уменьшения частоты развития системных и местных осложнений (и их сочетаний) ($p=0,006$), стойкой органной/полиорганной недостаточности ($p=0,042$) и нуждаемости в инвазивных пособиях ($p=0,008$), что привело к значимому сокращению продолжительности госпитализации в отделении анестезиологии и реанимации ($p=0,038$), общей продолжительности госпитализации среди выписанных пациентов ($p=0,040$), уровня

летальности ($p=0,003$) и частоты развития рецидивов острого панкреатита билиарной этиологии ($p<0,001$). Выполнение ранней и отсроченной лапароскопической холецистэктомии с дренированием холедоха по Холстеду по основным операционным характеристикам (частота интра- и послеоперационных осложнений, конверсии в открытую холецистэктомию, продолжительность операции, нуждаемость в послеоперационной эндоскопической папиллосфинктеротомии) значительно не различаются.

Заключение. Эффективность комплексного лечения острого панкреатита билиарной этиологии с выполнением ранней (не позднее 72 ч. от начала заболевания) лапароскопической холецистэктомии с дренированием холедоха по Холстеду (96,3%) значительно ($p=0,046$) превосходит аналогичный показатель при консервативном ведении этой категории пациентов (43,6%), что обосновывает клиническую целесообразность активной хирургической тактики в лечении тяжелого острого панкреатита билиарной этиологии. Выполнение лапароскопической холецистэктомии с дренированием холедоха по Холстеду в ранние сроки тяжелого острого панкреатита билиарной этиологии (не позднее 72 ч. от начала заболевания) не приводит к увеличению сложности операции и послеоперационного ведения пациентов, что свидетельствует о ее безопасности.

Ключевые слова: тяжелый острый панкреатит, билиарная этиология, активная хирургическая тактика, ранняя лапароскопическая холецистэктомия, дренирование холедоха по Холстеду

Andrei V. Mazanik, Nikolay Yu. Blakhov✉, Oleg A. Chumanevich,
Kseniya L. Banshchykova, Dmitry I. Patsai, Alexei P. Trukhan
432 Order of the Red Star the Main Military Clinical Medical Center of the Armed Forces
of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

Early Surgical Treatment of Severe Acute Pancreatitis of Biliary Etiology

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Andrei V. Mazanik – significant contribution to the conception and design of the study, data collection, analysis and interpretation of results, article writing; Nikolay Yu. Blakhov – significant contribution to the conception and design of the study, critical revision in terms of the significant intellectual content of the article; Oleg A. Chumanevich – significant contribution to the conception and design of the study, analysis and interpretation of results; Kseniya L. Banshchykova – significant contribution to the conception and design of the study, analysis and interpretation of results; Dmitry I. Patsai – significant contribution to the conception and design of the study, analysis and interpretation of results; Alexei P. Trukhan – significant contribution to the conception and design of the study, final approval of the version of the article to be published.

Submitted: 23.08.2023

Accepted: 11.12.2023

Contacts: anastomoz@mail.ru

Abstract

Introduction. The optimal terms of laparoscopic cholecystectomy in severe acute pancreatitis of biliary etiology have not been determined to date.

Purpose. To substantiate clinical expediency of active surgical tactics in treatment of severe acute pancreatitis of biliary etiology, safety and effectiveness of early laparoscopic cholecystectomy in this pathology.



Materials and methods. The results of treatment of 66 patients with severe (APACHE II ≥ 8 points) acute pancreatitis of biliary etiology in the period from January 1, 2012 to December 31, 2021 are presented. In the period up to 2017, the initial treatment was performed in the scope of multicomponent intensive therapy with invasive interventions when indicated (comparison group № 1 – 20 patients). Since 2017, laparoscopic cholecystectomy with Halstead choledochal drainage was used as a stage of complex treatment (main group № 1 – 46 patients). In 17 cases (comparison group № 2) the operation was performed during the current hospitalization after resolution of the acute inflammatory process and normalization of the patient's functional state (delayed laparoscopic cholecystectomy), in 27 cases (main group № 2) the operation was performed within 72 hours from the onset of the disease (early laparoscopic cholecystectomy).

Results. Inclusion of early (not later than 72 hours from the beginning of the disease) laparoscopic cholecystectomy with Halstead choledochal drainage into the complex treatment of severe acute pancreatitis of biliary etiology promoted more favorable course of the disease due to the significant decrease in the frequency of systemic and local complications (and their combinations) ($p=0.006$), persistent organ/polyorgan failure ($p=0.042$) and the need for invasive interventions ($p=0.008$), which led to a significant reduction in the duration of hospitalization in the anesthesiology and intensive care unit ($p=0.038$), the total duration of hospitalization among discharged patients ($p=0.040$), mortality rate ($p=0.003$) and frequency of recurrence of acute pancreatitis of biliary etiology ($p<0.001$). Early and delayed laparoscopic cholecystectomy with Halsted choledochal drainage according to the main operational characteristics (incidence of intra- and postoperative complications, conversion to open cholecystectomy, duration of operation, need for postoperative endoscopic papillosphincterotomy) are not significantly different.

Conclusion. The efficacy of complex treatment of acute pancreatitis of biliary etiology with early (not later than 72 hours from the onset of the disease) laparoscopic cholecystectomy with Halstead choledochal drainage (96.3%) is significantly ($p=0.046$) exceeds the similar index at conservative management of this category of patients (43.6%) that substantiates clinical expediency of active surgical tactics in treatment of severe acute pancreatitis of biliary etiology. Laparoscopic cholecystectomy with Halstead choledochal drainage in early terms of severe acute pancreatitis of biliary etiology (not later than 72 hours from the onset of the disease) does not lead to an increase in the complexity of the operation and postoperative management of patients, which indicates to its safety.

Keywords: severe acute pancreatitis, biliary etiology, active surgical tactics, early laparoscopic cholecystectomy, Halsted choledochal drainage

■ ВВЕДЕНИЕ

Международные доказательные практические рекомендации по хирургическому лечению острого панкреатита (ОП) в качестве метода выбора окончательного лечения ОП билиарной этиологии (ОПБЭ) определяют холецистэктомию (ХЭ), предпочтительно – лапароскопическую холецистэктомию (ЛХЭ). Однако консенсус в отношении оптимальных сроков вмешательства на сегодняшний день не достигнут. Большинство руководств рекомендуют проводить ЛХЭ после разрешения острого

воспалительного процесса в период текущей госпитализации при легком ОПБЭ и через 2–6 недель – при тяжелом ОПБЭ [1–3].

На сегодняшний день накоплен достаточный клинический опыт, свидетельствующий об эффективности и безопасности ранней (в течение 48–72 ч. после поступления) ЛХЭ, независимо от купирования боли и нормализации лабораторных показателей, в лечении ОПБЭ легкого течения [4–9].

Однако проблеме раннего оперативного лечения тяжелого ОПБЭ посвящены лишь единичные работы, что определяет ее актуальность [10–16].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обосновать клиническую целесообразность активной хирургической тактики в лечении тяжелого острого панкреатита билиарной этиологии, безопасность и эффективность ранней лапароскопической холецистэктомии при данной патологии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наша проспективно сформированная база данных включает 219 случаев ОПБЭ у 198 пациентов, последовательно госпитализированных в ГУ «432 ГВКМЦ ВС РБ» (Минск) в период с 1 января 2012 г. по 31 декабря 2021 г.

В настоящее время диагностика и лечение ОП регламентированы клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с острым панкреатитом при оказании медицинской помощи в стационарных условиях» [17] и рядом клинических руководств и международных доказательных практических рекомендаций [1–3, 18, 19]. Билиарную этиологию заболевания подтверждали на основании критериев, предложенных Голландской исследовательской группой по ОП (2009) [20]. Согласно классификации ОП-2012 выделяли отечный и некротический панкреатит, по степени тяжести – легкий, умеренно тяжелый и тяжелый [21]. Выраженность нарушений функций органов и систем оценивали в соответствии с классификацией В.В. Чаленко (1998) [22]. При ОПБЭ, помимо оценки состояния сердечно-сосудистой, дыхательной и почечной систем, контролировали и функциональное состояние печени. Для объективной оценки тяжести состояния пациентов применяли критерии синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и шкалу APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation – оценка острых физиологических изменений и хронических заболеваний). Пациентов, тяжесть состояния которых соответствовала 8 и более баллам по шкале APACHE II, госпитализировали в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР), остальных – в общехирургическое отделение [3, 19].

В своей работе мы выделяем два периода. До 2017 г. (I период) подход к лечению ОПБЭ заключался в купировании панкреатобилиарной гипертензии и острого воспалительного процесса путем проведения многокомпонентной интенсивной терапии с выполнением по показаниям эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии / эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭРХПГ/ЭПСТ) и инвазивных пособий с последующей повторной госпитализацией для выполнения ЛХЭ в плановом порядке.

С 2017 г. (II период) в комплексное лечение ОПБЭ мы включили ЛХЭ с дренированием холедоха по Холстеду. При переносимости вмешательства операцию выполняли не позднее 72 ч. от начала заболевания (ранняя ЛХЭ) с целью своевременного



и адекватного купирования панкреатобилиарной гипертензии, профилактики многократного прохождения мелких конкрементов из желчного пузыря через большой дуоденальный сосочек (БДС), что может усугублять тяжесть текущего приступа, и устранения источника возможного инфицирования панкреонекроза. Раннюю ЛХЭ с дренированием холедоха по Холстеду считаем запланированным этапом комплексного лечения ОПБЭ после 12–24-часового периода стационарного наблюдения с целью предоперационной подготовки и для динамической клинико-лабораторной и инструментальной оценки состояния пациента в случаях исключения признаков прогрессирования заболевания. Операцию выполнял штатный сотрудник отделения в дневное время. При выявлении противопоказаний мы обоснованно воздерживались от ее проведения.

Кроме того, ЛХЭ с дренированием холедоха по Холстеду выполняли в период текущей госпитализации после разрешения острого воспалительного процесса (боль в животе купирована, перистальтика кишечника восстанавливается, лабораторные показатели нормализуются, пациент хорошо переносит пероральное кормление) в качестве окончательного лечения ОПБЭ (отсроченная ЛХЭ).

ЛХЭ выполняли по стандартной четырехпортовой методике с дренированием холедоха по Холстеду мочеточниковым катетером № 4–5 (в зависимости от диаметра пузырного протока). В послеоперационном периоде дренаж использовали для контроля объема и характера отделяемого, адекватной санации желчевыводящих путей и проведения диагностических мероприятий. Дренаж из холедоха удаляли на 21-е сутки после его установки в стационарных условиях при последующей госпитализации после контрольной холангиографии, подтверждавшей свободный пассаж желчи в двенадцатиперстную кишку и отсутствие холедохолитиаза.

В анализ № 1, направленный на обоснование клинической целесообразности активной хирургической тактики в лечении тяжелого ОПБЭ, включены истории болезни 66 пациентов.

Критерии включения: клинико-лабораторные и инструментальные признаки ОПБЭ при тяжести состояния пациентов ≥ 8 баллов по шкале APACHE II (83 случая).

Критерии исключения:

- клинико-лабораторные и инструментальные признаки инфицированного панкреонекроза на момент поступления (2 случая);
- клинико-лабораторные и инструментальные признаки острого холангита и стойкого холестаза, по поводу чего в течение первых 24 ч. госпитализации была выполнена срочная ЭПСТ (15 случаев).

Группу сравнения № 1 составили 20 пациентов, лечившихся в I периоде, основную группу № 1 – 46 пациентов, лечившихся во II периоде. Результаты лечения в сравниваемых группах сопоставляли по частоте развития осложнений (системных и местных), стойкой органной/полиорганной недостаточности, инфицирования острых жидкостных скоплений, нуждаемости в инвазивных пособиях, продолжительности госпитализации в ОАР и общей продолжительности госпитализации, уровню летальности, частоте рецидивов ОПБЭ.

В анализ № 2, направленный на обоснование безопасности и эффективности ранней ЛХЭ при лечении тяжелого ОПБЭ, включены истории болезни 44 пациентов. В группу сравнения № 2 включены 17 пациентов, которым выполнили отсроченную ЛХЭ с дренированием холедоха по Холстеду, в основную группу № 2 –

27 пациентов, которым выполнили раннюю ЛХЭ с дренированием холедоха по Холстеду. Сравнимые группы сопоставляли по частоте интра- и послеоперационных осложнений, конверсии в открытую ХЭ, продолжительности операции, нуждаемости в послеоперационной ЭРХПГ/ЭПСТ, продолжительности госпитализации в ОАР и общей продолжительности госпитализации.

Статистическую обработку и анализ полученных результатов проводили стандартными методами с использованием прикладной программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., 2011). Количественные данные представлены медианой и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля) (Me (25–75%)). Качественные (номинальные и порядковые) данные представлены абсолютными и относительными (доли, проценты) частотами.

Для оценки значимости различий сравниваемых групп по тому или иному признаку применяли критерий хи-квадрат (χ^2) с анализом таблиц сопряженности в случаях номинальных данных, критерий Манна – Уитни (U-test) – в случаях порядковых данных при критическом уровне значимости (p), равном 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Доклиническая характеристика сравниваемых групп, включенных в анализ № 1, представлена в табл. 1.

Таблица 1
Доклиническая характеристика сравниваемых групп (n, %; Me (25–75%))
Table 1
Preclinical characteristics of the compared groups (n, %; Me (25–75%))

Показатель	Группа сравнения № 1 (n=20)	Основная группа № 1 (n=46)	Уровень значимости (p)	Итого
Пол:				
– мужчины	15 (75)	32 (69,6)	p=0,654	47 (71,2)
– женщины	5 (25)	14 (30,4)		19 (28,8)
Возраст, лет:				
– 18–44 – молодой	1 (5)	9 (19,6)	p=0,766	10 (15,1)
– 45–59 – средний	4 (20)	14 (30,4)		18 (27,3)
– 60–74 – пожилой	9 (45)	12 (26,1)		21 (31,8)
– 75 и старше – старческий	6 (30)	11 (23,9)		17 (25,8)
Средний возраст, лет	66,5 (59,7–77,1)	60,1 (47,9–74,2)	p=0,189	64,2 (52,3–75,6)
Срок поступления:				
– до 12 ч.	11 (55)	15 (32,6)	p=0,450	26 (39,4)
– 13–24 ч.	3 (15)	12 (26,1)		15 (22,7)
– 25–48 ч.	1 (5)	17 (37)		18 (27,3)
– 49–72 ч.	1 (5)	–		1 (1,5)
– позже 72 ч.	4 (20)	2 (4,3)		6 (9,1)
Сопутствующая патология:				
– не выявлено	–	6 (13)	p=0,066	6 (9,1)
– 1 заболевание	2 (10)	6 (13)		8 (12,1)
– 2 и более заболевания	9 (45)	26 (56,6)		35 (53)
– ИБС+	9 (45)	8 (17,4)		17 (25,8)
Индекс массы тела, кг/м ²	26,4 (24,6–34,8)	26,1 (24,8–35,3)	p=0,842	26,1 (24,8–34,8)



Таблица 2

Клиническая и лабораторная характеристика случаев ОПБЭ на момент поступления в сравниваемые группы (n, %; Me (25–75%))

Table 2

Clinical and laboratory characteristics of cases of acute pancreatitis of biliary etiology at the time of admission in the compared groups (n, %; Me (25–75%))

Показатель	Референсный диапазон	Группа сравнения № 1 (n=20)	Основная группа № 1 (n=46)	Уровень значимости (p)
АД _{сист.} , мм рт. ст.	110–130	130 (90–160)	140 (130–150)	0,538
T, °C	36,5–36,9	37,6 (37,3–37,8)	37,7 (37,3–38,3)	0,366
ЧСС, уд/мин	60–90	100 (96–108)	100 (100–110)	0,343
ЧД, вд/мин	14–20	20 (18–20)	20 (16–20)	0,361
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	4,0–9,0	16,1 (13,6–19,1)	16,6 (13,7–19,6)	0,594
п/я, %	1–6	15 (11–19)	16 (13–19)	0,184
ССВО: – 1 – 2 – 3		2 (10) 14 (70) 4 (20)	5 (10,9) 32 (69,6) 9 (19,5)	0,994
ЛИИ, ед.	0,3–1,5	4,82 (4,65–5,95)	5,16 (3,39–7,70)	0,816
АмМ, Е/л	до 1000	5750,0 (2861,0–7797,0)	5393,8 (3158,0–8470,0)	0,624
АмКр, Е/л	до 100	805,3 (656,1–1759,0)	778,0 (479,0–1381,0)	0,293
Билирубин общ., мкмоль/л	1,7–20,5	47,0 (32,9–62,4)	47,6 (23,3–87,6)	0,680
АЛТ, Е/л	5–56	236,3 (191,2–547,9)	277,1 (221,0–454,5)	0,642
АСТ, Е/л	5–50	207,4 (158,3–463,0)	220,0 (160,0–360,0)	0,959
de Ritis (АСТ/АЛТ), ед.	1,0–1,3	0,82 (0,76–0,89)	0,79 (0,63–0,89)	0,129
Креатинин, мкмоль/л	50–110	123,0 (99,0–139,0)	130,6 (111,7–139,5)	0,270
Мочевина, ммоль/л	2,5–8,3	7,5 (6,3–9,7)	7,8 (6,9–8,9)	0,588
Диурез, мл	1000–2000	1300 (1100–1900)	1100 (900–1400)	0,052
Глюкоза, ммоль/л	3,5–6,2	7,7 (6,5–8,6)	7,2 (6,2–8,2)	0,449
Фибриноген, г/л	2,0–4,0	5,1 (3,9–5,5)	5,2 (4,6–5,7)	0,075
СРБ, мг/л	0–6	99,0 (77,0–116,7)	96,0 (42,0–116,0)	0,322
АРАСНЕ II, баллы		10 (9–11)	10 (9–13)	0,173

Мужчин было 47 (71,2%), женщин – 19 (28,8%). Преобладание мужчин объясняется ведомственными особенностями контингента пациентов нашего учреждения.

Возраст пациентов варьировал от 31 года до 90 лет и в среднем составил 64,2 (52,3–75,6) года, а удельный вес лиц пожилого и старческого возраста – 57,6%.

В первые 12 ч. от начала заболевания на лечение поступили 39,4% (26/66) пациентов, в первые 24 ч. – 62,1% (41/66), в первые 48 ч. – 89,4% (59/66), позже 72 ч. – 9,1% (6/66).

Более чем у 90% (60/66) пациентов выявлены сопутствующие заболевания, из них у 53% (35/66) – два и более. В отдельную категорию (ИБС+) выделены 25,8% (17/66) пациентов, у которых ишемическая болезнь сердца (ИБС) проявлялась стенокардией, постинфарктным кардиосклерозом и нарушением ритма. Структуру сопутствующей патологии составили артериальная гипертензия – у 62,1%, ИБС – у 56,1%, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки – у 28,8%, заболевания почек – у 16,7%, сахарный диабет – у 13,6%, хроническая обструктивная болезнь легких – у 10,6%, заболевания печени – у 10,6%, дисциркуляторная энцефалопатия – у 4,5% пациентов.

Желчнокаменную болезнь (ЖКБ) в анамнезе отметили 22 (33,3%) человека, еще 5 (7,6%) – периодические приступы желчной колики.

Избыточный вес имели 39 (59,1%) пациентов, при этом 18 (27,3%) страдали ожирением I–II ст. Средний индекс массы тела составил 26,1 (24,8–34,8).

При сопоставлении сравниваемых групп по доклиническим характеристикам статистически значимых различий не выявлено.

Клинико-лабораторная характеристика случаев ОПБЭ на момент поступления в сравниваемых группах представлена в табл. 2.

Данные, представленные в табл. 2, свидетельствуют о том, что при поступлении в 59 (89,4%) случаях выявлены признаки ССВО, в 64 (97%) – органной недостаточности. Состояние всех пациентов расценено как тяжелое (балл APACHE II – 10 (9–12), С-реактивный белок (СРБ) – 97,5 (61,0–116,7)), что служило основанием для их госпитализации в ОАР.

Сопоставление сравниваемых групп по клинико-лабораторным показателям исходного состояния пациентов значимых различий не выявило.

Показатели тяжести течения и исходы ОПБЭ в сравниваемых группах представлены в табл. 3.

Данные табл. 3 свидетельствуют о том, что течение заболевания в группе сравнения № 1 в результате проводимой многокомпонентной интенсивной терапии характеризовалось развитием системных и местных осложнений (и их сочетаний) в 12 (60%) случаях (формирование/увеличение объема острых жидкостных скоплений – 4, деструктивный холецистит – 3, аррозивное внутрибрюшное кровотечение – 2, фибрилляция предсердий как осложнение постинфарктного кардиосклероза – 2 (в одном наблюдении – с последующим развитием тромбоемболии легочной артерии), застойная нижнедолевая пневмония у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких – 2, обострение хронического пиелонефрита – 1, декомпенсация сахарного диабета – 1) и стойкой органной/полиорганной недостаточности – в 4 (20%) (в 3 случаях прогрессирование синдрома полиорганной недостаточности проявлялось в том числе желудочно-кишечным кровотечением из-за стресс-повреждения верхних отделов желудочно-кишечного тракта). Инфицирование



Таблица 3

Показатели тяжести течения и исходы ОПБЭ в сравниваемых группах (n, %; Me (25–75%))

Table 3

Severity of course and outcomes of acute pancreatitis of biliary etiology in the compared groups (n, %; Me (25–75%))

Показатель	Группа сравнения № 1 (n=20)	Основная группа № 1 (n=46)	Уровень значимости (p)	Итого
Осложнения:			p=0,006	
– системные	4 (20)	1 (2,2)		5 (7,6)
– местные	7 (35)	6 (13)		13 (19,7)
– сочетание	1 (5)	4 (8,7)		5 (7,6)
Стойкая органная/полиорганная недостаточность	6 (30)	3 (6,5)	p=0,042	9 (13,6)
Инфицирование	1 (5)	3 (6,5)	p=0,812	4 (6,1)
Нуждаемость в инвазивных пособиях	11 (55)	10 (21,7)	p=0,008	21 (31,8)
Койко-день в ОАР	5,0 (3,0–11,0)	3,0 (2,0–5,0)	p=0,038	3 (2–7)
Койко-день:			p=0,442	15,0 (11,0–21,0)
– общий	16,5 (11,5–23,0)	14,5 (11,0–19,9)		
– среди выписанных	20,5 (12,0–23,0)	14,0 (11,0–19,0)	p=0,040	15,5 (11,0–21,0)
Летальность	6 (30)	2 (4,4)	p=0,003	8 (12,1)
Рецидивы ОПБЭ	11 (55)	1 (2,2)	p<0,001	12 (18,2)

острого жидкостного скопления произошло в 1 (5%) наблюдении. Показания к применению инвазивных пособий установлены в 11 (55%) случаях (лапароскопическая санация и дренирование сальниковой сумки и брюшной полости – 2, малоинвазивные дренирующие вмешательства под УЗ-контролем – 3, холецистостомия – 3, прямые хирургические вмешательства по поводу желудочно-кишечного и внутрибрюшного аррозивного кровотечения – 5 (в одном наблюдении – после ранее перенесенного малоинвазивного вмешательства)). Средний койко-день в ОАР составил 5,0 (3,0–11,0) суток, средний общий койко-день – 16,5 (11,5–23,0) суток (среди выписанных пациентов – 20,5 (12,0–23,0) суток). Умерло 6 (30%) человек, рецидив ОПБЭ развился у 11 (55%).

В основной группе № 1 начальное лечение в объеме многокомпонентной интенсивной терапии проводили 19 (41,3%) пациентам. 27 (58,7%) пациентам на 2–3-и сутки заболевания (на 1–2-е сутки госпитализации при средней продолжительности предоперационного периода 20,0 (17,0–22,0) ч.) выполнили ЛХЭ с дренированием холедоха по Холстеду. Предоперационную подготовку проводили по протоколу многокомпонентной интенсивной терапии ОП с коррекцией сопутствующей патологии. Показания к операции в каждом конкретном случае определяли при переносимости вмешательства (стабилизация или улучшение клинического состояния пациента без нарастания признаков ССВО и органной недостаточности при положительной динамике лабораторных показателей) после контрольного визуализирующего обследования брюшной полости (УЗИ/КТ с контрастным усилением), исключавшего признаки прогрессирования заболевания. Противопоказания определяли при выявлении

острых жидкостных скоплений и в случаях ранее перенесенных операций на органах верхнего этажа брюшной полости и послеоперационных вентральных грыж.

Течение заболевания в основной группе № 1 в результате проводимого лечения характеризовалось развитием системных и местных осложнений (и их сочетаний) в 11 (23,9%) случаях (формирование/увеличение объема острых жидкостных скоплений – 4, деструктивный холецистит – 6, застойная нижнедолевая пневмония у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких – 3, декомпенсация сахарного диабета – 2, фибрилляция предсердий как осложнение постинфарктного кардиосклероза – 1, язва луковицы двенадцатиперстной кишки у пациента с язвенным анамнезом – 1) и стойкой органной/полиорганной недостаточности – в 3 (6,5%). Инфицирование острых жидкостных скоплений произошло в 3 (6,5%) наблюдениях. Показания к применению инвазивных пособий установлены в 10 (21,7%) случаях (лапароскопическая санация и дренирование сальниковой сумки и брюшной полости – 4, холецистостомия – 6). Средний койко-день в ОАР составил 3,0 (2,0–5,0) суток, средний общий (с учетом повторной госпитализации для удаления дренажа) койко-день – 14,5 (11,0–19,9) суток (среди выписанных пациентов – 14,0 (11,0–19,0) суток). Умерло 2 (4,3%) человека, рецидив ОПБЭ развился у 1 (55%).

Представленные данные свидетельствуют о том, что включение в комплексное лечение тяжелого ОПБЭ ранней (не позднее 72 ч. от начала заболевания) ЛХЭ с дренированием холедоха по Холстеду способствовало более благоприятному течению заболевания за счет существенного уменьшения частоты развития системных и местных осложнений (и их сочетаний) ($p=0,006$), стойкой органной/полиорганной недостаточности ($p=0,042$) и нуждемости в инвазивных пособиях ($p=0,008$), что привело к значимому сокращению койко-дня в ОАР ($p=0,038$), общего (с учетом повторной госпитализации для удаления дренажа) койко-дня среди выписанных пациентов ($p=0,040$), уровня летальности ($p=0,003$) и частоты развития рецидивов ОПБЭ ($p<0,001$).

При всех положительных результатах несколько увеличилась частота инфицирования острых жидкостных скоплений (5% vs 6,5%, $p=0,812$). Следует отметить, что в 2 из 3 случаев начальное ведение пациентов было консервативным. Еще в одном наблюдении у пациента, которому была выполнена ЛХЭ с дренированием холедоха по Холстеду на 2-е сутки заболевания (через 17 ч. после поступления), на 6-е сутки заболевания сформировалось острое жидкостное скопление с последующим инфицированием и, в итоге, летальным исходом. Этот пациент был единственным из числа тех, кому выполнялась ранняя ЛХЭ с дренированием холедоха по Холстеду, у кого в послеоперационном периоде развились системные и местные осложнения и стойкая полиорганная недостаточность.

Таким образом, эффективность комплексного лечения тяжелого ОПБЭ с выполнением ранней (не позднее 72 ч. от начала заболевания) ЛХЭ с дренированием холедоха по Холстеду составила 96,3% (26/27).

В группу сравнения № 2 включили 17 пациентов, которым выполнили ЛХЭ с дренированием холедоха по Холстеду на 10–15-е (в среднем – 12,0 (11,0–14,0)) сутки заболевания после купирования острого воспалительного процесса и нормализации их функционального состояния в качестве окончательного лечения ОПБЭ (отсроченная ЛХЭ) (по данным гистологического исследования во всех случаях отмечены признаки хронического холецистита); в основную группу № 2 – 27 пациентов, которым



выполнили ЛХЭ с дренированием холедоха по Холстеду не позднее 72 ч. от начала заболевания (ранняя ЛХЭ) (по данным гистологического исследования в 17 случаях отмечены признаки деструктивного холецистита).

Доклиническая характеристика сравниваемых групп, включенных в анализ № 2, и операционные характеристики в сравниваемых группах представлены в табл. 4.

Данные табл. 4 свидетельствуют о том, что сравниваемые группы существенно различались по возрастному составу ($p=0,006$) и характеру сопутствующей патологии ($p<0,001$). При среднем возрасте в группах 69,7 (56,4–83,2) vs 56,5 (45,0–64,4) года ($p=0,003$) удельный вес лиц пожилого и старческого возраста в группе сравнения № 2 составил более 70%. Кроме того, пациенты группы сравнения № 2 характеризовались более выраженной сопутствующей патологией. Так, практически у половины из них в анамнезе отмечена ИБС, проявлявшаяся стенокардией, постинфарктным кардиосклерозом и нарушением ритма, в то время как в основной группе № 2 пациентов с подобным анамнезом не было.

Таблица 4

Доклиническая характеристика сравниваемых групп и операционные характеристики в сравниваемых группах (n, %; Me (25–75%))

Table 4

Preclinical characteristics of the compared groups and operative characteristics in the compared groups (n, %; Me (25–75%))

Показатель	Группа сравнения № 2 (n=17)	Основная группа № 2 (n=27)	Уровень значимости (p)	Итого
Доклиническая характеристика				
Пол:				
– мужчины	13 (66,7)	18 (76,5)	$p=0,786$	31 (70,4)
– женщины	4 (33,3)	9 (23,5)		13 (29,6)
Возраст, лет:				
– 18–44 – молодой	1 (5,9)	7 (25,9)	$p=0,006$	8 (18,2)
– 45–59 – средний	4 (23,5)	12 (44,5)		16 (36,4)
– 60–74 – пожилой	4 (23,5)	7 (25,91)		11 (25)
– 75 и старше – старческий	8 (47,1)	1 (3,7)		9 (20,4)
Средний возраст, лет	69,7 (56,4–83,2)	56,5 (45,0–64,4)	$p=0,003$	58,8 (48,3–69,9)
Сопутствующая патология:				
– не выявлено	1 (5,8)	5 (18,5)	$p<0,001$	6 (13,6)
– 1 заболевание	–	6 (22,2)		6 (13,6)
– 2 и более заболевания	8 (47,1)	16 (59,3)		24 (54,6)
– ИБС+	8 (47,1)	–		8 (18,2)
Операционные характеристики				
Продолжительность операции, мин.	80,0 (75,0–105,0)	85,0 (60,0–115,0)	$p=0,489$	82,5 (67,5–112,5)
Послеоперационные осложнения	1 (5,9)	3 (11,1)	$p=0,591$	4 (9,1)
Нуждаемость в послеоперационной ЭРХПГ/ЭПСТ	3 (17,6)	2 (7,4)	$p=0,357$	5 (11,4)
Койко-день в ОАР	5,0 (3,0–7,0)	3,0 (2,0–3,0)	$p=0,003$	3,0 (2,0–5,0)
Общий койко-день	20,0 (19,0–21,0)	12,0 (10,0–13,0)	$p<0,001$	15,5 (11,0–19,0)

Следовательно, возраст и характер сопутствующей патологии являются факторами, которые необходимо критически оценивать при определении показаний к ранней ЛХЭ с дренированием холедоха по Холстеду при ОПБЭ.

Интраоперационных осложнений и конверсии в открытую ХЭ в сравниваемых группах не было. По продолжительности операции (80,0 (75,0–105,0) vs 85,0 (60,0–115,0) мин. ($p=0,489$)) сравниваемые группы значимо не различались. В послеоперационном периоде на 3-и сутки в 1 наблюдении группы сравнения № 2 и на 3–4-е сутки в 3 наблюдениях основной группы № 2 определяли показания к релапароскопии, редренированию холедоха вследствие миграции дренажа из протока, на 4–6-е сутки в 3 случаях группы сравнения № 2 и на 7–8-е сутки в 2 случаях основной группы № 2 – к выполнению ЭПСТ и литоэкстракции для купирования резидуального холедохолитиаза, при этом по частоте послеоперационных осложнений ($p=0,591$) и нуждаемости в послеоперационной ЭРХПГ/ЭПСТ ($p=0,357$) сравниваемые группы значимо не различались.

Выполнение ранней ЛХЭ с дренированием холедоха по Холстеду способствовало значимому сокращению койко-дня в ОАР ($p=0,003$) и общего (с учетом повторной госпитализации для удаления дренажа) койко-дня ($p<0,001$) без увеличения сложности операции и послеоперационного ведения пациентов.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно преобладающему мнению, утвердившемуся в современной литературе, посвященной оперативному лечению ОПБЭ, выполнение ЛХЭ предотвращает рецидивирование ОП, но не влияет на развитие текущего приступа [13, 14, 23, 24]. Кроме того, рекомендации и практика откладывания ЛХЭ при тяжелом ОПБЭ на определенный срок обосновываются рядом причин: во-первых, опасением усугубить течение ОП операционной травмой, во-вторых, необходимостью восстановления организма после приступа ОП (купирование ССВО и органных дисфункций) и, в-третьих, предположением о технических трудностях при визуализации и выделении элементов треугольника Кало в силу воспалительной инфильтрации гепатодуоденальной связки и, соответственно, высокой вероятности интраоперационных осложнений и конверсии в открытую ХЭ [1–4, 6–8, 11–15, 23, 24]. Кроме того, в случаях, осложненных острыми жидкостными скоплениями, ранняя ХЭ повышает риск их инфицирования и, следовательно, повторных общей анестезии и оперативного вмешательства [10, 12].

В настоящее время на основании результатов ряда исследований оспорено предположение о технических трудностях при выполнении ЛХЭ в ранние сроки ОПБЭ. Клинически установлено, что в первые 72 ч. от начала заболевания инфильтративные изменения гепатодуоденальной связки облегчают выделение элементов треугольника Кало. Напротив, формирующиеся в дальнейшем плотные фиброзные спайки изменяют анатомию данного топографического образования и затрудняют выделение его элементов, что повышает вероятность интраоперационных осложнений и конверсии в открытую ХЭ при выполнении отсроченных вмешательств [6, 7, 14].

Полученные нами результаты согласуются с опубликованными относительно ограниченных возможностей консервативного ведения пациентов с тяжелым ОПБЭ, что предопределяет вероятность применения инвазивных методов в лечении данной патологии [11, 16, 24–27]. Так, в совокупной выборке нашего исследования начальное лечение в объеме многокомпонентной интенсивной терапии проводили



39 (59,1%) пациентам, при этом в 20 (51,3%) случаях развились осложнения, потребовавшие применения инвазивных вмешательств, в 2 (5,1%) – летальный исход. Таким образом, эффективность многокомпонентной интенсивной терапии при тяжелом ОПБЭ составила 43,6%.

Кроме того, ожидание отсроченной ХЭ после приступа ОПБЭ сопряжено с риском повторных госпитализаций по поводу рецидива заболевания в 5–75% случаев [6, 7, 11, 23]. Частота рецидивов при консервативном лечении тяжелого ОПБЭ в нашем исследовании составила 55%.

Между тем ряд факторов позволяют патогенетически обосновать целесообразность выполнения ЛХЭ в ранние сроки ОПБЭ. Во-первых, доказанное экспериментально [28, 29] и клинически [30, 31] возможное многократное прохождение мелких конкрементов из желчного пузыря через БДС усугубляет тяжесть текущего приступа. Во-вторых, вероятность сопутствующего обострения хронического калькулезного холецистита, достигающая, по данным ряда авторов, 49–55% [25, 27, 32], служит еще одним веским аргументом в пользу ранней ХЭ при ОПБЭ, а операцией выбора в подобных случаях является ЛХЭ с обязательным дренированием холедоха по Холстеду [16, 32]. В нашем исследовании деструктивный холецистит осложнял течение ОПБЭ в 26 (39,4%) случаях. В-третьих, период времени, когда декомпрессия протоковой системы может предотвратить прогрессирование ОП, не превышает 48 ч. от начала заболевания [30]. В-четвертых, практически 80% пациентов (по нашим данным – 89,4%) госпитализируются в первые двое суток от начала заболевания [32, 33], что является одной из доклинических особенностей ОПБЭ и обеспечивает возможность своевременного проведения адекватного, в том числе радикального, оперативного лечения в период управляемости патологическим процессом [16, 18]. И наконец, многочисленными исследованиями доказаны безопасность и эффективность ранней (в первые 48–72 ч. после поступления) ЛХЭ при легком ОПБЭ независимо от купирования боли и нормализации лабораторных показателей [4–6, 8, 9].

Продолжающаяся панкреатобилиарная гипертензия является основным фактором прогрессирования ОПБЭ. Ранняя декомпрессия протоковой системы обеспечивает «обрыв» патогенеза ОП и предотвращает развитие тяжелых форм заболевания [16, 30].

Полученные нами результаты позволяют подтвердить данный тезис. Так, включение в комплексное лечение ОПБЭ ранней (не позднее 72 ч. от начала заболевания) ЛХЭ с дренированием холедоха по Холстеду способствовало более благоприятному течению заболевания за счет существенного уменьшения частоты развития системных и местных осложнений (и их сочетаний) ($p=0,006$), стойкой органной/полиорганной недостаточности ($p=0,042$) и нуждаемости в инвазивных пособиях ($p=0,008$), что привело к значимому сокращению койко-дня в ОАР ($p=0,038$), общего койко-дня среди выписанных пациентов ($p=0,040$), уровня летальности ($p=0,003$) и частоты развития рецидивов ОПБЭ ($p<0,001$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность комплексного лечения ОПБЭ с выполнением ранней (не позднее 72 ч. от начала заболевания) ЛХЭ с дренированием холедоха по Холстеду (26/27, 96,3%) значимо ($p=0,046$) превосходит аналогичный показатель при консервативном ведении этой категории пациентов (17/39, 43,6%), что обосновывает клиническую целесообразность активной хирургической тактики в лечении тяжелого ОПБЭ.

Ранняя (не позднее 72 ч. от начала заболевания) ЛХЭ с дренированием холедоха по Холстеду направлена на своевременное и адекватное купирование панкреато-билиарной гипертензии, профилактику многократного прохождения мелких конкрементов из желчного пузыря через БДС, что может усугублять тяжесть текущего приступа, и устранение источника возможного инфицирования панкреонекроза, что обосновывает ее применение в качестве метода выбора радикального лечения тяжелого ОПБЭ.

Выполнение ЛХЭ с дренированием холедоха по Холстеду в ранние сроки ОПБЭ (не позднее 72 ч. от начала заболевания) не приводит к увеличению сложности операции и послеоперационного ведения пациентов, что свидетельствует о ее безопасности.

ЛХЭ с дренированием холедоха по Холстеду является запланированным этапом комплексного лечения ОПБЭ. Клиническое решение о выполнении операции принимается при строгом соблюдении показаний и противопоказаний, а сроки вмешательства определяются его безопасностью и эффективностью.

Ранняя (не позднее 72 ч. от начала заболевания) ЛХЭ с дренированием холедоха по Холстеду выполняется при переносимости вмешательства (стабилизация или улучшение клинического состояния пациента без нарастания признаков ССВО и органной недостаточности) после 12–24-часового периода стационарного наблюдения с целью предоперационной подготовки и для динамической клинико-лабораторной и инструментальной (УЗИ/КТ с контрастным усилением) оценки состояния пациента в случаях исключения признаков прогрессирования заболевания. Противопоказания определяются при выявлении острых жидкостных скоплений и в случаях ранее перенесенных операций на органах верхнего этажа брюшной полости и послеоперационных вентральных грыж.

ЛХЭ с дренированием холедоха по Холстеду должна выполняться независимо от тяжести ОПБЭ в период текущей госпитализации всем пациентам, как только их состояние позволит перенести вмешательство.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13:1–15. doi: 10.1016/j.pan.2013.07.063
2. American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee, Crockett S.D., Wani S., Gardner T.B. American Gastroenterological Association Institute Guideline on initial management of acute pancreatitis. *Gastroenterol*. 2018;154:1096–101. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.032
3. Leppäniemi A., Tolonen M., Tarasconi A. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J. Emerg. Surg.* 2019;14:27. doi: 10.1186/s13017-019-0247-0
4. Falor A.E., de Virgilio C., Stabile B.E. Early laparoscopic cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis: time for a paradigm shift. *Arch. Surg.* 2012;147(11):1031–5. doi: 10.1001/archsurg.2012.1473
5. Mueck K.M., Wei S., Pedroza C. Gallstone Pancreatitis: Admission versus Normal Cholecystectomy – a Randomized Trial (Gallstone PANC Trial). *Arch. Surg.* 2019;270(3):519–527. doi: 10.1097/SLA.0000000000003424
6. Jee S.L., Jarmin R., Lim K.F. Outcomes of early versus delayed cholecystectomy in patients with mild to moderate acute biliary pancreatitis: A randomized prospective study. *Asian J. Surg.* 2018;41(1):47–54. doi: 10.1016/j.asjsur.2016.07.010
7. Zhong F-p., Wang K., Tan X.-q. The optimal timing of laparoscopic cholecystectomy in patients with mild gallstone pancreatitis. *Medicine*. 2019;98:40(e17429). doi: 10.1097/MD.00000000000017429
8. Riquelme F., Marinkovic B., Salazar M. Early laparoscopic cholecystectomy reduces hospital stay in mild gallstone pancreatitis. A randomized controlled trial. *HPB (Oxford)*. 2020;22(1):26–33. doi: 10.1016/j.hpb.2019.05.013
9. Giuffrida P., Biagiola D., Cristiano A. Laparoscopic cholecystectomy in acute mild gallstone pancreatitis: how early is safe? *Updates Surg.* 2020;72(1):129–135. doi: 10.1007/s13304-020-00714-9
10. Nealon W.H., Bawduaniak J., Walsler E.M. Appropriate Timing of Cholecystectomy in Patients Who Present With Moderate to Severe Gallstone-Associated Acute Pancreatitis With Peripancreatic Fluid Collections. *Ann. Surg.* 2004;239(6):741–751. doi: 10.1097/01.sla.0000128688.97556.94



11. Dedemadi G., Nikolopoulos M., Kalaitzopoulos I. Management of patients after recovering from acute severe biliary pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2016;22(34):7708–7717. doi: 10.3748/wjg.v22.i34.7708
12. Kwong W.T.-Y., Vege S.S. Unrecognized necrosis at same admission cholecystectomy for pancreatitis increases organ failure and infected necrosis. *Pancreatology.* 2017;17(1):41–44. doi: 10.1016/j.pan.2016.10.009
13. Hughes D.L., Morris-Stiff G. Determining the optimal time interval for cholecystectomy in moderate to severe gallstone pancreatitis: A systematic review of published evidence. *Int. J. Surg.* 2020;84:171–179. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.11.016
14. Ackermann T.G., Cashin P.A., Alwan M. The Role of Laparoscopic Cholecystectomy After Severe and/or Necrotic Pancreatitis in the Setting of Modern Minimally Invasive Management of Pancreatic Necrosis. *Pancreas.* 2020;49(7):935–940. doi: 10.1097/MPA.0000000000001601
15. Liu J.K., Braschi C., de Virgilio C.M. Early Cholecystectomy in Gallstone Pancreatitis Patients With and Without End Organ Dysfunction: A NQSP Analysis. *Am. Surg.* 2022;88(10):2579–2583. doi: 10.1177/00031348221109488
16. Faur M., Fleaca S.R., Gherman C.D. Optimal Timing and Outcomes of Minimally Invasive Approach in Acute Biliary Pancreatitis. *Med. Sci. Monit.* 2022;28:e937016-1-e937016-10. doi: 10.12659/MSM.937016
17. *Diagnosis and treatment of patients (adult population) with acute pancreatitis in the provision of medical care in inpatient settings (clinical protocol, approved by Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus from 01.06.2017 № 46) [electronic resource].* Available at: http://minzdrav.gov.by/dad/vfiles/001077_605253_46ost_h.pdf. (accessed 16.08.2023).
18. Bagnenko S.F., Kuryigin A.A., Sinchenko G.I. *Surgical Pancreatology: Monograph.* Sankt-Peterburg: "Rech"; 2009. (in Russian)
19. Savelev V.S., Filimonov M.I., Burnevich S.Z. *Acute Pancreatitis. Clinical Surgery: National Guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media. 2009;1:196–228. (in Russian)
20. Dutch Acute Pancreatitis Study Group, van Santvoort H.C., Besselink M.G., de Vries A.C. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography in predicted severe acute biliary pancreatitis: a prospective multicenter study. *Ann. Surg.* 2009;250(1):68–75. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181a77bb4
21. Acute Pancreatitis Classification Working Group, Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62:102–111. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779
22. Chalenko V.V. Classification of acute disorders of organ and system functions in multi-organ failure syndrome. *Anesthesiology and Reanimatology.* 1998;2:25–30. (in Russian)
23. Dutch Pancreatitis Study Group, da Costa D.W., Bouwense S.A., Schepers N.J. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(10000):1261–1268. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00274-3
24. Kao L.S., McCauley J.S. Evidence-Based Management of Gallstone Pancreatitis. *Adv. Surg.* 2020;54:173–189. doi: 10.1016/j.yasu.2020.04.005
25. Nazarenko P.M., Nazarenko D.P., Kanischev Yu. Surgical tactics in acute biliary pancreatitis. *Annals of Surgical Hepatology.* 2011;16(4):71–76. (in Russian)
26. Eldarova Z.E., Kaprin I.A., Mylnikov A.G. Issues of surgical treatment of acute biliary pancreatitis. *RMZh.* 2022;7:32–35. (in Russian)
27. Belik B.M., Abduragimov Z.A., Usatkina A.A. Differential approach to the treatment of acute biliary pancreatitis using minimally invasive surgical interventions. *December readings on emergency surgery.* Vol. 11: Collection of scientific papers edited by S.I. Tretiak, I.M. Ladutko. Minsk: BelMAPO; 2022:20–24. (in Russian)
28. Kaiser A.M., Saluja A.K., Steer M.L. Repetitive short-term obstructions of the common bile-pancreatic duct induce severe acute pancreatitis in the opossum. *Dig. Dis. Sci.* 1999;44(8):1653–1661. doi: 10.1023/a:1026687632370
29. Lerch M.M., Aghdassi A.A. *Gallstone-related pathogenesis of acute pancreatitis.* *Pancreapedia* [Internet]. 2016. Available at: [http:// dx.doi.org/10.3998/panc.2016.24](http://dx.doi.org/10.3998/panc.2016.24)
30. Acosta J.M., Katkhouda N., Debian K.A. Early Ductal Decompression Versus Conservative Management for Gallstone Pancreatitis With Ampullary Obstruction: A Prospective Randomized Clinical Trial. *Ann. Surg.* 2006;243(1):33–40. doi: 10.1097/01.sla.0000194086.22580.92
31. Fratantonio M.E., Giuffrida P., Di Menno J. Prevalence of Persistent Common Bile Duct Stones in Acute Biliary Pancreatitis Remains Stable Within the First Week of Symptoms. *J. Gastrointest. Surg.* 2021;25(12):3178–3187. doi: 10.1007/s11605-021-05068-0
32. Paskar S.V. Pathogenetic approaches in the treatment of biliary pancreatitis. *Vestn. Ros. Voenn.-med. acad.* 2010;3(31):78–83. (in Russian)
33. Lévy P., Boruchowicz A., Hastier P. Diagnostic criteria in predicting a biliary origin of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasound: multicentre prospective evaluation of 213 patients. *Pancreatology.* 2005;5(4-5):450–6. doi: 10.1159/000086547



Нурмурзаев З.Н., Жураев К.Д., Хамидов О.А., Мансуров Д.Ш.✉

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Роль диапевтических методов и рентгенохирургии в лечении осложненных форм желчнокаменной болезни

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Нурмурзаев З.Н. – концепция, редактирование статьи; Жураев К.Д. – сбор и анализ источников литературы, написание текста; Хамидов О.А. – сбор и анализ источников литературы, написание текста, редактирование статьи; Мансуров Д.Ш. – написание текста, редактирование статьи.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Подана: 27.05.2023

Принята: 11.12.2023

Контакты: jalolmedic511@gmail.com

Резюме

Введение. Лечение осложнений желчнокаменной болезни представляет собой актуальную проблему современной билиарной хирургии вследствие широкого распространения патологии и возможных тяжелых исходов для пациентов.

Цель. Анализ возможностей применения эндоскопических транскутанных диапевтических и рентгенохирургических методов в лечении данной патологии в современных условиях.

Материалы и методы. Для достижения указанной цели был проведен анализ научных публикаций в рецензируемых профильных медицинских изданиях по применению малоинвазивных методов лечения под ультразвуковым и рентгенологическим контролем, а также интраоперационных эндоскопических методик при осложненном течении холедохолитиаза. Поиск проводился в базах данных inLibrary, Scopus, PubMed и Google Scholar, отбирались аналитические, ретроспективные, проспективные исследования, работы смешанного дизайна, систематические обзоры и национальные исследования за 2018–2023 гг.

Результаты. Рассмотрены преимущества, возможные сложности и меры их преодоления при применении мини-инвазивных чрескожных и эндоскопических методов в лечении осложнений билиарного литиаза. Проанализированы возможные хирургические тактики при лечении осложнений желчнокаменной болезни, слабые и сильные стороны такого выбора, основные рекомендации по оптимизации лечения. Сделаны выводы о высокой эффективности сочетанной ультразвуковой, рентгеновской и эндоскопической визуализации. Предложены меры по обеспечению безопасного широкого применения диапевтических методов в специализированных медицинских центрах.

Заключение. Рациональное применение спектра рассмотренных методик позволит существенно улучшить результаты лечения пациентов, снизить летальность, уменьшить время стационарного лечения и реабилитации этих пациентов, а также снизить суммарные расходы на лечение.

Ключевые слова: осложненный холелитиаз, перкутанные вмешательства, холангиография, интервенционная ультрасонография



Zafar N. Nurmurzaev, Kamoliddin D. Juraev, Obid A. Khamidov,
Djalolidin Sh. Mansurov✉
Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

The Role of Diapеutical Methods and X-Ray Surgery in the Treatment of Complicated Forms of Cholelithiasis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Zafar N. Nurmurzaev – concept, editing the article; Kamoliddin D. Juraev – collection and analysis of literature sources, writing the text; Obid A. Khamidov – collection and analysis of literature sources, writing the text, editing the article; Djalolidin Sh. Mansurov – writing the text, editing the article.

Funding: the study was conducted without sponsorship.

Submitted: 27.05.2023

Accepted: 11.12.2023

Contacts: jalolmedic511@gmail.com

Abstract

Introduction. The treatment of complications of cholelithiasis is a pressing issue in modern biliary surgery due to the wide spread of the pathology and possible severe outcomes for patients.

Purpose. Analysis of the possibilities of using endoscopic transcuteaneous diapеutical and X-ray surgical methods in the treatment of this pathology in modern conditions.

Materials and methods. To achieve the stated purpose, an analysis of scientific publications in peer-reviewed specialized medical journals on the application of minimally invasive treatment methods under ultrasound and radiographic guidance, as well as intraoperative endoscopic techniques in complicated choledocholithiasis, was conducted. The search was conducted in the inLibrary, Scopus, PubMed, and Google Scholar databases, and analytical, retrospective, prospective studies, mixed-design studies, systematic reviews, and national studies from 2018–2023 were selected.

Results. The advantages, potential challenges, and measures to overcome them in the application of minimally invasive percutaneous and endoscopic methods for treating complications of biliary lithiasis were examined. Possible surgical tactics in the treatment of complications of gallstone disease, their strengths and weaknesses, and key recommendations for treatment optimization were analyzed. Conclusions were drawn regarding the high effectiveness of combined ultrasound, radiographic, and endoscopic visualization. Measures were proposed to ensure the safe and wide application of diathermic methods in specialized medical centers.

Conclusion. It is concluded that the rational application of the spectrum of the discussed techniques will significantly improve treatment outcomes, reduce mortality, decrease the duration of hospitalization and rehabilitation of these patients, as well as reduce the overall treatment costs.

Keywords: complicated cholelithiasis, percutaneous interventions, cholangiography, interventional ultrasonography

■ ВВЕДЕНИЕ

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одним из наиболее распространенных заболеваний органов брюшной полости и примерно в 20% случаев протекает с различными осложнениями (острый холецистит, гнойный холангит, механическая желтуха, билиарный панкреатит и др.), а летальность среди госпитализированных пациентов с осложненными формами заболевания достигает 10–30% [1, 2]. Поэтому актуальной проблемой остаются своевременная диагностика и лечение комплекса осложнений ЖКБ.

Современное развитие технологий диагностики и лечения значительно расширило возможности оказания специализированной помощи таким пациентам и позволяет использовать активную хирургическую тактику в большинстве случаев [3]. Метод лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) на сегодня фактически стал золотым стандартом лечения ЖКБ, хотя возможности его применения зависят от клинической ситуации у конкретного пациента. Так, Saydullaev et al. (2021) сообщают, что при хирургическом лечении 138 пациентов с острым холециститом (ОХ) в 27,5% случаев была применена ЛХЭ, а согласно обобщению 20-летнего опыта хирургического лечения 10282 пациентов ОХ в Наманганском филиале Республиканского Национального центра экстренной медицинской помощи ЛХЭ были подвергнуты 65,8% пациентов [1]. По сводным данным хирургических отделений ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В. Вахидова», г. Ташкент (РСНПМЦХ), и Самаркандского государственного медицинского института (СамМИ), общее количество операций по поводу ЖКБ за период 2000–2017 гг. составило 14389, из них ЛХЭ выполнена у 62,2% пациентов, холецистэктомия из мини-доступа (МХЭ) составила 21,0%, а традиционная открытая холецистэктомия (ОХЭ) – 16,8% случаев [4].

Однако даже при общей удовлетворенности возможностями ЛХЭ в лечении ЖКБ и удачном выполнении вмешательства до 35–50% случаев у пациентов сохраняются или усиливаются предшествующие жалобы, существенно снижающие качество их жизни и увеличивающие расходы на дальнейшее лечение и реабилитацию [2, 5, 6]. В то же время частота осложнений после ЛХЭ составляет 1,0–1,5%, хотя и имеет тенденцию к снижению по мере накопления практического опыта хирургическими центрами [3].

В таких условиях возрастает роль современных методов визуализации билиарного тракта и рентгенохирургии. Необходимость в применении диапневтических и эндоскопических трансдуоденальных вмешательств отмечена у 24–82% пациентов в зависимости от степени тяжести механической желтухи. При этом достигнуто уменьшение гнойно-септических и холемических осложнений с 24,5 до 12,1% и снижение летальности с 8,2 до 2,4% [7]. Z.Y. Saydullaev et al. (2021) сообщают, что при хирургическом лечении 138 пациентов с ОХ транскутанная пункция желчного пузыря с эвакуацией 30–50 мл желчи потребовалась в 31,6% случаев, 27,5% пациентов в последующем были подвергнуты ЛХЭ. Эта методика была надежной, безопасной и экономически эффективной процедурой, обеспечивающей снижение рисков при лечении ОХ [1]. Эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ) с последующей эндоскопической папиллосфинктеротомией (ЭСПСТ) сегодня можно считать золотым стандартом при лечении камней общих желчных протоков [2, 3, 7, 8].



Сроки ЭРХПГ и ЭСПСТ имеют решающее значение в лечении таких пациентов. Ранняя декомпрессия билиарного тракта сокращает частоту осложнений и уменьшает показатель летальности у пациентов с высокой степенью риска различного генеза [2, 8]. При изучении результатов лечения 703 пациентов с механической желтухой, проходивших лечение в Навоийском филиале Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (РНЦЭМП) с 2010 по 2020 г., у 692 (98,4%) пациентов проведена ЭРХПГ и у 609 (88%) – ЭСПСТ. Эффективность ЭРХПГ отмечена в 92,5% случаев, а ЭСПСТ – в 84,8% [9]. По результатам исследований, проведенных в 2018–2020 гг. в отделениях экстренной хирургии Бухарского филиала РНЦЭМП (66 пациентов с диагнозом механической желтухи на фоне ЖКБ и цирроза печени), установлено, что ЭРХПГ является первостепенным методом лечения этого осложнения [10]. Малоинвазивные транскутанные процедуры и ЭРПКСГ в сочетании с ЭСПСТ одновременно снижают проявления как желтухи, так и хронических диффузных заболеваний печени.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

С учетом распространенности осложненных форм ЖКБ и актуальности проблемы повышения качества лечения этой группы пациентов провести анализ возможностей применения эндоскопических транскутанных диапевтических и рентгенохирургических методов в лечении данной патологии в современных условиях.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для определения роли малоинвазивных диапевтических и рентгенохирургических методов в лечении осложненного течения желчнокаменной болезни на современном этапе был проведен обзор литературы по данной тематике. Для анализа были отобраны научные публикации в рецензированных профильных изданиях на узбекском, русском и английском языке с 2018 по 2023 г. Были рассмотрены все аналитические, ретроспективные и проспективные исследования, а также работы смешанного дизайна. Для оценки текущего состояния проблемы в анализ включены систематические обзоры и национальные исследования за указанный период. В обзор включались статьи, содержащие аналитические и статистические данные по вопросам применения диапевтических методов и рентгенохирургии. Обзорные статьи принимались во внимание, если включенные в них оригинальные статьи были в рамках данной тематики. Если исследование имело как опубликованные, так и неопубликованные копии с одинаковыми данными, неопубликованные копии исключались. Кроме того, исследования, опубликованные в нескольких журналах, считались дубликатами, и были отобраны только работы с большей датой публикации. В целом для включения в обзор сначала выбраны исследования, в которых сообщалось о результатах применения диапевтических методов. Затем отбирались работы с количественными исследованиями, в которых представлены сравнительные данные по тематике анализа. Поиск научных публикаций проводился на ресурсах inLibrary, Scopus, PubMed и Google Scholar. Поиск в базах данных проводился с использованием ключевых слов и терминов: biliary diseases, treatment; choledocholithiasis, treatment; acute cholecystitis, treatment; biliary tract, lithiasis; complicated cholelithiasis; cholangiography, endoscopic retrograde; cholangiopancreatography; bile duct exploration; interventional endoscopic ultrasonography; percutaneous cholecystostomy; minimally invasive interventions;

ultrasonographically guided interventions; percutaneous management of cholelithiasis. В результате в обзор включены 36 научных публикаций по теме исследования. Для быстрой оценки охвата обзора по годам исследования, тематике и количеству пациентов данные о всех публикациях были сведены в таблице.

Обобщенные данные публикаций в обзоре
Summarized data from publications in the review

Исследование	Год	Тематика исследования*	Количество участников
1	Boregowda et al. [11]	ЧДЖП, ЭДЖП	1136
2	Bradley et al. [12]	ЭРХПГ, ЛХЭ	2697
3	Brunt [13]	ЭРХПГ	Обзорная статья
4	Cappelli et al. [14]	ЧДЖП	91
5	Corral et al. [15]	ЧДЖП, ЭДЖП, ЭРХПГ	Обзорная статья
6	Fujita et al. [16]	ЭРХПГ	3739
7	Fusaroli & Lisotti [17]	ЭРХПГ, ЭУЗИ	Обзорная статья
8	Georgiou et al. [18]	ЭРХПГ	Обзорная статья
9	Hemerly et al. [19]	ЭРХПГ, ЭУЗИ	1155
10	Lee et al. [20]	ЭРХПГ	1191
11	Lopez-Lopez et al. [21]	ЛХЭ, ЭРХПГ	3950
12	Luk et al. [22]	ЧДЖП, ЭДЖП	495
13	Palermo et al. [23]	ЛХЭ, холангиоскопия	252
14	Pavlidis & Pavlidis [24]	ЭРХПГ	Обзорная статья
15	Pereira et al. [25]	ROCUS	Консенсус ESTES
16	Ricci et al. [26]	ЛХЭ, ЭРХПГ	2489
17	Roy et al. [27]	ЧДЖП	692
18	Salameh & DiMaio [28]	ЭРХПГ, ЭУЗИ	125
19	Saydullaev et al. [1]	ЛХЭ, ЧДЖП	138
20	Stirrat et al. [29]	ЧДЖП	75
21	Teoh et al. [30]	ЧДЖП, ЭДЖП	80
22	Torres et al. [31]	ЭРХПГ, ЭУЗИ	71
23	Wehrle et al. [32]	УЗИ, ROCUS	147
24	Younis et al. [33]	ЭРХПГ, ЛХЭ, ОХЭ	102
25	Zhang & Ling [34]	ЛХЭ, холангиоскопия, ЭРХПГ	Обзорная статья
26	Zhu et al. [35]	ЛХЭ, ЭРХПГ	3145
27	Zou et al. [36]	ЭРХПГ, ЛХЭ	80
28	Алижанов и соавт. [3]	ЛХЭ, ЭРХПГ, ОХЭ	10282
29	Ахмедов и соавт. [2]	ЛХЭ, ЭРХПГ	Обзорная статья
30	Курбаниязов и соавт. [6]	ЛХЭ, ТХЭ	8944
31	Курбаниязов и Аскарлов [4]	ЭРХПГ	72
32	Курбонов и соавт. [5]	ЭРХПГ, ЧДЖП, ЭДЖП	Обзорная статья
33	Маликов и соавт. [9]	ЭРХПГ, холангиоскопия	703
34	Тешаев и соавт. [8]	ЭРХПГ, ЛХЭ, ТХЭ	124
35	Ураков и соавт. [10]	УЗИ, ЖКБ	66
36	Шоназаров и соавт. [7]	ЧДЖП, ЭДЖП, ЭРХПГ	144

Примечания: * все использованные сокращения приведены в тексте с расшифровкой; таблица составлена автором.



Критериями дополнительного отбора были фильтры: год проведения исследования, тип публикации, тип содержания, язык. Для наиболее релевантных исследований были просмотрены списки ссылок на исследования, отвечающие критериям включения. С помощью менеджера ссылок Zotero версии 6.0.20 проведена проверка на исключение дубликатов и нерелевантных исследований, уточнены статьи по их названию, авторам и аннотации.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) с момента внедрения эндоскопической сфинктеротомии в 1974 г. модифицировалась из диагностической в лечебную процедуру и на сегодня является первой линией лечения холедохолитиаза [13, 20]. Этот важный раздел эндоскопической хирургии необходим хирургам для безопасного выполнения холецистэктомии, интраоперационной диагностики и лечения камней в желчных протоках [13, 33]. В недавнем крупном обсервационном исследовании с минимизированным риском предвзятости отбора для оценки эффективности интраоперационной ЭРХПГ доказано, что процедура снижает риски послеоперационного панкреатита и выявления резидуальных камней общего желчного протока [18]. В краткосрочной перспективе ЭРХПГ увеличивает стоимость операции, однако это компенсируется снижением затрат в последующем. Эти результаты были получены из больших неизбирательных популяций, что обеспечивает высокую внешнюю достоверность, но необходимы дальнейшие исследования с четко определенными критериями результатов и достаточной статистической мощностью.

С течением времени количество чисто диагностических ЭРХПГ снижается, а количество лечебных интервенционных случаев с высоким риском и сложностью нарастает [18, 20, 33]. В связи со своим инвазивным характером ЭРХПГ сопровождается неизбежными осложнениями, которые варьируются от тривиальных инцидентов до серьезных, угрожающих жизни ситуаций, требующих дополнительных вмешательств и расхода лекарственных средств, вызывают удлинение сроков стационарного лечения. Возможные осложнения ЭРХПГ уже достаточно хорошо изучены, и частота их выявления колеблется в различных исследованиях от 5 до 10% для панкреатита, 1–4% для кровотечения, 1–5% для холангита и около 1–2% для перфорации. Величина же факторов риска варьирует в широких пределах, и в целом их взаимосвязанность не определена [20, 33].

Для выяснения корреляции возможных осложнений ЭРХПГ с объемом исследований и опытом специалистов проведен анализ применения данной методики у 1191 пациента в 6 различных лечебных учреждениях [20]. Общий показатель успешности восстановления билиарного оттока составил 96,6%, а осложнения после ЭРХПГ выявлены в 20,5%, включая панкреатит (9,0%), кровотечение (11,8%), перфорацию (0,4%), холангит (1,2%) и другие виды (0,9%). Выявлено увеличение постпроцедурного панкреатита, тогда ЭРХПГ выполняли менее опытные эндоскописты, а кровотечение чаще встречалось в центрах с большим объемом операций и у менее опытных специалистов. Для снижения количества осложнений ЭРХПГ необходимы качественные программы обучения с достаточным количеством практики, а подходы к выбору метода лечения должны соответствовать опыту эндоскопистов.

Многоцентровое проспективное когортное исследование осложнений ЭРХПГ в Японии [16] включало обобщенные данные 36 лечебных учреждений за 2017–2018 гг. Общая частота зарегистрированных осложнений составила 10,1%, а летальность – 0,08%. Из всех осложнений кровотечения составили 0,9%, инструментальные повреждения – 0,5%, инфекционные осложнения – 1,0%, сердечные и легочные – 0,4%, иные (болевого синдром, побочные действия лекарств и т. д.) – 0,4%.

M. Younis с соавт. ретроспективно проанализировали данные 102 пациентов с хирургическим лечением холедохолитиаза после повторных попыток ЭРХПГ за 2006–2018 гг. У всех пациентов было как минимум 2 неудачные попытки (в среднем $3,2 \pm 1,7$), и у 23,5% пациентов отмечены осложнения ЭРХПГ, у 37% пациентов были выполнены минимально инвазивные операции – лапароскопическая или робот-ассистированная. Авторы делают вывод, что, несмотря на возможные осложнения, хирургическое лечение после неудачной ЭРХПГ является безопасным и обеспечивает высокоэффективный долгосрочный результат [33].

Возможным вариантом решения является методика с использованием операционного холангиоскопа SpyGlass™ Discover (Boston Scientific) во время ЛХЭ [23]. Сочетание лапароскопии с одномоментной холангиоскопией описано как безопасный и эффективный метод лечения холедохолитиаза. Методика может рассматриваться как альтернативный подход в случае измененной анатомии или когда ЭРХПГ не дала результатов. В результате ее применения ожидается уменьшение осложнений во время операции и, соответственно, снижение общих затрат.

Важным изменением диагностики последних лет стало широкое использование целевого ультразвукового исследования (POCUS – A Point of Care Ultrasound). Ультрасонография, обычно выполняемая и описываемая в отчетах лучевыми диагностами, является обследованием первой линии для визуальной оценки милиарных путей. Однако POCUS в руках лечащего хирурга может предоставить эволюционный инструмент для принятия хирургических решений, ускорить оказание специализированной помощи и снизить стоимость случая лечения [25]. POCUS включен в консенсусное руководство под эгидой Европейского общества травматологии и неотложной хирургии (ESTES), в котором указано, что метод может быть принят в качестве основного дополнения к визуализации при оценке состояния пациента, проводимой хирургом, однако недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать УЗИ с контрастным усилением или доплеровскую ультрасонографию для диагностики острого холецистита [25].

Wehrle C.J. с соавт. приводят убедительные статистические данные, подтверждающие ценность POCUS в условиях отделений неотложной помощи. Они приводят результаты обследования 147 пациентов за последние 2 года, в которых чувствительность и специфичность POCUS составили 40 и 99% соответственно по сравнению с окончательным диагнозом, 33 и 94% – по сравнению с формальным УЗИ. Авторы рекомендуют комплексный подход с использованием клинических данных и лабораторных показателей и последующим подтверждением ультразвуковой визуализацией. Такая стратегия может предотвратить неоправданные задержки в оказании хирургической помощи и уменьшить в результате расходование ресурсов [32].

В последнее время лапароскопическое лечение холецисто- и холедохолитиаза является общепринятым, однако риски и преимущества одноэтапного и двухэтапного подходов к лечению билиарного литиаза противоречивы и продолжают



обсуждаться [12, 21, 36]. Лечение, основанное на одно- или двухэтапной процедуре, включает либо лапароскопическую холецистэктомию (ЛХЭ) с лапароскопической ревизией общего желчного протока (ОЖП) в рамках одной операции либо ЛХЭ с предоперационной, послеоперационной и даже интраоперационной ЭРХПГ. Чрескожный подход является альтернативой, когда ЭРХПГ не удается [24].

Bredley A. с соавт. в результате анализа 2697 случаев в 21 исследовании пришли к выводу, что одновременное использование ЛХЭ и ЭРХПГ («лапаро-эндоскопическое рандеву») имело самый высокий показатель эффективности – 90% и самую низкую вероятность осложнений – 6%. Лапароскопическая ревизия общего желчного протока заняла второе место с показателем эффективности 87% и вероятностью осложнений 10%. Оценка эффективности предоперационной ЭРХПГ составила 84%, а вероятность осложнений – 11%. Оценка эффективности послеоперационной ЭРХПГ – 78% и вероятность осложнений соответственно – 13% [12]. Таким образом, одноэтапный подход к лечению билиарного литиаза превосходит двухэтапный с точки зрения первичного результата и операционного риска. «Лапаро-эндоскопическое рандеву» может предложить незначительные дополнительные преимущества, но пока необходимо проведение дальнейших рандомизированных контролируемых исследований.

Безопасность лапароскопической ревизии желчных протоков подтверждает ретроспективное межинституциональное исследование среди 17 центров с доказанным опытом проведения лапароскопий [21]. Всего было проанализировано 3950 процедур, самым частым показанием была желтуха (58,8%). В 15,2% ревизия была выполнена после неудачной ЭРХПГ, общая частота неудач не превысила 4%. Авторы утверждают, что лапароскопическая ревизия желчных протоков является безопасным и эффективным методом при ее выполнении опытными бригадами.

По данным Fusaroli P. с соавт., ЭРХПГ со сфинктеротомией и удалением камней является методом выбора при холедохолитиазе, достигая успешного результата в 90% случаев, а эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ) обладает наилучшей диагностической точностью, его чувствительность и специфичность достигают 89–94 и 94–95% соответственно. Потенциальными кандидатами на применение метода ЭРХПГ и ЭУЗИ одного сеанса являются пациенты с высоким риском образования камней, пациенты с рецидивом симптоматики после холецистэктомии, беременные женщины и пациенты, не подлежащие хирургическому лечению [17].

Torres R.Y. et al. (2020) в ретроспективном когортном исследовании 109 пациентов сравнили результаты ЭУЗИ с односеансовой ЭРХПГ в сочетании с ЭУЗИ. По их данным, не было существенных различий в частоте неблагоприятных событий в обеих группах (14,7 против 13,5%), а клиническая эффективность составила 88,2 и 94,6% соответственно [31]. Таким образом, комбинированная процедура ЭУЗИ и ЭРХПГ не приводит к увеличению числа неблагоприятных событий и делает возможным комплексное лечение ЖКБ эндоскопическим методом.

В ретроспективном обзоре 1976 процедур 692 пациентам в одном из специализированных центров Великобритании медиана количества эндоскопических процедур на 1 пациента составила 2, а медиана необходимых для завершения комплекса лечения дней – 16 с интерквартильным размахом 8–32 дня. В результате тяжести состояния пациентов установка билиарного стента на первом этапе процедуры ассоциировалась с более коротким временем жизни ($p < 0,001$) [27].

Для выработки индивидуальной хирургической стратегии лечения в системном обзоре Zhang J. с соавт. авторы разделяют лечение на методики извлечения камней и методики внутреннего дренирования. Первые представляют собой минимально инвазивные методы эндоскопической сфинктеротомии, баллонной дилатации дуоденального сосочка и лапароскопической ревизии общего желчного протока. Методики дренирования включают холедоходуоденостомию и холедохоеюностомию. Авторы отмечают, что при операциях внутреннего дренирования рецидивы встречаются значительно реже. Транспапиллярные подходы с помощью ЭРХПГ, трансмуральное дренирование желчных путей и доступы с помощью ЭУЗИ рассматриваются как эффективные альтернативы открытым хирургическим вмешательствам [28]. В отличие от ЭДЖ, трансмуральное дренирование желчных путей представляет собой процедуру, при которой создается отверстие в стенке желчного пузыря или желчных путей для стока желчи во внешнюю среду или другие органы, обеспечивая таким образом более обширный доступ к желчевыводящей системе.

При сравнении 2 подходов – сочетания ЭРХПГ с ЛХЭ и интраоперационной ревизии холедоха с ЛХЭ – не было выявлено существенной разницы в эффективности обоих вмешательств, однако при ЭРХПГ отмечено меньшее количество осложнений и результативной стоимости лечения [36]. Ограниченный размер выборки не позволил сделать окончательный вывод, и авторы рекомендуют придерживаться индивидуальной лечебной тактики, исходя из собственного опыта, технического оснащения больницы и особенностей течения заболевания у пациента.

В систематическом обзоре и метаанализе 20 рандомизированных клинических испытаний, включавших 2489 пациентов, Ricci C. с соавт. рассматривают 4 стратегии лечения билиарного литиаза: предоперационная ЭРХПГ плюс ЛХЭ; ЛХЭ плюс лапароскопическая ревизия; ЛХЭ плюс интраоперационная ЭРХПГ («рандеву-доступ») и, наконец, ЛХЭ плюс послеоперационная ЭРХПГ. По полученным данным, вариант ЛХЭ плюс интраоперационная ЭРХПГ соответствовал самым высоким показателям эффективности (87,2%) и безопасности (69,7%) по сравнению с другими подходами, показатели общей смертности были схожими для всех подходов [26].

Обновление в 2023 г. метаанализа сравнительной эффективности и безопасности 4 хирургических методов включало 25 рандомизированных клинических исследований с участием суммарно 3145 пациентов и подтвердило вывод о том, что ЛХЭ плюс интраоперационная ЭРХПГ сохраняет свои позиции как наиболее вероятный подход для достижения технического успеха и снижения заболеваемости. Авторы не отмечают существенных различий между проанализированными методами лечения в отношении летальности и затраченного операционного времени [35].

Чрескожное дренирование желчных путей (ЧДЖП) для лечения ЖКБ при наличии билиарного стеноза является вариантом для пациентов, у которых эндоскопический подход невозможен. Так, в ретроспективном обзоре Carrelli возможностей транскutánного доступа под контролем УЗИ у 91 пациента, которым не планируется хирургическое лечение, показано, что он является эффективной процедурой с высоким начальным уровнем успеха, однако наличие стеноза у пациентов с хроническими заболеваниями неизбежно снижает отдаленные результаты [14]. ЧДЖП – частая процедура при остром холецистите у пациентов с высоким операционным риском, у которых после устранения симптомов варианты дальнейшего лечения могут рассматриваться в зависимости от общего состояния пациента. В ретроспективном



исследовании лечения 75 пациентов в период с декабря 2000 по сентябрь 2017 г. у большинства пациентов (90,7%) общий статус по классификации Американского общества анестезиологов был 3 или 4. Всего в исследовании было выполнено 96 процедур ЧДЖП, а полное последующее удаление желчных камней было достигнуто у 90,7% пациентов [29]. За период наблюдения $2,8 \pm 3,7$ года зарегистрировано 10,4% осложнений, связанных с ЧДЖП. Авторы убедительно доказывают, что метод является жизнеспособным вариантом лечения у хирургических пациентов высокого риска. Отмечается высокий уровень технического успеха, 77,3% пациентов избежали осложнений после процедуры.

Эндоскопическое дренирование желчного пузыря (ЭДЖП) является альтернативой ЧДЖП при лечении острого холецистита и показывает схожие показатели эффективности и меньшее количество осложнений [15, 22]. При сравнении 3 стратегий лечения по продолжительности стационарного лечения, количеству осложнений и рецидивов – ЭРХПГ, ЧДЖП и ЭДЖП – именно последний метод оказался экономически выгодной стратегией, учитывая среднее пребывание пациента на стационарной койке. Дополнительные затраты на эндоскопические вмешательства были меньше, чем средняя стоимость 1 дня пребывания в больнице [15].

Для пациентов, которые не подлежат хирургическому лечению вследствие тяжести состояния, сопутствующей патологии или иных причин, диапеитическое вмешательство эндоскопическое или чрескожное под контролем УЗИ представляет собой единственную альтернативу. В исследовании W.S. Luk с соавт. 206 пациентов с ЭДЖП и 289 с ЧДЖП не выявлено статистически значимых различий в эффективности между 2 процедурами, но при применении ЭДЖП отмечено меньше осложнений, пациентам потребовалось меньше повторных вмешательств и срок лечения был короче в среднем на 2,5 дня [22]. В международном рандомизированном многоцентровом контролируемом исследовании с августа 2014 по февраль 2018 г. проанализированы результаты лечения 80 пациентов с крайне высоким хирургическим риском, ЭДЖП значительно снизила количество неблагоприятных событий в течение года по сравнению с ЧДЖП (25,6 по сравнению с 77,5%, $p < 0,001$), осложнений в течение месяца (12,8 по сравнению с 47,5%, $p = 0,01$), количество повторных вмешательств в течение месяца (2,6 по сравнению с 30,0%, $p = 0,01$) и количество рецидивов холецистита (2,6 по сравнению с 20,0%, $p = 0,029$). Эффективность (92,3 против 92,5%), летальность в течение месяца (7,7 против 10,0%) статистически не отличались [30]. К аналогичным выводам пришли и Nemerly M.C. с соавт. в метаанализе 11 исследований, включающих 1155 пациентов: нет разницы в эффективности обоих методов, но при ЭДЖП отмечена меньшая частота осложнений, рецидивирования холецистита и число случаев повторной госпитализации по сравнению с чрескожным дренированием желчных протоков [19]. Эти данные подтверждаются и недавним метаанализом 11 исследований с участием 1136 пациентов, заключаая, что ЭДЖП является методом выбора для пациентов, которым по каким-либо причинам не показана операция [11].

Подводя итоги обзора, следует отметить, что вопросы оптимального выбора лечения осложненных форм ЖКБ сохраняют свою актуальность несмотря на существенные успехи современных методов диагностики и лечения. У пациентов с данной патологией холедохолитиаз занимает ведущее место в структуре заболеваемости и наблюдается в 8–29% случаев [4, 12, 26]. При деструктивных формах острого холецистита общая летальность достигает 35%, а у пожилого и старческого возраста

может достигать 80% (Ахмедов. 2022). Хирургические операции, выполняемые на высоте желтухи, сопровождаются большим числом осложнений, летальность достигает 15–30% [8]. При синдроме Мириizzi, хотя он встречается у 0,2–5,7% пациентов с ЖКБ, поставить правильный диагноз до операции удается лишь в 20–22% [6]. При хирургическом лечении осложненной ЖКБ общая частота повреждений желчных протоков достигает 0,38%, достоверно возрастает операционный риск до 0,56% в случае острого воспаления по сравнению с хроническим, а также в случае экстренных операций – 0,86% [4]. Желание оптимизировать лечение осложнений ЖКБ диктует необходимость регулярного пересмотра многих аспектов комплексного лечения этой патологии.

Применение этапных хирургических вмешательств с учетом степени тяжести заболевания и использование предварительных декомпрессионных вмешательств на желчевыводящих протоках позволяют улучшить результаты радикальных операций [3, 7]. Все большим признанием во всех странах пользуется двухэтапный подход к лечению механической желтухи с декомпрессией желчевыводящих путей на первом этапе. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия большинством авторов признана оптимальным способом декомпрессии [13, 31, 33]. Некоторые хирурги тем не менее относятся к данной методике сдержанно вследствие риска развития ряда серьезных осложнений, таких как кровотечение, острый панкреатит, острый холангит, ретродуоденальная перфорация и других неспецифических осложнений, возникающих у 5,4–18,3% пациентов [5, 16]. Таким образом, лечение осложнений ЖКБ все еще остается достаточно сложной задачей, многие вопросы остаются спорными и далекими от окончательного решения.

Высокий риск хирургических вмешательств и послеоперационная летальность, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, послужили толчком для поиска новых малоинвазивных методов диагностики и лечения ЖКБ, сопровождающейся непроходимостью желчных протоков. Малоинвазивные операции являются альтернативой традиционным операциям при механической желтухе разного генеза и уровнях билиарной обструкции, так как позволяют сократить длительность пребывания пациентов в стационаре и сроки послеоперационного лечения в 1,2–1,8 раза [15, 22, 20].

Применение малоинвазивных методов коррекции у пациентов с обструкцией желчевыводящих путей позволяет улучшить результаты хирургического лечения, снизить общую и послеоперационную летальность. Данные 2 метаанализов 2018 и 2023 гг. предоставляют доказательства того, что ЛХЭ плюс интраоперационная ЭРХПГ являются оптимальной стратегией для пациентов с билиарным литиазом благодаря преимуществу в техническом успехе и заболеваемости [26, 35]. ЛХЭ плюс эндоскопическая ревизия холедоха ассоциируется с большей частотой утечки желчи и меньшим послеоперационным кровотечением, в то время как ЛХЭ плюс предоперационная ЭРХПГ ассоциируется с большей частотой послеоперационного панкреатита [35]. Преимущества ЭРХПГ включают способность обнаруживать камни в желчных протоках, распознавать аномальную анатомию и в некоторых случаях снижать риск травмы желчных протоков [13]. Хотя процедуры ЭРХПГ становятся все более безопасными благодаря техническому прогрессу и растущему опыту эндоскопистов, осложнений, связанных с ЭРХПГ, невозможно полностью избежать [20]. Зарегистрированная частота нежелательных явлений при ЭРХПГ колеблется от 2,5 до 14% [16].



Для того чтобы минимизировать осложнения при ЭРХПГ, эндоскописты должны стремиться обеспечить достаточный объем операций для поддержания своих технических навыков. Прежде чем рассматривать возможность проведения ЭРХПГ, специалист должен внимательно отнестись к отбору пациентов с соответствующими показаниями, провести индивидуальный анализ риска и пользы и понять, как эффективно предупреждать любые возможные осложнения. Необходимо критически оценить уровень подготовки как самого специалиста, так и квалификацию команды, состоящей из медсестер, рентген-лаборантов и рентгенологов [20]. Распространение лапароскопической ревизии желчных протоков должно основываться на разработке программ комплексного обучения [21]. Отсутствие стандартизированной классификации, определения и общепринятых критериев тяжести также считается проблемой при обсуждении осложнений ЭРХПГ [16].

Желание оптимизировать лечение осложнений ЖКБ диктует необходимость регулярного пересмотра многих аспектов комплексного лечения этой патологии. Мини-инвазивные вмешательства с дополнительными методами ультразвуковой или рентгенологической визуализации позволяют минимизировать хирургическую травму, уменьшить страдания пациента, сократить сроки стационарного лечения и уменьшить его стоимость [17, 19, 25, 32].

Эндоскопическое дренирование желчного пузыря как альтернатива чрескожному должно быть процедурой выбора при условии наличия специалистов и после согласования в междисциплинарной команде, однако для определения долгосрочной эффективности такого подхода необходимы дальнейшие исследования [11, 19, 30]. Эндоскопическое дренирование желчного пузыря является более экономически эффективным по сравнению с чрескожным дренированием, но необходимы дальнейшие усилия, чтобы сделать эндоскопические вмешательства доступными в большем числе медицинских центров, снизить стоимость оборудования и сократить время пребывания в стационаре [15]. На сегодняшний день рекомендуется использовать УЗИ для визуализации чрескожной холецистостомии соответствующим образом подготовленными врачебными бригадами [25].

Особую актуальность приобретают эндоскопические вмешательства: ЭРХПГ, папиллосфинктеротомия, транспапиллярное эндопротезирование общего желчного протока, эндоскопическое рассечение рубцовосуженных билиодигестивных анастомозов. Высокая диагностическая ценность и терапевтическая эффективность транспапиллярных вмешательств при осложненных формах ЖКБ достигает 82–94% и позволяет этим методам занять ведущее место в лечебно-диагностическом комплексе [12, 18, 20, 24]. Сочетание ЭРХПГ при камнях общего желчного протока с ЭДЖП за 1 сеанс может стать нехирургической стратегией комплексного лечения ЖКБ в показанных случаях у отдельных пациентов [17, 31]. ЭДЖП является безопасным и эффективным выбором, если ее выполняет опытный хирург, однако недостатком является потребность в специальном оборудовании и дополнительном повышении квалификации врачебной бригады [24]. Определены многочисленные клинические преимущества проведения ЭДЖП и ЭРХПГ за 1 сеанс: возможность получения информации в режиме реального времени, однократная седация для диагностики и лечения литиаза в желчных путях, снижение риска постинвазивного холангита или панкреатита и в конечном итоге сокращение времени пребывания пациента в стационаре и снижение расходов на лечение при сохранении позитивных результатов исхода заболевания для пациентов [17].

Таким образом, диапевтика, как последовательный переход диагностических этапов вмешательства в эффективное лечебное воздействие, успешно завоевала ведущие позиции при многих патологиях, в том числе и при ЖКБ. Подавляющее большинство подобных интервенций на том или ином этапе лечения выполняется с помощью ультразвуковой, рентгеновской и эндоскопической визуализации или их сочетания. Перкутанная диапевтика, являясь вариантом малоинвазивного хирургического вмешательства, этапно выполняемого через прокол кожи или мини-доступ, может сопровождаться осложнениями. Они предупреждаются комплексом мер, направленных на обучение хирурга трансформировать диагностическое изображение в привычные зрительные образы, наработыванием опыта как отдельных специалистов, так и врачебных бригад в целом, материально-техническим обеспечением лечебно-диагностических центров в необходимом объеме современной аппаратурой. Активно расширяющаяся материально-техническая база и совместные усилия научного сообщества делают диапевтические подходы одним из ведущих методов выбора в вопросах лечения пациентов с осложненным течением желчнокаменной болезни.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные интервенционные технологии под ультразвуковым и рентгенологическим контролем являются высокоинформативными диагностическими и эффективными лечебными методиками при лечении билиарного литиаза. На сегодняшний день оперативное вмешательство у пациентов с осложненным течением желчнокаменной болезни должно проводиться с помощью сочетанной ультразвуковой, рентгеновской и эндоскопической визуализации в зависимости от клинической ситуации и общего состояния пациента. С целью ускорения диагностики, обеспечения быстрого принятия решений, оптимизации клинического пути пациента рекомендуется применение ультразвукового исследования в качестве исследования первой линии (POCUS) для диагностики осложнений желчнокаменной болезни, в частности как основного дополнения к визуализации при оценке клинической ситуации у пациента.

Своевременное применение мини-инвазивных диапевтических вмешательств, как ведущего компонента лечебно-диагностического процесса, позволяет позитивно изменить структуру радикальных операций у пациентов с желчнокаменной болезнью с высоким операционным риском в пользу отсроченных радикальных вмешательств. Как одноэтапное, так и двухэтапное лечение билиарного литиаза приемлемо и позволяет обеспечить улучшение качества жизни пациента. Наиболее частым во всем мире вариантом является предоперационная ЭРХПГ с последующей ЛХЭ, предпочтительно на следующий день. В случаях, когда предоперационная ЭРХПГ невозможна, рекомендуется интраоперационное проведение ЭРХПГ одновременно с ЛХЭ. Можно считать доказанным, что интраоперационное удаление желчных камней лучше, чем применение послеоперационной ЭРХПГ, однако нет убедительных доказательств о преимуществе «лапаро-эндоскопического рандеву», что может рассматриваться эквивалентно традиционной двухэтапной процедуре.

Адекватное применение всего спектра разработанных методик диапевтических и рентгенхирургических методик существенно улучшает результаты лечения пациентов с осложненным течением желчнокаменной болезни, способствует снижению количества и тяжести осложнений, уменьшению летальности, сокращению сроков



стационарного лечения и суммарному снижению затрат на лечение этих пациентов. Для успешного и безопасного решения вопросов современных вмешательств при желчнокаменной болезни необходимо формирование специализированных центров, оснащенных всеми необходимыми техническими средствами и обученным персоналом для применения всего необходимого спектра малоинвазивных вмешательств.

Перспективными направлениями дальнейших исследований являются совершенствование технических средств и уточнение показаний к эндоскопическим методам дренирования желчных протоков, дальнейший набор статистических данных о применении транскутанных доступов в условиях стандартизированной оценки различными центрами типа и тяжести возникающих осложнений, а также разработка эффективных тренинговых программ для хирургов, лучевых диагностов и профильных бригад специализированных центров.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Saydullaev Z.Y., Davlatov S.S., Murtazaev Z.I., Rakhmanov K.E. Minimally Invasive Methods of Treatment of Patients with Acute Cholecystitis. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*. 2021;25(4):1956–1961. Available at: <https://www.annalsofscbr.ro/index.php/journal/article/view/2720>
2. Akhmedov F.Kh., Khamdamov I.B., Khamdamov A.B. Modern understanding of gallstone disease, diagnosis, and surgical treatment methods. *Biology and Integrative Medicine*. 2022;1(54): 15–29. Available at: <https://scholar.google.com.ua/scholar?oi=bibs=5522222279926840458&btnl=1&hl=uk>. (in Russian)
3. Alijanov A.A., Iskhakov B.R., Iskhakov N.B. 20-year experience of laparoscopic cholecystectomy in patients with acute calculous cholecystitis at the Namagan Branch of the National Research Center for Emergency Medicine. *The Bulletin of Emergency Medicine*. 2022;14(4). doi: 10.54185/TBEM/vol14_iss4/a7. (in Russian)
4. Kurbaniazov Z.B., Askarov P.A. Factor analysis of the frequency of bile duct injuries in the surgery of gallstone disease. *Biologiya Va Tibbiyot Muammolari*. 2018;4(104):63–68. Available at: https://inlibrary.uz/index.php/problems_biology/article/view/2700. (in Russian)
5. Kurbonov N.A., Davlatov S.S., Amonov M.M. Modern diagnostics and treatment methods of Mirizzi syndrome in patients. *Doktor Akhborotnomasi*. 2021;2(99):157–160. doi: 10.38095/2181-466X-2021992-157-160. (in Uzbek)
6. Kurbaniazov Z.B., Sulaimonov S.U., Nasimov A.M. Differential diagnosis and surgical treatment of patients with complicated gallstone disease and Mirizzi syndrome. *So'ngi ilmiy tadqiqotlar nazariyasi*. 2022.1(2):218–225. Available at: <https://bestpublication.org/index.php/sit/article/download/561/540>. (in Russian)
7. Shonazarov I.Sh., Kurbaniazov Z.B., Nurmurzaev Z.N. Staged treatment of acute cholangitis with preliminary decompression of the bile ducts. *International Journal of Education, Social Science & Humanities*. 2023;11(1):817–824. doi: 10.5281/ZENODO.7568608
8. Teshayev O., Madaminov R., Gafurov B., Khudaiberanova N., Ismailov M. Substantiation of two-stage treatment of mechanical jaundice. *Meditsina i Innovatsii*. 2021;1(1):23–27. Available at: https://inlibrary.uz/index.php/medicine_and_innovations/article/download/21/138. (in Russian)
9. Malikov Yu.R., Sunnatov K.B., Azimov A.A., Kayumov A.N. Results of endoscopic endobiliary procedures in the mechanical jaundice syndrome. *Vestnik Ekstrennoy Meditsiny*. 2022;15(2):22–25. doi: 10.54185/TBEM/vol15_iss2/a4. (in Uzbek)
10. Uraok Sh., Kenzhaev L.R., Ruziboev S.A. Features of the diagnosis of mechanical jaundice accompanied by liver cirrhosis. *Zhurnal Gastroenterologicheskikh Issledovaniy*. 2022;1(2):72–77. Available at: <https://inlibrary.uz/index.php/hepato-gastroenterological/article/download/1901/1920>. (in Russian)
11. Boregowda U., Chen M., Saligram S. Endoscopic Ultrasound-Guided Gallbladder Drainage versus Percutaneous Gallbladder Drainage for Acute Cholecystitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2023;13(4):657. doi: 10.3390/diagnostics13040657
12. Bradley A., Sami S., Hemadasa N., Macleod A., Brown L.R., Apollon J. Decision analysis of minimally invasive management options for cholecystocholedocholithiasis. *Surgical Endoscopy*. 2020;34(12):5211–5222. doi: 10.1007/s00464-020-07816-w
13. Brunt L.M. Should We Utilize Routine Cholangiography? *Advances in Surgery*. 2022;56(1):37–48. doi: 10.1016/j.yjasu.2022.02.002
14. Cappelli A., Mosconi C., Cucchetti A., Pettinari I., Andreone A., Zanardi S., Modestino F., De Benedittis C., Serenari M., Golfieri R. Outcomes following percutaneous treatment of biliary stones. *HPB: The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2019;21(8):1057–1063. doi: 10.1016/j.hpb.2018.12.007
15. Corral J.E., Das A., Kröner P.T., Gomez V., Wallace M.B. Cost effectiveness of endoscopic gallbladder drainage to treat acute cholecystitis in poor surgical candidates. *Surgical Endoscopy*. 2019;33(11):3567–3577. doi: 10.1007/s00464-019-07026-z
16. Fujita K., Yazumi S., Matsumoto H., Asada M., Nebiki H., Matsumoto K., Maruo T., Takenaka M., Tomoda T., Onoyama T., Kurita A., Ueki T., Katayama T., Kawamura T., Kawamoto H. Multicenter prospective cohort study of adverse events associated with biliary endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Incidence of adverse events and preventive measures for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Digestive Endoscopy*. 2022;34(6):1198–1204. doi: 10.1111/den.14225
17. Fusaroli P., Lisotti A. EUS and ERCP in the Same Session for Biliary Stones: From Risk Stratification to Treatment Strategy in Different Clinical Conditions. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2021;57(10):1019. doi: 10.3390/medicina57101019
18. Georgiou K., Sandblom G., Alexakis N., Enochsson L. Intraoperative cholangiography 2020: Quo vadis? A systematic review of the literature. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International: HBPDI*. 2022;21(2):145–153. doi: 10.1016/j.hpb.2022.01.002

19. Hemeryly M.C., de Moura D.T.H., do Monte Junior E.S., Proença I.M., Ribeiro I.B., Yvamoto E.Y., Ribas P.H.B.V., Sánchez-Luna S.A., Bernardo W.M., de Moura E.G.H. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided cholecystostomy versus percutaneous cholecystostomy (PTC) in the management of acute cholecystitis in patients unfit for surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgical Endoscopy*. 2022. doi: 10.1007/s00464-022-09712-x
20. Lee H.J., Cho C.M., Heo J., Jung M.K., Kim T.N., Kim K.H., Kim H., Cho K.B., Kim H.G., Han J., Lee D.W., Lee Y.S. Impact of Hospital Volume and the Experience of Endoscopist on Adverse Events Related to Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Prospective Observational Study. *Gut and Liver*. 2020;14(2):257–264. doi: 10.5009/gnl18537
21. Lopez-Lopez V., Gil-Vazquez P.J., Ferreras D., Nassar A.H.M., Bansal V.K., Topal B., Zhu J.-G., Chuang S.-H., Jorba R., Bekheit M., Martinez-Cecilia D., Parra-Membrives P., Sgourakis G., Mattila A., Bove A., Quaresima S., Barreras González J.E., Sharma A., Ruiz J.J., Martínez-Isla A. Multi-institutional expert update on the use of laparoscopic bile duct exploration in the management of choledocholithiasis: Lesson learned from 3950 procedures. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2022;29(12):1283–1291. doi: 10.1002/jhbp.1123
22. Luk S.W.-Y., Irani S., Krishnamoorthi R., Wong Lau J.Y., Wai Ng E.K., Teoh A.Y.-B. Endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage versus percutaneous cholecystostomy for high risk surgical patients with acute cholecystitis: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2019;51(8):722–732. doi: 10.1055/a-0929-6603
23. Palermo M., Fendrich I., Ronchi A., Obeid J., Gimenez M. Laparoscopic Common Bile Duct Exploration Using a Single-Operator Cholangioscope. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2020;30(9):989–992. doi: 10.1089/lap.2020.0534
24. Pavlidis E.T., Pavlidis T.E. Current management of concomitant cholelithiasis and common bile duct stones. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2023;15(2):169–176. doi: 10.4240/wjgs.v15.i2.169
25. Pereira J., Bass G.A., Mariani D., Dumbra B.D., Casamassima A., da Silva A.R., Pinheiro L., Martinez-Casas I., Zago M. Surgeon-performed point-of-care ultrasound for acute cholecystitis: indications and limitations: a European Society for Trauma and Emergency Surgery (ESTES) consensus statement. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery: Official Publication of the European Trauma Society*. 2020;46(1):173–183. doi: 10.1007/s00068-019-01197-z
26. Ricci C., Pagano N., Taffurelli G., Pacilio C.A., Migliori M., Bazzoli F., Casadei R., Minni F. Comparison of Efficacy and Safety of 4 Combinations of Laparoscopic and Intraoperative Techniques for Management of Gallstone Disease With Biliary Duct Calculi: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Surgery*. 2018;153(7):e181167. doi: 10.1001/jamasurg.2018.1167
27. Roy M., Kyaw Tun J., Banerjee A., Mohandas S., Abraham A.T., Hutchins R.R., Bhattacharya S., Renfrew I., Low D., Fotheringham T., Kocher H.M. Factors affecting length of stay after percutaneous biliary interventions. *The British Journal of Radiology*. 2019;92(1096): 20180814. doi: 10.1259/bjr.20180814
28. Salameh H., DiMaio C.J. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography and Endoscopic Ultrasound-Guided Gallbladder Drainage. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2019;29(2):293–310. doi: 10.1016/j.giec.2018.12.002
29. Stirrat J., Patel N.R., Stella S.F., Mafeld S., Ho C.-S., Shlomovitz E. Safety and Efficacy of Percutaneous Gallstone Extraction in High-Risk Patients: An Alternative to Cholecystectomy or Long-Term Drainage? *Journal of the American College of Surgeons*. 2021;232(2):195–201. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.09.019
30. Teoh A.Y.B., Kitano M., Itoi T., Pérez-Miranda M., Ogura T., Chan S.M., Serna-Higuera C., Omoto S., Torres-Yuste R., Tsuchiya T., Wong K.T., Leung C.-H., Chiu P.W.Y., Ng E.K. W., Lau J.Y.W. Endosonography-guided gallbladder drainage versus percutaneous cholecystostomy in very high-risk surgical patients with acute cholecystitis: an international randomised multicentre controlled superiority trial (DRAC 1). *Gut*. 2020;69(6):1085–1091. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319996
31. Torres Yuste R., Garcia-Alonso F.J., Sanchez-Ocana R., Cimavilla Roman M., Peñas Herrero I., Carbajo A.Y., De Benito Sanz M., Mora Cuadrado N., De la Serna Higuera C., Perez-Miranda M. Safety and efficacy of endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage combined with endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the same session. *Digestive Endoscopy*. 2020;32(4):608–615. doi: 10.1111/den.13562
32. Wehrle C.J., Talukder A., Tien L., Parikh S., Devarakonda A., Holsten S.B., Fox E.D., Lawson A. The Accuracy of Point-of-Care Ultrasound in the Diagnosis of Acute Cholecystitis. *The American Surgeon*. 2022;88(2):267–272. doi: 10.1177/0003134821989057
33. Younis M., Pencovich N., El-On R., Lubezky N., Goykhman Y., Phillips A., Nachmany I. Surgical Treatment for Choledocholithiasis Following Repeated Failed Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2022;26(6):1233–1240. doi: 10.1007/s11605-022-05309-w
34. Zhang J., Ling X. Risk factors and management of primary choledocholithiasis: a systematic review. *ANZ Journal of Surgery*. 2021;91(4):530–536. doi: 10.1111/ans.16211
35. Zhu J., Wang G., Xie B., Jiang Z., Xiao W., Li Y. Minimally invasive management of concomitant gallstones and common bile duct stones: an updated network meta-analysis of randomized controlled trials. *Surgical Endoscopy*. 2023;37(3):1683–1693. doi: 10.1007/s00464-022-09723-8
36. Zou Q., Ding Y., Li C.-S., Yang X.-P. A randomized controlled trial of emergency LCBDE + LC and ERCP + LC in the treatment of choledocholithiasis with acute cholangitis. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*. 2022;17(1):156–162. doi: 10.5114/wiitm.2021.108214



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.4.034>



Никольский А.В.✉, Трофимов Н.А., Родионов А.Л., Иванов Д.С.
Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

Создание анатомической модели сердца и магистральных сосудов для симуляции операции циркулярной денервации ствола и устьев легочных артерий (PADN)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Никольский А.В. – написание первой версии; Трофимов Н.А. – критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания; Родионов А.Л. – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение данных, их анализ и интерпретацию; Иванов Д.С. – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение данных, их анализ и интерпретацию.

Финансирование: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-75-10075, <https://rscf.ru/project/21-75-10075/>

Подана: 20.08.2023

Принята: 11.12.2023

Контакты: yahtingman@rambler.ru

Резюме

Цель. Создание анатомической модели сердца человека с реалистичной топографией магистральных сосудистых структур для отработки технологии эндоваскулярной и «открытой» хирургической процедуры циркулярной денервации ствола и устьев легочных артерий (pulmonary artery denervation – PADN).

Материалы и методы. 3D-модели сердца могут использоваться для создания пространственного представления о топографии структур сердца и отработки хирургических манипуляций сердечно-сосудистыми хирургами и интервенционными кардиологами. Авторами разработан симулятор сердца и магистральных венозных сосудов человека. Модель создавалась по данным, полученным с помощью компьютерной томографии сердца пациента с гипертрофической кардиомиопатией и легочной гипертензией (ЛГ). С помощью симулятора была смоделирована операция PADN. Топографическое расположение ствола и бифуркации легочной артерии (ЛА), эластичные и прозрачные стенки сосудов позволили осуществить «открытую» процедуру денервации ЛА с применением зажима-аблятора. Эндоваскулярная технология выполнения PADN была отработана на симуляторе сердца в режиме флуороскопического контроля в условиях рентген-операционной. Радиочастотная абляция выполнялась в условиях погружения симулятора сердца в водно-солевой раствор, имитирующий естественную проводимость крови и тканей организма человека, точность и длительность аппликаций радиочастотного воздействия контролировалась навигационным модулем системы Carto и отображалась соответственно на анатомической карте ЛА в режиме реального времени.

Результаты. Создана 3D-модель сердца, позволяющая отрабатывать процедуру PADN как открытым способом, так и эндоваскулярно. В результате обучения хирургической операции PADN на симуляторе время ее выполнения сократилось с $12,2 \pm 2,5$ мин. до $5,5 \pm 1,5$ мин. Благодаря отработке эндоваскулярного метода

на анатомической модели, время выполнения процедуры под контролем флуороскопии сократилось с $37,2 \pm 6,7$ мин. до $18,1 \pm 1,8$ мин. Время выполнения процедуры в условиях навигационного картирования сократилось с $28,3 \pm 2,2$ мин. до $15,5 \pm 3,0$ мин.

Заключение. Предложенная авторами анатомическая модель сердца CorView позволила отработать как хирургический, так и эндоваскулярный способы проведения PADN. Последний выполнялся как под визуальным, так и под флуороскопическим контролем. Исследование показало, что даже однократное выполнение манипуляции на модели сердца приводило к снижению затрачиваемого на выполнение процедуры времени, что в совокупности демонстрирует эффективность данного симулятора для обучения операции PADN.

Ключевые слова: симуляционное обучение, денервация легочных артерий, модель сердца, легочная гипертензия, абляция

Nikolsky A.✉, Trofimov N., Rodionov A., Ivanov D.

Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia

The Development of Anatomic Heart and Major Vessels Model for Operation of Circular Denervation of the Trunk and Mouths Pulmonary Arteries (PADN) Simulation

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Nikolsky A. – carried out the writing of the first version; Trofimov N. – has carried out a critical revision of the article for important intellectual content; Rodionov A. – has made a significant contribution to the concept and design of the study, data acquisition, analysis and interpretation; Ivanov D. – has made a significant contribution to the concept and design of the study, data acquisition, analysis and interpretation.

Funding: the study was supported by the Russian Science Foundation grant No.21-75-10075, <https://rscf.ru/project/21-75-10075/>

Submitted: 20.08.2023

Accepted: 11.12.2023

Contacts: yahtingman@rambler.ru

Abstract

Purpose. To develop an anatomic heart model with realistic major vessels' topography for practicing of endovascular and "open" surgical procedures for circular denervation of the trunk and orifices pulmonary arteries (Pulmonary artery denervation – PADN).

Materials and methods. 3D heart models can be used by cardiac surgeons and interventional cardiologists to create a spatial representation of heart structures' topography and practice surgical manipulations. The authors have developed a human heart and major vessels simulator. The model was created based on data obtained using computed tomography of the heart of a patient with hypertrophic cardiomyopathy and pulmonary hypertension. PADN procedure was performed with the help of the simulator. The topographic location of the trunk and bifurcation of the pulmonary artery, elastic and transparent vessel walls made it possible to carry out an "open" surgical PADN using an ablator clamp. Endovascular PADN was worked out with the help of simulator with the fluoroscopic control in an x-ray operation rooms. Radiofrequency ablation was performed in a water-salt solution simulating the natural conductivity of blood and tissues of the



human body. The accuracy and duration of applications of radiofrequency exposure was controlled by the navigation module of the "Carto" system and displayed accordingly on the anatomical map of the pulmonary artery in real time.

Results. A 3D model of the heart has been created. It allows practicing the PADN procedure both in an open way and endovascular way. As a result of PADN surgical operation training on a simulator, its execution time was reduced from 12.2 ± 2.5 min to 5.5 ± 1.5 min. The time of the endovascular PADN procedure under the control of fluoroscopy was reduced from 37.2 ± 6.7 minutes to 18.1 ± 1.8 minutes due to training with the heart model. The procedure execution time in the conditions of navigation mapping decreased from 28.3 ± 2.2 min. to 15.5 ± 3.0 min.

Conclusion. The anatomical heart model CorView makes it possible to work out both surgical and endovascular methods of PADN. The latter was performed under both visual and fluoroscopic control. The study has shown, that even a single PADN training on a heart model has led to a decrease in the time spent on the procedure, which demonstrates the effectiveness of this simulator for teaching PADN procedure.

Keywords: simulation training, pulmonary arteries denervation, heart model, pulmonary hypertension, ablation

■ ВВЕДЕНИЕ

Симуляционные технологии стали неотъемлемой частью подготовки врачей. Они помогают формировать навыки проведения инвазивных процедур и хирургических вмешательств без угрозы для здоровья пациента. Национальное управление здравоохранения Франции сформировало тезис «в первый раз – никогда на пациенте», что подчеркивает важность использования технологий симуляционного обучения [1]. Тренажеры помогают лучше понять технику, ускорить время и качество выполнения той или иной процедуры во многих медицинских специальностях, в том числе в кардиохирургии [2, 3]. 3D-модели сердца могут использоваться для создания пространственного представления о топографии структур сердца и отработки хирургических манипуляций сердечно-сосудистыми хирургами и интервенционными хирургами [4, 5].

Особенно актуальны тренажеры для создания и внедрения технологии выполнения новых хирургических операций [6]. Таковой является операция циркулярной денервации ствола и устьев легочных артерий (pulmonary artery denervation – PADN).

Данная операция является перспективным методом лечения легочной гипертензии. Легочная гипертензия (ЛГ) – гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии >20 мм ст. ст. в покое, измеренного при чрезвенозной катетеризации сердца [7]. Заболевание встречается примерно у 1% населения планеты и у более чем половины пациентов с хронической сердечной недостаточностью [8]. Наиболее частой причиной развития ЛГ являются заболевания левых отделов сердца, патология легких – вторая по частоте причина развития ЛГ [9]. Однако, несмотря на различную этиологию данного состояния, в патогенезе ЛГ имеет место активация симпатического отдела вегетативной нервной системы с последующим сужением сосудов легких [10].

Консервативное лечение данной патологии является дорогостоящим и не всегда эффективным, что показывает необходимость рассмотрения новых подходов в лечении ЛГ [11].

В 2013 году Chen S.L. с соавторами предложили операцию PADN с целью лечения ЛГ [12, 13]. Авторы сообщили о снижении среднего давления в легочной артерии с 55 ± 5 мм рт. ст. до 36 ± 5 мм рт. ст. и улучшении показателей теста с 6-минутной ходьбой, значительно большем, чем при консервативной терапии. Эффект PADN достигался путем симпатической денервации легочного ствола и легочных артерий за счет демиелинизации нервных волокон симпатического отдела вегетативной нервной системы, что приводило к расслаблению гладкомышечных волокон в стенке сосудов малого круга кровообращения, и, как следствие, к снижению давления в последнем [14].

Хирургический способ коррекции легочной гипертензии – PADN – осуществляется в условиях искусственного кровообращения и заключается в радиочастотной абляции передней стенки ствола и устьев легочных артерий с применением монополярного электрода-зажима [15]. По данным литературы, среднее время, необходимое для выполнения процедуры циркулярной денервации ЛА, составляет $7,5 \pm 3,7$ минуты. Время искусственного кровообращения при проведении процедуры PADN удлиняется в среднем на 10–15 минут [10]. Возможен также эндоваскулярный подход к PADN: радиочастотная денервация симпатических ганглиев в стволе и устьях легочных артерий выполняется под контролем флуороскопии или нефлуороскопического навигационного картирования [16]. Время выполнения эндоваскулярной циркулярной денервации ЛА составляет 25–30 минут [11].

Несмотря на представленные данные, в настоящее время отсутствует общепринятая технология хирургического лечения пациентов с высокой легочной гипертензией. Использование симуляторов для отработки технологии операции PADN позволит внедрить методику в клиническую практику, сократит процент возможных осложнений и время выполнения манипуляции [17].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Создание анатомической модели сердца человека с реалистичной топографией магистральных сосудистых структур для отработки технологии эндоваскулярной и «открытой» хирургической процедуры PADN.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторами разработан симулятор сердца и магистральных венозных сосудов человека для отработки навыков кардиохирургических вмешательств. Модель создавалась по данным, полученным с помощью компьютерной томографии сердца пациента с гипертрофической кардиомиопатией и ЛГ.

Перед авторами стояла задача выбрать оптимальный вид полимера для изготовления симуляционной модели сердца: мягкий, эластичный, обладающий рентгеноконтрастными свойствами, близкими к нативным тканям. Важным требованием к материалу была прозрачность – для визуального контроля за выполнением манипуляций и перемещением инструмента в полостях сердца. Вышеперечисленным требованиям соответствовал полиуретановый полимер с добавлением рентгеноконтрастных присадок. Первым этапом было проведено 3D-компьютерное

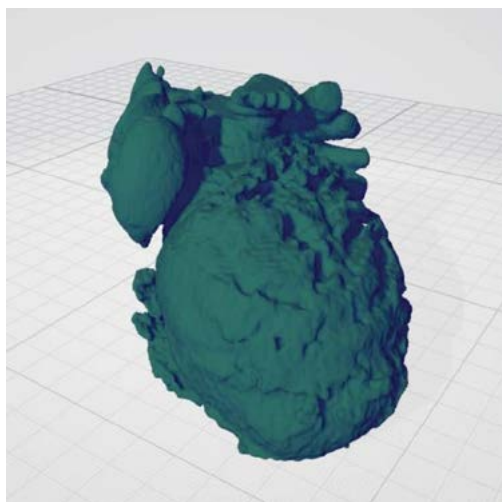


Рис. 1. Компьютерное моделирование фантома сердца по данным МСКТ сердца пациента с контрастированием

Fig. 1. Computer modelling of the heart simulator based on CT scan with contrast of the patient's heart

моделирование фантома сердца по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) сердца с контрастированием (рис. 1). Вторым этапом была создана пространственная модель магистральных вен, впадающих в сердце, выполнены смотровые отверстия в камерах сердца, иссечены клапаны сердца и реализованы технические решения для возможности многократного использования модели (рис. 2). Третий этап включал создание прототипа симулятора анатомической модели сердца человека с использованием технологий 3D-фотополимерной печати. На четвертом этапе выполнялись вакуумное литье модели из полиуретанового полимера с рентгеноконтрастными присадками и финишная сборка фантома сердца и магистральных вен (рис. 3).

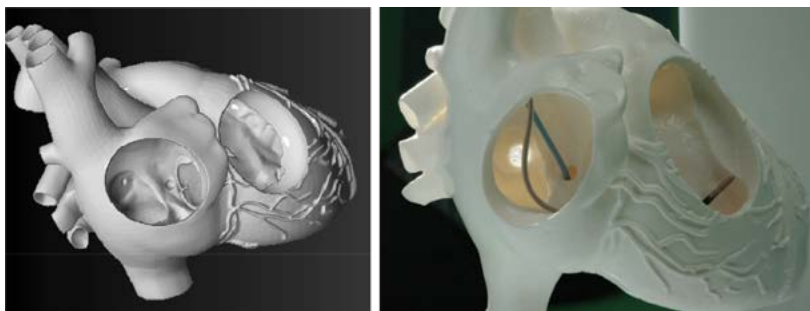


Рис. 2. Пространственная модель магистральных вен, впадающих в сердце; смотровые отверстия в камерах сердца

Fig. 2. Spatial model of main veins entering the heart; inspection holes in heart chambers



Рис. 3. Симулятор сердца и магистральных венозных сосудов человека
Fig. 3. Human heart and main veins simulator

Анатомическая модель сердца отражала пространственное взаимное расположение структур сердца человека, имела проходимый коронарный синус, проходимые устья коронарных артерий, позволяла осуществлять пункцию межпредсердной перегородки в области овальной ямки. Симулятор позволил отработать навыки проведения и позиционирования имплантируемых электродов электрокардиостимуляторов, кардиовертеров-дефибрилляторов и ресинхронизирующих аппаратов, а также диагностических и абляционных катетеров. Наличие смотрового отверстия из прозрачного материала в каждой камере сердца обеспечило визуальный контроль за проводимыми эндокардиально манипуляциями.

Модель обладала флуороскопическими свойствами, сходными с тканями сердца человека, что в сочетании с использованием стандартных инструментов и расходных материалов позволяло создать условия обучения, максимально приближенные к работе с реальным пациентом в условиях рентген-операционной (рис. 4).

С помощью представленного симулятора была смоделирована операция PADN. Топографическое расположение ствола и бифуркации легочной артерии, эластичные и прозрачные стенки сосудов позволили осуществить «открытую» процедуру



Рис. 4. Модель обладает флуороскопическими свойствами, сходными с тканями сердца человека
Fig. 4. Model has fluoroscopic characteristics similar to human heart tissues

денервации ЛА с применением зажима-аблятора. Проводилось циркулярное механическое пережатие легочного ствола и устьев ЛА с последующей имитацией радиочастотного воздействия на стенки сосуда (рис. 5). Выполнялось по две линии абляционного воздействия на легочный ствол и по две линии воздействия на каждое устье ЛА, с формированием 6 линий абляции (рис. 6).

Эндоваскулярная технология выполнения PADN была отработана на симуляторе сердца в режиме флуороскопического контроля в условиях рентген-операционной доступом через бедренную вену с применением орошаемого абляционного катетера NaviStar (производство США, Biosense & Webster) и неорошаемого катетера – Mariner (производство США, Medtronic) под контролем диагностического катетера Lasso (производство США, Biosense & Webster). Также на симуляционной модели был

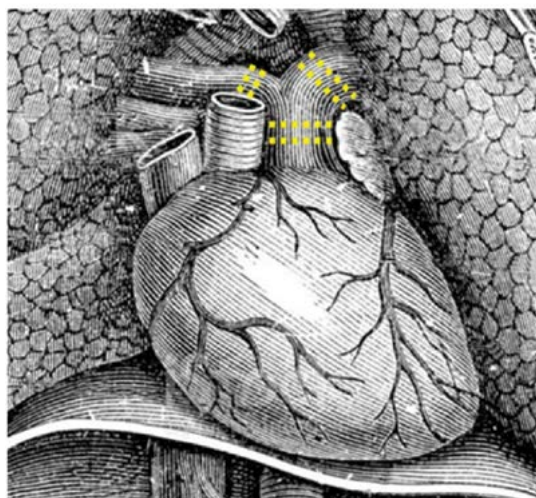


Рис. 5. Схема циркулярной денервации легочных артерий
Fig. 5. The scheme of pulmonary arteries circular denervation



Рис. 6. «Открытая» процедура денервации ЛА с применением зажима-аблятора
Fig. 6. "Open" procedure of pulmonary arteries denervation using an ablator clamp

отработан второй вариант выполнения эндоваскулярной технологии PADN с применением нефлуороскопического навигационного картирования на основе магнитной системы Carto (производство США, Biosense & Webster) с построением анатомической модели зоны абляции легочного ствола и бифуркации ЛА. Радиочастотная абляция выполнялась в условиях погружения симулятора сердца в водно-солевой раствор, имитирующий естественную проводимость крови и тканей организма человека, точность и длительность аппликаций радиочастотного воздействия контролировалась навигационным модулем системы Carto и отображалась соответственно на анатомической карте ЛА в режиме реального времени (рис. 7).

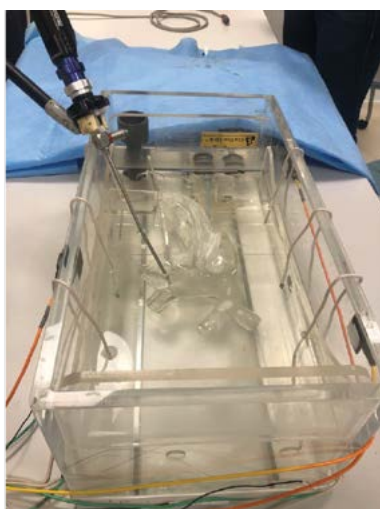


Рис. 7. Эндоваскулярная процедура денервации ЛА на симуляционной модели
Fig. 7. Endovascular PADN procedure using simulation model



Статистический анализ результатов проводился на персональном компьютере с использованием программ Excel, Statistica 10.0. Данные, полученные в ходе исследования, представлены среднеарифметическими значениями и стандартной ошибкой ($M \pm SE$). При межгрупповом анализе статистическую достоверность количественных параметров определяли при помощи критерия Манна – Уитни. Для сравнения абсолютных значений между двумя группами использовали критерий χ^2 . При анализе выборки с $n < 5$ расчет велся с использованием двустороннего критерия Фишера.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анатомическая модель сердца позволила осуществить симуляцию технологии хирургического выполнения PADN. Модель позволила выбрать оптимальные углы наложения зажима аблятора на легочный ствол и устья ЛА, которые сводили к минимуму риск травматизации прилежащих сосудов и структур сердца. Во время симуляции была отработана оптимальная последовательность наложения линий абляции.

Обучение на симуляторе сердца и магистральных сосудов прошли 2 группы врачей-ординаторов – сердечно-сосудистых хирургов: 8 и 12 специалистов соответственно. Для каждой группы врачей были проведены занятия, посвященные методикам выполнения PADN: открытая хирургическая денервация и эндоваскулярная радиочастотная денервация ЛА. В процессе обучения проводилась отработка практических навыков на симуляторе, включавшая по три подхода к выполнению каждой из двух методик процедуры PADN. Первая манипуляция в каждой из двух серий выполнялась под контролем преподавателя. По завершении обучения проводилось итоговое – контрольное – выполнение процедуры. В качестве целевого времени выполнения PADN были взяты интраоперационные показатели по данным литературы.

В результате обучения выполнению технологии хирургической операции PADN на симуляторе время выполнения процедуры сократилось с $12,2 \pm 2,5$ мин. при первом подходе курсантов под руководством ментора до $5,5 \pm 1,5$ мин. при итоговом зачетном выполнении операции самостоятельно. В качестве целевого времени выполнения PADN был взят интраоперационный показатель по данным литературы: $7,5 \pm 3,7$ минуты [10].

Анатомическая модель также позволила осуществить симуляцию технологии эндоваскулярной методики PADN: как в условиях флуороскопического контроля, так и в условиях навигационного магнитного картирования с построением анатомической карты зоны абляции легочного ствола и ЛА. Модель позволила выбрать оптимальные по радиусу загиба, жесткости и управляемости абляционные катетеры для выполнения денервации: Mariner MC, Navistar. Эластичные стенки сосудов симулятора обеспечили обратную связь, имитацию тактильных ощущений при работе абляционным катетером в зоне легочного ствола и устьев ЛА. В ходе симуляционного обучения курсанты совершенствовали навык мануального микропозиционирования абляционного катетера «point by point» в зоне воздействия на ЛА и легочный ствол под контролем абляционного модуля навигационной системы картирования Carto.

Благодаря отработке технологии эндоваскулярной операции PADN на анатомической модели, время выполнения процедуры сократилось с $37,2 \pm 6,7$ мин. при первом

подходе курсантов к протоколу абляции под руководством ментора до $20,1 \pm 3,8$ мин. по итогам выполнения абляции ЛА на зачетном занятии. Полученные результаты соотносились с литературными данными по интраоперационным временным показателям: 25–30 минут [11].

Современные технологии медицинской визуализации: МРТ и МСКТ позволяют воссоздать персонифицированные 3D-модели сердца с любыми вариантами структурных патологий для последующей реконструкции и изготовления симуляционных моделей [6]. Материал для изготовления симуляционных анатомических моделей сердца должен удовлетворять ряду требований: быть прозрачным – обеспечивать визуальный контроль за проводимой операцией, быть рентгеноконтрастным для возможности флуороскопического контроля, не создавать магнитных возмущений при навигационном картировании.

По итогам обучения двух групп врачей-ординаторов – сердечно-сосудистых хирургов хирургической и эндоваскулярной методикам выполнения PADN на зачетных занятиях был получен удовлетворительный показатель времени выполнения операций, сопоставимый с данными реальной клинической практики, описанными в литературе.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование симуляционных технологий для освоения новых навыков сердечно-сосудистой хирургии позволяет сократить время обучения и оптимизировать время, затрачиваемое на выполнение операции.

Предложенная авторами анатомическая модель сердца позволила отработать как хирургический, так и эндоваскулярный способы проведения PADN. Последний выполнялся как под визуальным, так и под флуороскопическим контролем.

Исследование показало, что даже трехкратное выполнение манипуляции на модели сердца приводило к достоверному снижению затрачиваемого на выполнение процедуры времени, что в совокупности демонстрировало эффективность представленного симулятора для обучения операции PADN.

Применение симуляционной методики обучения для выполнения процедуры PADN выглядит перспективной учебной тактикой, с возможностью включения в симуляционный курс всего спектра катетерных аритмологических процедур и малоинвазивных хирургических вмешательств на сердце.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bresler L., Perez M., Hubert J., Henry J.P., Perrenot C. Residency training in robotic surgery: The role of simulation. *J Visc Surg.* 2020;157(3 Suppl 2):123–129. doi: 10.1016/j.jvisurg.
2. Ribeiro I.B., Ngu J.M.C., Lam B.K., Edwards R.A. Simulation-Based Skill Training for Trainees in Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(3):972–982. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.11.036.
3. Nikolsky A., Nemirova S., Trofimov N., Zakharov V. Simulation training in interventional cardiology using an anatomical model of the heart and main vessels "CorView". *Virtual Technologies in Medicine.* 2021;1:45–48. Available at: https://doi.org/10.46594/2687-0037_2021_1_1290 (in Russian)
4. Bagai A., O'Brien S., Al Lawati H., Goyal P., Ball W., Grantcharov T., Fam N. Mentored simulation training improves procedural skills in cardiac catheterization: a randomized, controlled pilot study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(5):672–9. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.970772.
5. Petrov V., Lebedev S., Pirova A., Nilolskiy A., et al. Cardiomodel – new software for cardiac electrophysiology simulation. In: Voevodin V., Sobolev S. (eds). *Supercomputing. RuSCDays. Communications in Computer and Information Science.* Springer, Cham: 2018;965:195–207. doi: 10.1007/978-3-030-05807-4_17
6. Vukicevic M., Mosadegh B., Min J.K., Little S.H. Cardiac 3D Printing and its Future Directions. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(2):171–184. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.12.001.



7. Humbert M, Kovacs G, Hoeper M.M., Badagliacca R., Berger R.M.F., Brida M., Carlsen J., Coats A.J.S., Escribano-Subias P., Ferrari P., Ferreira D.S., Ghofrani H.A., Giannakoulas G., Kiely D.G., Mayer E., Meszaros G., Nagavci B., Olsson K.M., Pepke-Zaba J., Quint J.K., Rådegran G., Simonneau G., Sitbon O., Tonia T., Toshner M., Vachieri J.L., Vonk Noordegraaf A., Delcroix M., Rosenkranz S.; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2023;61(1):2200879. doi: 10.1183/13993003.00879-2022.
8. Mandras S.A., Mehta H.S., Vaidya A. Pulmonary Hypertension: A Brief Guide for Clinicians. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(9):1978–1988. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.04.039.
9. Oliveira A.C., Richards E.M., Raizada M.K. Pulmonary hypertension: Pathophysiology beyond the lung. *Pharmacol Res.* 2020;151:104518. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104518.
10. Trofimov N., Medvedev A., Babokin V., Nikolsky A., Efimova I., Plechev V., Plecheva D., Babokina S., Kashin V., Zhamlikhanov N., Egorov D. Effectiveness of the Cox Maze-IV Procedure in Cardiac Surgery Patients With Atrial Fibrillation. *Kardiologija.* 2020;60(5):991. doi: 10.18087/cardio.2020.5.n991. (in Russian)
11. Kosonogov A., Nikolskiy A., Kosonogov K., Mayorova M., Katsubo E., Pozdyshev V., et al. The first experience of performing endovascular denervation of the pulmonary trunk in a patient with high pulmonary hypertension. *Medical Almanac.* 2017;3(48):41–43. (in Russian)
12. Zhang Y.J., Li M.H., Chen S.L. Pulmonary arterial hypertension: pharmacologic therapies and potential pulmonary artery denervation treatment. *EuroIntervention.* 2013;9 Suppl R:149–54. doi: 10.4244/EIJV9SRA25.
13. Chen S.L., Zhang Y.J., Zhou L., Xie D.J., Zhang F.F., Jia H.B., Wong S.S., Kwan T.W. Percutaneous pulmonary artery denervation completely abolishes experimental pulmonary arterial hypertension in vivo. *EuroIntervention.* 2013;9(2):269–76. doi: 10.4244/EIJV9I2A43.
14. Xie Y., Liu N., Xiao Z., Yang F., Zeng Y., Yang Z., Xia Y., Chen Z., Xiao Y. The progress of pulmonary artery denervation. *Cardiol J.* 2022;29(3):381–387. doi: 10.5603/CJ.a2020.0186.
15. Zhang H., Yu W., Zhang J., Xie D., Gu Y., Ye P., Chen S.L. Pulmonary artery denervation improves hemodynamics and cardiac function in pulmonary hypertension secondary to heart failure. *Pulm Circ.* 2019;9(2):2045894018816297. doi: 10.1177/2045894018816297.
16. Zhang H., Zhang J., Chen M., Xie D.J., Kan J., Yu W., Li X.B., Xu T., Gu Y., Dong J., Gu H., Han Y., Chen S.L. Pulmonary Artery Denervation Significantly Increases 6-Min Walk Distance for Patients With Combined Pre- and Post-Capillary Pulmonary Hypertension Associated With Left Heart Failure: The PADN-5 Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(3):274–284. doi: 10.1016/j.jcin.2018.09.021.
17. Rothman A.M.K., Vachieri J.L., Howard L.S., Mikhail G.W., Lang I.M., Jonas M., Kiely D.G., Shav D., Shabtay O., Avriel A., Lewis G.D., Rosenzweig E.B., Kirtane A.J., Kim N.H., Mahmud E., McLaughlain V.V., Chetcuti S., Leon M.B., Ben-Yehuda O., Rubin L.J. Intravascular Ultrasound Pulmonary Artery Denervation to Treat Pulmonary Arterial Hypertension (TROPHY1): Multicenter, Early Feasibility Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(8):989–999. doi: 10.1016/j.jcin.2019.12.027.



Ахвердиев Б.Д.

Евлахская районная центральная больница, Евлах, Азербайджан
Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей
имени А. Алиева, Баку, Азербайджан

Изменения индекса хрупкости после экстренных оперативных вмешательств у пациентов пожилого и старческого возраста с острыми абдоминальными патологиями

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 01.05.2023
Принята: 11.12.2023
Контакты: mic_amu@mail.ru

Резюме

Введение. Острые абдоминальные патологии у пациентов пожилого и старческого возраста имеют свои специфические свойства, которые непосредственно влияют на результаты лечения.

Цель. Изучить динамику изменений индекса хрупкости до и после операции у пожилых пациентов с острыми абдоминальными патологиями.

Материалы и методы. Проанализированы результаты хирургического лечения 255 пожилых пациентов с острыми патологиями органов брюшной полости. У всех пациентов вычисляли индекс хрупкости в день госпитализации, через 7 и 30 дней после операции с помощью опросника Эдмонта. Выжившие пациенты были приглашены в стационар для повторного обследования через 1 год после операции. Наряду с общими обследованиями изучалось динамическое изменение индекса хрупкости.

Результаты. Индекс хрупкости в день поступления был равен $8,39 \pm 0,15$. При детальном анализе было установлено, что у 118 пациентов (46,3%) индекс хрупкости находился в пределах от 7 до 9, у 69 (27,1%) – от 9 до 11; у 34 – ≥ 11 (13,3%), а у 34 (13,3%) – ≥ 12 . Через 30 дней после операции отмечено снижение индекса до $7,27 \pm 0,14$, разница была статистически значимой ($p < 0,001$). Сравнительный анализ между подгруппами выявил, что ни у одного из пациентов при поступлении не было индекса хрупкости от 5 до 7 баллов, в то время как через 30 дней после операции у 69 пациентов (27,1%) – от 5 до 7, что считается склонностью к хрупкости. Количество лиц с индексом хрупкости от 7 до 9 уменьшилось со 118 до 82 ($p < 0,0001$). У пациентов с индексом хрупкости до 9 он достоверно снизился в течение 30 дней после оперативного вмешательства. В течение года после операции наблюдался рост числа пациентов с индексом хрупкости > 12 .

Заключение. Определение индекса хрупкости у пациентов пожилого возраста при поступлении в стационар, а также динамическое наблюдение в разные сроки после операции может быть полезным при оценке интенсивности реабилитационных процессов. У пожилых пациентов с индексом хрупкости от 7 до 9 результаты,



полученные в ближайшем и отдаленном периодах после операции, были более обнадеживающими. Лица с индексом хрупкости от 9 до 12 должны находиться под динамическим амбулаторным наблюдением.

Ключевые слова: пожилые, экстренные абдоминальные операции, осложнения, индекс хрупкости, опросник Эдмонта

Bakhtiyar D. Akhverdiev
Yevlakh Regional Central Hospital, Yevlakh, Azerbaijan
Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev,
Baku, Azerbaijan

Changes in Frailty Index After Emergency Surgical Interventions in Elderly Patients with Acute Abdominal Pathologies

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 01.05.2023

Accepted: 11.12.2023

Contacts: mic_amu@mail.ru

Abstract

Introduction. Acute abdominal pathologies in senile and elderly patients have their own specific properties that directly affect the results of treatment.

Purpose. To study the dynamics of changes in the frailty index before and after surgery in elderly patients with acute abdominal pathologies.

Materials and methods. The results of surgical treatment of 255 elderly patients with acute pathologies of the abdominal organs were analyzed. In all patients, the frailty index was calculated on the day of hospitalization, 7 and 30 days after surgery using the Edmonton questionnaire. Surviving patients were invited to the hospital for re-examination 1 year after surgery. Along with general examinations, the dynamic change in the brittleness index was studied.

Results. The frailty index on the day of admission was 8.39 ± 0.15 . In a detailed analysis, it was found that in 118 patients (46.3%) the frailty index was in the range from 7 to 9; in 69 (27.1%) from 9 to 11; in 34 people ≥ 11 (13.3%); and in 34 patients (13.3%) ≥ 12 . 30 days after surgery, frailty index decreased to 7.27 ± 0.14 , the difference was statistically significant ($p < 0.001$). Comparative analysis between subgroups revealed that while none of the patients had a frailty index of 5 to 7 at admission, 30 days after surgery, 69 patients (27.1%) had an index of 5 to 7, which is considered to be frailty prone. The number of persons with frailty index from 7 to 9 decreased from 118 to 82 ($p < 0.0001$). In patients with a frailty index of up to 9, the frailty index significantly decreased 30 days after surgery. During the year after the operation, there was an increase in the number of patients with a frailty index > 12 .

Conclusion. Determination of the frailty index in elderly patients upon admission to a hospital, as well as dynamic observation at different times after surgery, can be useful

in assessing the intensity of rehabilitation processes. In elderly patients with a frailty index of 7 to 9, the results obtained in the immediate and long-term periods after surgery were more encouraging. Persons with a frailty index of 9 to 12 should be under dynamic outpatient observation with high caution.

Keywords: elderly, emergency abdominal surgery, complications, frailty index, Edmonton questionnaire

■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения в развитии хирургической помощи и анестезиологии, экстренные операции у пожилых пациентов по-прежнему относятся к группе вмешательств с высоким риском летальности. Большинство хирургов опираются на принятые стандарты или собственный личный опыт при хирургическом лечении пожилых пациентов [1–3]. Однако хирургические заболевания органов брюшной полости у пациентов пожилого и старческого возраста имеют свое специфическое клиническое течение, а клинические проявления заболевания существенно отличаются от таковых у лиц молодого возраста [4–6].

Наиболее частыми острыми абдоминальными патологиями у пожилых пациентов являются ущемленные грыжи передней стенки живота, острая кишечная непроходимость, острый калькулезный холецистит, перфорация полых органов. В последние годы интерес в литературе вызывают исследования по изучению индекса хрупкости. Хрупкость – это многомерный гериатрический синдром, характеризующийся повышенной уязвимостью к болезням. Клинически синдром хрупкости у пожилых людей характеризуется низкой физической активностью, слабостью, истощением и нарушением физиологических резервов нескольких систем органов. Индекс хрупкости (frailty index – FI) используется для измерения состояния здоровья стареющих людей. Пожилые пациенты с высоким индексом хрупкости имеют больший риск осложнений и летальности после оперативного лечения острых заболеваний органов брюшной полости [7–10].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить динамику изменений индекса хрупкости до и после операции у пожилых пациентов с острыми абдоминальными патологиями.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты обследования и лечения 255 пациентов пожилого и старческого возраста с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, которым была проведена экстренная операция в Евлахской районной центральной больнице и Сабунчинском медицинском центре на базе Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей. Из 255 пациентов было 154 мужчины (60,4%) и 101 женщина (39,6%). Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, 60–75 лет – пожилой возраст, ранняя старость; 75–90 лет – преклонный возраст, поздняя старость [11]. Поскольку с позиции определения индекса хрупкости деление на раннюю и позднюю старость не играет роли,



мы рассматривали пациентов единой возрастной группой. Средний возраст пациентов составил $69,1 \pm 0,4$ года (62–89 лет). Средняя масса тела пациентов была $83,5 \pm 2,15$ кг, рост $164,3 \pm 0,84$ см, ИМТ $28,7 \pm 0,5$ кг/м². Распределение пациентов по диагнозам представлено в таблице.

Всем пациентам проведены соответствующие лабораторные и клинично-инструментальные исследования в условиях стационара, уточнены диагноз и показания к операции. Пациентам с тяжелой сопутствующей патологией или нестабильной гемодинамикой проводили предоперационную подготовку. В зависимости от объема подготовки пациенты были разделены на 3 группы: предоперационная подготовка продолжительностью до 2 часов – 73 пациента (28,6%); от 2 до 6 часов – 77 (30,2%); более 6 часов – 105 (41,2%). Схема хирургической подготовки включала внутривенное введение коллоидно-кристаллоидных растворов, эвакуацию содержимого желудка назогастральным зондом, восстановление диуреза, антибиотики широкого спектра действия и другие мероприятия по необходимости.

Перед оперативным вмешательством пациенты осматривались анестезиологом. По оценке ASA, анестезиологический риск пациентов в среднем составил $3,13 \pm 0,08$. Общая анестезия была рекомендована 139 пациентам (54,5%), спинальная анестезия – 116.

Пациентам выполнялись открытые и лапароскопические оперативные вмешательства в соответствии с показаниями. Операции в основном проводились одной бригадой, уход в послеоперационном периоде осуществлялся в одних и тех же условиях. Продолжительность операций варьировала от 35 до 320 мин, в среднем $78,1 \pm 2,6$ мин. Осложнения в послеоперационном периоде оценивали по классификации Clavien – Dindo. Количество койко-дней составило $3,9 \pm 0,19$, максимальный срок пребывания в стационаре длился 18 дней.

У всех пациентов вычисляли индекс хрупкости в день госпитализации, через 7 и 30 дней после операции с помощью опросника Эдмонта. Определение индекса хрупкости по методике Эдмонта заключается в последовательных вопросах с хорошей конструктивной валидностью и высокой приемлемостью для пациентов. Девять доменов, изученных в ходе интервью, включают: когнитивные функции, функциональные показатели, общее состояние здоровья, функциональную независимость, социальную поддержку, фармакологический статус, пищевой аспект, психический статус и воздержание. Баллы начисляются пациенту в зависимости от ответа на каждый вопрос. В соответствии с набранными баллами выделяют следующие степени: ≤ 5 – нет хрупкости; 5–7 – есть склонность, ≥ 7 – хрупкость. У пациентов, включенных в наш материал, индекс хрупкости в день поступления был равен $8,39 \pm 0,15$.

Распределение пациентов по нозологиям Distribution of patients by nosology

Диагноз	Абсолютное число	%
Грыжи передней брюшной стенки	139	54,5
Острый калькулезный холецистит	68	26,7
Перфорация язвы желудка и двенадцатиперстной кишки	17	6,7
Желудочно-кишечные кровотечения	3	1,2
Острая кишечная непроходимость	18	7,1
Острый аппендицит	10	3,9

Выжившие пациенты были приглашены в стационар для повторного обследования через 1 год после операции. Наряду с общими обследованиями изучалось динамическое изменение индекса хрупкости.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучали частоту осложнений по классификации Clavien – Dindo через 7 дней после операции. У 44 пациентов (17,3%) не было необходимости в медикаментозных или инвазивных вмешательствах, несмотря на отклонения от нормального течения послеоперационного периода (Clavien – Dindo 1). У 128 пациентов (50,2%) были изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, потребовавшие парэнтерального питания и внутривенных инфузий для коррекции этих осложнений (Clavien – Dindo 2). У 72 пациентов возникли осложнения в процессе заживления раны, которые были устранены с помощью вмешательств под местной анестезией (Clavien – Dindo 3A). Вмешательств с общей анестезией не потребовалось, повторные оперативные вмешательства не выполнялись. У 1 пациента с тяжелым диабетом развилась почечная недостаточность и потребовался диализ (Clavien – Dindo 4A). Полиорганная недостаточность зарегистрирована у 9 пациентов (3,5%), из них 8 умерли. Один пациент был выписан после проведения интенсивных мероприятий. Летальный исход был у 8 пациентов, что составило 3,1%. Поскольку в нашей работе не ставилось целью анализировать осложнения в привязке к конкретному возрасту и виду операции, эти данные не рассматривались, основной акцент был сделан на изучении индекса хрупкости.

Индекс хрупкости в день поступления был равен $8,39 \pm 0,15$. При детальном анализе было установлено, что у 118 пациентов (46,3%) индекс хрупкости находился в пределах от 7 до 9; у 69 (27,1%) – от 9 до 11; у 34 (13,3%) – ≥ 11 ; а у 34 (13,3%) – ≥ 12 . Через 30 дней после операции отмечено снижение индекса до $7,27 \pm 0,14$, разница была статистически значимой ($p < 0,001$). Сравнительный анализ между подгруппами выявил интересные факты. Ни у одного из пациентов при поступлении не было хрупкости от 5 до 7 баллов, в то время как через 30 дней после операции 69 пациентов (27,1%) имели индекс от 5 до 7, что считается склонностью к хрупкости. Количество лиц с индексом хрупкости от 7 до 9 уменьшилось со 118 до 82 ($p < 0,0001$). Число пациентов с индексом от 9 до 11 уменьшилось с 69 до 56, а количество лиц с индексом, равным 11, уменьшилось с 34 до 33 ($p > 0,05$). В частности, следует отметить, число пациентов с выраженной хрупкостью (индекс ≥ 12) было статистически достоверно снижено, и через 30 дней после операции только у 15 пациентов наблюдалась выраженная хрупкость ($p < 0,01$).

При обследовании пациентов через 1 год после операции индекс хрупкости был равен 7,54 ($p < 0,0001$). Результаты сравнивали с дооперационными и с показателем индекса хрупкости через 30 дней после операции. Выявлено, что результаты через 30 дней после операции были достоверно ниже результатов, полученных до операции, несмотря на увеличение числа пациентов с индексом хрупкости в пределах 7–9 ($p < 0,05$). Хотя для других подгрупп индекса хрупкости имело место некоторое увеличение количества пациентов, разница между результатами достоверно не значима ($p > 0,05$). Достоверных изменений в числе пациентов с индексом от 9 до 11 не наблюдалось. Число пациентов с индексом хрупкости ≥ 12 уменьшилось в сравнении с данными при поступлении с 34 до 15 через 30 дней после операции. В течение года увеличилось число пожилых с индексом хрупкости ≥ 12 до 21 пациента, изменения не были статистически значимыми ($p > 0,05$).



■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты хирургического лечения заболеваний органов брюшной полости у лиц пожилого и старческого возраста существенно отличаются от результатов операций у лиц молодого возраста. У пациентов пожилого возраста адекватную тактику предоперационной подготовки следует выбирать в зависимости от давности анамнеза и степени тяжести заболевания. У пациентов этого контингента интенсивная предоперационная подготовка и оперативное вмешательство в течение первых 3 ч после поступления имеют больше шансов к снижению процента летальности.

Определение индекса хрупкости у пациентов пожилого возраста при поступлении в стационар, а также динамическое наблюдение в разные сроки после операции может быть полезным при оценке интенсивности реабилитационных процессов. У пожилых пациентов с индексом хрупкости от 7 до 9 результаты, полученные в ближайшем и отдаленном периодах после операции, были более обнадеживающими. Лица с индексом хрупкости от 9 до 12 должны находиться под динамическим амбулаторным наблюдением.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Eguaras Córdoba I, Herrera Cabezón J, Sánchez Acedo P, et al. The urgent surgery elderly mortality risk score: a simple mortality score. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019 Sep;111(9):677–682. doi: 10.17235/reed.2019.6187/2019
2. Wong SP, Zietlow KM, McDonald SR, Barbeito A, Colon-Emeric CS, Lagoo-Deenadayalan SA, Loyack N, Heflin MT, et al. Delaying elective surgery in geriatric patients: an opportunity for preoperative optimization. *Anesth Analg.* 2020 Jan;130(1):e14–e18. doi: 10.1213/ane.0000000000004335
3. Kennedy CA, Shipway D, Barry K. Frailty and emergency abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surgeon.* 2022 Dec;20(6):e307–e314. doi: 10.1016/j.surge.2021.11.009
4. Arvaniti K, Dimopoulos G, Antonelli M, et al. Abdominal Sepsis Study (AbSeS) Group on behalf of the Trials Group of the European Society of Intensive Care Medicine. Epidemiology and age-related mortality in critically ill patients with intra-abdominal infection or sepsis: an international cohort study. *Int J Antimicrob Agents.* 2022 Jul;60(1):106591. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106591
5. Martin AN, Hoagland DL, Turrentine FE, Jones RS, Zaydfudim VM. Safety of major abdominal operations in the elderly: a study of geriatric-specific determinants of health. *World J Surg.* 2020 Aug;44(8):2592–2600. doi: 10.1007/s00268-020-05515-0
6. Fabbian F, De Giorgi A, Ferro S, Lacavalla D, Andreotti D, Ascanelli S, Volpato S, Occhionorelli S. Post-operative all-cause mortality in elderly patients undergoing abdominal emergency surgery: role of Charlson comorbidity index. *Healthcare (Basel).* 2021 Jun 26;9(7):805. doi: 10.3390/healthcare9070805
7. Covino M, Salini S, Russo A, et al. Frailty assessment in the emergency department for patients ≥80 years undergoing urgent major surgical procedures. *J Am Med Dir Assoc.* 2022 Apr;23(4):581–588. doi: 10.1016/j.jamda.2021.12.039
8. Zattoni D, Montroni I, Saur NM, et al. Prediction of functional loss in emergency surgery is possible with a simple frailty screening tool. *World J Emerg Surg.* 2021 Mar 18;16(1):12. doi: 10.1186/s13017-021-00356-1
9. Skorus U, Rapacz K, Kenig J. The significance of comorbidity burden among older patients undergoing abdominal emergency or elective surgery. *Acta Chir Belg.* 2021 Dec;121(6):405–412. doi: 10.1080/00015458.2020.1816671
10. Han B, Li Q, Chen X. Frailty and postoperative complications in older Chinese adults undergoing major thoracic and abdominal surgery. *Clin Interv Aging.* 2019 May 22;14: p.947–957. doi: 10.2147/CIA.S201062
11. Dyussenbayev A. Age Periods Of Human Life. *Advances in Social Sciences Research Journal.* 2017;4(6). doi: 10.14738/assrj.46.2924



Alebady M.H.A.¹, Aldayyeni S.A.Z.¹, Alhijaj S.A.A.A.²✉

¹ University of Misan, Misan, Iraq

² Ministry of Health, Misan, Iraq

The Impact of COVID-19 Infection on the Results of Surgical Interventions (Experience of the Al-Zahrawi Surgical Hospital)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Alebady M.H.A. – conceptualization, methodology, formal analysis, investigation, resources, data curation, writing – original draft; Aldayyeni S.A.Z. – conceptualization, investigation, resources, data curation, visualization; Alhijaj S.A.A.A. – resources, data curation, writing – original draft, review, editing.

Ethics statement: this study was approved by the Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Misan (ID: #23). The article is published in the author's edition.

Submitted: 11.08.2023

Accepted: 11.12.2023

Contacts: ahmedalshewerd@gmail.com

Abstract

Introduction. SARS-CoV-2 infection has impacted all fields of life. It is raising the challenges, complications, morbidity, and mortality risk post-surgery. This study will determine the postoperative complication of COVID-19 pneumonia in patients who underwent surgical operations.

Purpose. To assess the postoperative complications of asymptomatic, mild, and severe COVID-19 infection in patients undergoing surgery.

Materials and methods. A retrospective study on participants undergoing surgery infected with COVID-19. The present study was conducted at Al-Zahrawi Surgical Hospital during a period from June 2022 to May 2023. Totally, 155 COVID-19 patients collected. The sample was divided into three groups: Asymptomatic (n= 31), Mild (n=69), and Severe (n=55) according to the severity of COVID-19. The data was collected from patient's reports and files in the Intensive care unit (ICU), recovery room, and operative theater which included the age of patients, gender, severity of COVID-19, types of surgery, sepsis, death, hospitalization, duration in ICU and any complication postoperative.

Results. Died subjects were more in the severe illness cases (n=23) than in mild and asymptomatic groups with a high statistical difference (p=0.002). Although, severe cases stayed more days in ICU (8.1 ± 3.3 days) than mild cases and asymptomatic. Only sepsis has a significant effect in the univariate model (p=0.001). Univariate and multivariate models revealed that a more severe course of infection, together with more severe surgical pathology, is associated with a greater likelihood of death and severe complications.

Conclusion. Severe COVID-19 pneumonitis undergoing surgery, has a great possibility of prolonged hospitalization and ICU when compared with those who are asymptomatic or have mild infection. All elective surgical procedures should be postponed during the COVID-19 pandemic. The threshold of emergency surgeries is higher in the COVID-19 pandemic period. As a result, we recommend promoting supportive treatment wherever possible, to delay or avoid the requirement for the surgery.

Keywords: COVID-19, morbidity, death rate, mortality, surgical procedures



Алебади М.Х.А.¹, Алдайени С.А.З.¹, Альхиджадж С.А.А.А.²✉

¹ Университет Мисана, Мисан, Ирак

² Министерство здравоохранения, Мисан, Ирак

Влияние инфекции COVID-19 на результаты хирургических вмешательств (опыт хирургической больницы Аль-Захрави)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Алебади М.Х.А. – концепция, методология, формальный анализ, исследование, ресурсы, обработка данных, написание текста; Алдайени С.А.З. – концепция, исследование, ресурсы, обработка данных, визуализация; Альхиджадж С.А.А.А. – ресурсы, обработка данных, написание текста, обзор, редактирование.

Этическое заявление: данное исследование было одобрено кафедрой хирургии медицинского факультета Университета Мисана (ID: № 23).

Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 11.08.2023

Принята: 11.12.2023

Контакты: ahmedalshewerd@gmail.com

Резюме

Введение. Инфекция SARS-CoV-2 повлияла на все сферы жизни и увеличила количество осложнений, заболеваемость и риск смерти после операции. Данное исследование позволит определить послеоперационные осложнения пневмонии, вызванной COVID-19, у пациентов, перенесших хирургические вмешательства.

Цель. Оценить послеоперационные осложнения бессимптомной, легкой и тяжелой форм инфекции COVID-19 у пациентов, перенесших вмешательство.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование пациентов, инфицированных COVID-19 и перенесших вмешательство. Настоящее исследование проводилось в хирургической больнице Аль-Захрави в период с июня 2022 года по май 2023 года. Всего были исследованы 155 пациентов с COVID-19. Выборку разделили на три группы в зависимости от формы COVID-19: бессимптомная (n=31), легкая (n=69) и тяжелая (n=55). Данные были собраны из отчетов отделения интенсивной терапии, в палатах послеоперационного наблюдения, операционных и включали возраст пациентов, пол, тяжесть COVID-19, типы хирургических вмешательств, сепсис, смерть, госпитализацию, продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и любые послеоперационные осложнения.

Результаты. Умерших было больше в группе пациентов с тяжелыми случаями заболевания (n=23), чем в легких и бессимптомных группах, с высокой статистической значимостью (p=0,002). Пациенты группы с тяжелым COVID-19 оставались в отделении интенсивной терапии дольше (8,1±3,3 сут.), чем легкие и бессимптомные. В одномерной модели только сепсис оказывает значимое влияние (p=0,001). Одномерные и многомерные модели показали, что более тяжелое течение инфекции в сочетании с более тяжелой хирургической патологией связано с большей вероятностью летального исхода и тяжелых осложнений.

Заключение. Тяжелая пневмония, вызванная COVID-19, у пациентов, подвергающихся хирургическим операциям, имеет большую вероятность длительной госпитализации в отделения интенсивной терапии по сравнению с теми, у кого нет симптомов

или инфекция протекает в легкой форме. Во время пандемии COVID-19 все плановые хирургические процедуры следует отложить, а порог экстренных операций выше. Рекомендуется проводить поддерживающее лечение (в случаях, когда это возможно), чтобы отложить или избежать необходимости хирургического вмешательства.

Ключевые слова: COVID-19, заболеваемость, уровень смертности, смертность, хирургические вмешательства

■ INTRODUCTION

Globally, COVID-19 infection has accounted for more than 690 million cases and more than 6 million deaths [1]. Cases that require surgical operations during the pandemic period grow up. The postoperative risks of rising complications including morbidity and mortality are one of the challenges of surgery during a pandemic in cases with active COVID-19. The mortality rate rises to 19.1% and 26% for elective and emergency surgery, respectively [2].

COVID-19 cause multisystem illnesses with short and long-term sequels. These are myocardial dysfunction, pericarditis, chronic pulmonary dysfunction, psychological distress, depression disorders, renal failure, fatigability, and musculoskeletal disturbances [3]. These impacted directly the postoperative recovery period in those undergoing surgery [4]. When the symptoms of COVID-19 persistently lead to rising complications and risks of peri and postoperative sequels [5].

■ PURPOSE OF THE STUDY

To assess the postoperative complications of asymptomatic, mild, and severe COVID-19 infection in patients undergoing surgery.

■ MATERIALS AND METHODS

Study Design and Setting

A retrospective study on participants undergoing surgery infected with COVID-19. The present study was conducted at Al-Zahrawi Surgical Hospital during a period from June 2022 to May 2023. Totally, 155 COVID-19 patients collected. The sample was divided into three groups: Asymptomatic (n= 31), Mild (n=69), and Severe (n=55) according to the severity of COVID-19.

Participants

All participants infected with COVID-19 during the pandemic who underwent surgery due to COVID-19 or other cases planning for surgery as an elective or emergency during the pandemic were enrolled.

Inclusion Criteria

1. Hospitalized COVID-19 cases.
2. New positive COVID-19 infection.
3. Seven days before surgical intervention.
4. One month postoperative.



5. Minimal invasive surgery.
6. Open surgery.

Exclusion Criteria

1. Loss of follow-up.
2. Uncooperative.
3. Unwilling.
4. Negative PCR.
5. Period postoperative more than a month.

Data Collection

These were collected from patient's reports and files in the Intensive care unit (ICU), recovery room, and operative theater which included the age of patients, gender, severity of COVID-19, types of surgery, sepsis, death, hospitalization, duration of ICU and any complication postoperative.

Statistical Analysis

These were done by SPSS V. 26. (IBM, NY, USA). The continuous variables were described as frequency and percentage while the categorical variables were described as mean and SD. The unpaired Student's *t*-test and the Chi-square test were used to compare between variables. Logistic regression analysis was used to describe the risk probabilities of variables on patients infected with COVID-19 undergoing surgery. Univariate and multivariate models were used to show the probabilities of the variables by Odds ratio. In all tests, a *p*-value of <0.05 was considered significant.

■ RESULTS

Table 1 listed the demographic, surgery details, hospitalization, complications, and death findings. Age, gender, surgery types, selectivity, sepsis and stay in the hospital

Table 1
Variables of the study

Variable		Asymptomatic (n= 31)	Mild (n=69)	Severe (n=55)	P-value
Age (years)		37.2±15.6	40.2±14.4	55.6±12.4	0.05
Gender	Male	19	35	31	0.59
	Female	12	34	24	
Surgery	Open	11	21	13	0.47
	Minimal invasive	20	48	42	
Electricity	Elective	22	40	38	0.3
	Emergency	9	29	17	
Sepsis	Yes	3	7	13	0.07
	No	28	62	42	
Death	Yes	2	19	23	0.002
	No	29	50	32	
Hospitalization (days)		4.6±2.2	6.5±2.5	14.8±4.6	0.73
ICU duration (days)		1.5±1.4	4.2±3.2	8.1±3.3	0.05
Complications	Yes	6	22	39	<0.0001
	No	25	47	16	

Table 2
Logistic regression of death and complication.

Variable	Univariate	Multivariate
	Odds ratio, 95%CI, P-value	
Age	1.43, 30.45–45.58, 0.67	2.22, 25.34–44.56, 0.07
Male: Female	0.68, 1.34–2.24, 0.88	0.78, 0.98–1.56, 0.92
Minimal invasive to Open	1.67, 3.65–4.55, 0.06	1.88, 2.98–5.57, 0.08
Elective to Emergency	1.45, 1.98–2.55, 0.69	2.04, 3.05–7.48, 0.7
Sepsis	4.63, 1.75–20.44, 0.001	2.65, 1.55–3.56, 0.06
Hospitalization	1.75, 0.95–1.58, 0.93	1.87, 1.69–3.86, 0.85
ICU duration	5.46, 3.75–17.55, 0.01	3.08, 2.66–8.84, 0.05

were not significantly different among groups of this study. However, dead subjects were more in the severe illness cases ($n=23$) than in mild and asymptomatic groups with a high statistical difference ($p=0.002$). Although, severe cases stayed more days in ICU (8.1 ± 3.3 days) than mild cases (6.5 ± 2.5 days) and asymptomatic (1.5 ± 1.4 days) with a significant difference ($p=0.05$).

Table 2 showed the regression analysis of the study regarding death and complications. Only sepsis has a significant effect in the univariate model ($p=0.001$), which that means when the patient developed sepsis, he nearly has a probability to pass or expose to complications in OR=4.63 folds than that without sepsis. Furthermore, univariate and multivariate models revealed that a more severe course of infection, together with more severe surgical pathology, is associated with a greater likelihood of death and severe complications (OR=5.46 and 3.08) with a significant difference ($p=0.01, 0.05$).

■ DISCUSSION

It is well known that patients with COVID-19 pneumonitis undergoing surgery have a great probability of morbidities and mortalities. That is why surgeons must be careful when deciding whether do surgery or not.

The immune system of the body is the most determinant of COVID-19 severity and individuals with immune dysfunction, are more liable to expose to high mortality post-COVID-19 pneumonitis [6]. Surgical procedures can lead to immediate impairment in the immune system [7] and even induction of releasing systemic inflammatory mediators and responses [8, 9].

During the pandemic, the goals of whole government over the world was to save as many as patients life, by let beds in hospitals and ICUs empty for new critical cases of COVID-19, drop unnecessary pressure on hospitals, anesthesia, and surgeons staffs ready for any intervention and to prevent the spreading possibility of COVID-19 pneumonitis among other patients, medical staffs and visitors [9].

In our locality, emergency procedures include head injuries, abdominal traumas, perforated and acute appendicitis, road traffic accidents, and burns. The priority in this matter for COVID-19 infection. Depending on these strategies, those detected with COVID-19 underwent minor surgical procedures.

These included chest tube insertion, central line administration, drainage tube insertion, and/or necrosis debridement [10]. These were referred to as short surgical



procedures which were done usually under local anesthesia. That does not require postoperative resuscitation in the ICU. These were acquired for supporting or saving life [11]. These approaches are also supported by Lei et al. [12] study.

Morbidity and mortality are great in severe COVID-19 cases compared to other groups. This is similar to Doglietto et al., [8] and Inzunza et al. [13].

In this study, age, gender, surgery types, selectivity, sepsis, and stay in the hospital were not significantly different among the groups of this study. This is similar to Lei et al., [15] findings.

The death rate was high in this study; this indicated that subjects with COVID-19 pneumonitis are at higher risk of mortality when undergoing surgical procedures. This rate was higher than that of the global prevalence of perioperative mortality among surgical patients with COVID-19 which was documented by Abate et al. [14].

Inzunza et al. [13], Rivett et al., [3], Doglietto et al., [8] and Di Martino et al., [15] recorded lower death rates. These discrepancies could be due to advanced and development facilities, in addition, to excellent training staff in that countries in comparison to Iraq, which was exposed to three Wars during the past periods of three decades. In China, Cai and co-authors reported a high mortality rate, yet this might be attributed to the large population and crowd in that country [16].

The pandemic period, pandemic severity, different protocols, variations in health policies, amount of resources, and different countries are the possible reasons for the observed discrepancies in the mortality and morbidity rates among different studies [13].

■ CONCLUSION

Severe COVID-19 pneumonitis undergoing surgery has a great possibility of prolonged hospitalization and ICU when compared with those who are asymptomatic or have a mild infection. All elective surgical procedures should be postponed during the COVID-19 pandemic. The threshold of emergent surgeries is higher in the COVID-19 pandemic period. As a result, we recommend promoting supportive treatment wherever possible, to delay or avoid the requirement for the surgery.

■ REFERENCES

1. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 2023. <https://covid19.who.int> (accessed 04/05/2023).
2. COVID Surg Collaborative. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *Lancet*. 2020 Jul 4;396(10243):27–38.
3. Rivett L., Sridhar S., Sparkes D., et al. Screening of healthcare workers for SARS-CoV-2 highlights the role of asymptomatic carriage in COVID-19 transmission. *Elife*. 2020 May 11;9:e58728.
4. Machhi J., Herskovitz J., Senan A.M., et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020 Sep;15(3):359–386.
5. COVID Surg Collaborative; Global Surg Collaborative. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study. *Anaesthesia*. 2021 Jun;76(6):748–758.
6. Chen N., Zhou M., Dong X., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507–513.
7. Amodeo G., Bugada D., Franchi S., et al. Immune function after major surgical interventions: the effect of postoperative pain treatment. *J Pain Res*. 2018 Jul 10;11:1297–1305.
8. Doglietto F., Vezzoli M., Gheza F., et al. Factors Associated With Surgical Mortality and Complications Among Patients With and Without Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA Surg*. 2020 Aug 1;155(8):691–702.
9. Stawicki S.P., Jeanmonod R., Miller A.C., et al. The 2019–2020 Novel Coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) Pandemic: A Joint American College of Academic International Medicine-World Academic Council of Emergency Medicine Multidisciplinary COVID-19 Working Group Consensus Paper. *J Glob Infect Dis*. 2020 May 22;12(2):47–93.

The Impact of COVID-19 Infection on the Results of Surgical Interventions (Experience of the Al-Zahrawi Surgical Hospital)

10. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239–1242.
11. Kumar P., Renuka M.K., Kalaiselvan M.S., Arunkumar A.S. Outcome of noncardiac sur-gical patients admitted to a multidisciplinary intensive care unit. *Indian J CritCare Med*. 2017;21(1):17–22.
12. Lei S., Jiang F., Su W., et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine*. 2020 Apr 5;21:100331.
13. Inzunza M., Romero C., Irarrázaval M.J., et al. Morbidity and Mortality in Patients with Perioperative COVID-19 Infection: Prospective Cohort in General, Gastroesophageic, Hepatobiliary, and Colorectal Surgery. *World J Surg*. 2021 Jun;45(6):1652–1662.
14. Abate S.M., Mantefardo B., Basu B. Postoperative mortality among surgical patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Patient Saf Surg*. 2020 Oct 12;14:37.
15. Di Martino M., Septiem J.G., Gonza'lez R.M., et al. (2020) Elective surgery during the SARS-CoV-2 pandemic (COVID-19): morbidity analysis and recommendations on patient prioritization and safety measures. *Span Surg*. 98(9):525–32.
16. Cai M., Wang G., Zhang L., et al. Performing abdominal surgery during the COVID-19 epidemic in Wuhan, China: a single-centred, retrospective, observational study. *Br J Surg*. 2020 Jun;107(7):e183–e185.

Флебодиа *легкая мелодия!*



Регистрационное удостоверение: МЗ РБ №4088/09/04/12/15/17/20 от 05.03.2020, бесспорно

phlebodia.by
LABORATOIRE
innotera
INTERNATIONAL

В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛИМФОВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ:

- для уменьшения ощущения тяжести или усталости в ногах, боли
- дополнительное лечение при нарушении микроциркуляции
- симптоматическая терапия острого геморроя

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ.
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ. ПРЕПАРАТ ПРОТИВОПОКАЗАН В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВОСКАРМЛИВАНИЯ.
ЛАБОРАТОРИИ ИННОТЕРА, ПРОИЗВЕДЕНО ИННОТЕРА ШУЗИ, ФРАНЦИЯ



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.4.037>



Черепенин М.Ю.¹✉, Лутков И.В.¹, Горский В.А.²

¹ Медицинский центр Елены Малышевой, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Анализ современных малоинвазивных методик хирургического лечения геморроидальной болезни: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Черепенин М.Ю., Лутков И.В., Горский В.А.; сбор материала, редактирование и обсуждение данных – Черепенин М.Ю., Лутков И.В.; проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации – Черепенин М.Ю., Горский В.А.

Подана: 31.08.2023

Принята: 11.12.2023

Контакты: md_mike@mail.ru

Резюме

В обзоре литературы представлено историческое развитие хирургических методов лечения геморроидальной болезни. Приводятся примеры наиболее эффективных современных малоинвазивных методик, анализируется опыт их применения, результаты различных комбинаций этих методик. Оценивается эффективность предлагаемых методов в зависимости от технической сложности применения, клинических ограничений, наличия осложнений, рецидивов заболевания и влияния на качество жизни пациентов. Также оценивается эволюция малоинвазивных методов лечения геморроя с течением времени на основании полученных ранее результатов лечения. Особое внимание уделено малоинвазивным методикам с прошиванием сосудистой ножки геморроидального узла, мукопексии и применению лазерных методик лечения геморроидальной болезни при 3-й и 4-й стадиях заболевания. Проанализированы печатные работы, посвященные физическим процессам, возникающим при лазерном воздействии на ткани в зависимости от длины волны применяемых лазерных установок. Также прослежена тенденция к комбинированию различных изолированных методик лечения геморроидальной болезни с целью повышения результата лечения пациентов с хроническим геморроем.

Ключевые слова: геморроидальная болезнь, геморрой, лазер, дезартеризация, мукопексия

Cherepenin M.¹✉, Lutkov I.¹, Gorskiy V.²

¹ Elena Malysheva Medical Center LLC, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Analysis of Modern Minimally Invasive Techniques of Surgical Treatment of Hemorrhoidal Disease: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design – Cherepenin M., Lutkov I., Gorskiy V.; material collection, editing and data discussion – Cherepenin M., Lutkov I.; critical content review, manuscript approval for publication – Cherepenin M., Gorskiy V.

Submitted: 31.08.2023

Accepted: 11.12.2023

Contacts: md_mike@mail.ru

Abstract

The literature review presents the historical development of surgical methods for the treatment of hemorrhoids. Examples of the most effective modern minimally invasive techniques are given, the experience of their application, the results of various combinations of these techniques are analyzed. The effectiveness of the proposed methods is evaluated depending on the technical complexity of the application, clinical limitations, the presence of complications, relapses of the disease and the impact on the quality of life of patients. Special attention is paid to minimally invasive techniques with the residence of the vascular pedicle of the hemorrhoid node, mucopexy and the use of laser techniques for the treatment of hemorrhoidal disease at stages 3 and 4 of the disease. The printed works devoted to the physical processes that occur during laser exposure to tissues, depending on the wavelength of the laser installations used, are analyzed. There is also a tendency to combine various isolated methods of treatment of hemorrhoidal disease in order to improve the outcome of treatment of patients with chronic hemorrhoids.

Keywords: hemorrhoidal disease, hemorrhoids, laser, dearterization, mucopexy

Геморрой (геморроидальная болезнь) – это патологическое увеличение геморроидальных узлов. Геморроидальные узлы представляют собой скопления кавернозной ткани в дистальной части прямокишечных артерий. В норме они локализируются чуть выше аноректального перехода (зубчатой линии) и удерживаются мышцей заднего прохода и эластичными волокнами в верхней части анального канала.

Распространенность заболевания составляет 130–145 человек на 1000 взрослого населения, удельный вес в колопроктологии составляет 34–41%. Более 50% людей в течение всей жизни наблюдают хотя бы 1 эпизод его проявления [1–3].

Патогенез геморроидальной болезни был изучен во 2-й половине прошлого века в работах Stelzner F. (1963), Thomson W. (1975), Капуллера Л.Л. и Ривкина В.Л. (1976) [4–6]. Основные механизмы заключаются в гемодинамических и дистрофических нарушениях. Увеличение притока артериальной крови и ухудшение оттока



в венозной системе приводят к увеличению узлов в размерах и открытию артерио-венозных шунтов. В результате возникают дистрофические изменения в фиксирующем аппарате (связке Паркса и мышце Трейца) с последующими разрывами и формированием порочного круга заболевания.

Хирургическое лечение геморроя имеет большую историю. В 1935 г. британские хирурги Milligan E. и Morgan C. впервые провели удаление геморроидальных узлов с прошиванием сосудистых ножек и открытым ведением послеоперационных ран [7]. Данный вид хирургического лечения стал классическим и с определенным успехом применяется по настоящее время.

В 1955 г. американский хирург Fergusson J.A. описал модификацию данной операции с ушиванием ран, что обуславливало снижение болевого синдрома, уменьшение риска послеоперационного кровотечения и ускорение сроков заживления ран [8].

Вслед за ним в 1956 г. английский хирург Parks A. предложил подслизистую резекцию геморроидальной ткани с перевязкой сосудистой ножки выше зубчатой линии для сохранения слизистой и снижения болевого синдрома [9]. Однако данная методика требовала высокой квалификации хирурга, больших временных затрат на операцию, создавала дополнительные риски возникновения послеоперационной анальной недостаточности.

Геморроидэктомия по методике Миллигана – Моргана, как отмечалось выше, получила наиболее широкое распространение в мировой медицинской практике. Однако ее основными недостатками являются длительный период реабилитации (до 40 дней) и достаточно высокий процент послеоперационных осложнений: дизурия – 15–24%; выраженный болевой синдром – 34–41%; кровотечение – 2–3%; гнойно-воспалительные осложнения – 2–3%; стриктура – 1–2%; недостаточность анального сфинктера – 1,8–4% [10]. При этом частота возникновения рецидивов заболевания в отдаленном периоде составляет не менее 8,3% [11]. Радикальность операции не всегда возможна при значительной выраженности патологических изменений геморроидальной ткани, так как это может привести к развитию послеоперационного стеноза [12].

Эти данные всегда обуславливали дальнейшие поиски улучшения результатов в хирургическом лечении геморроидальной болезни.

Одним из путей стало появление малоинвазивных методов лечения в хирургии. За счет снижения повреждения тканей организма удалось существенно снизить болевой синдром, риск послеоперационного осложнения, сроки госпитализации и реабилитации пациента.

В 1995 г. японский исследователь Morinaga K. предложил малоинвазивную процедуру трансанальной перевязки терминальных ветвей верхней прямокишечной артерии, что обеспечивало уменьшение притока крови к внутренним геморроидальным узлам. Оперативное лечение проводилось под контролем доплерографии [13]. По результатам исследования хирургическое лечение было выполнено 116 пациентам. Сроки госпитализации составляли 1–2 дня, при оценке болевого синдрома было выявлено значительное снижение его интенсивности и продолжительности. Рецидив заболевания наблюдался у 22 пациентов (19%).

В следующие годы происходил технический прогресс предложенной методики, и в 2000 г. был предложен первый доплер-анализатор с проктоскопом для выполнения трансанальной дезартеризации геморроидальных узлов.

Ретроспективный системный обзор 17 статей по трансанальной дезартеризации Giordano P. с соавт. (2009), выполненной у 1996 пациентов, дал следующие отдаленные результаты. Частота возникновения пролапса составляла 9%, кровотечений – 7,8%, болевого синдрома при дефекации – 4,7%. Большинство случаев возникновения симптомов рецидива заболевания фиксировалось у пациентов с 3-й и 4-й стадиями заболевания. В целом было отмечено значительное снижение послеоперационного болевого синдрома, сроков госпитализации и реабилитации в сравнении с классической геморроидэктомией [14].

Шельгин Ю. А. с соавт. (2003) на основании опыта дезартеризации у 102 пациентов отмечает положительный результат у 82,6% пациентов и возникновение симптомов рецидива заболевания у 17,4%. У 7 пациентов операция дополнялась лигированием латексными кольцами, а у 3 – введением склерозанта [15]. При ультразвуковой оценке линейного кровотока ниже выполненной перевязки геморроидальных артерий через 30 дней выявлялось его снижение на 55%.

Выявляемая частота рецидивов заболевания и послеоперационных осложнений, особенно среди пациентов с 3-й и 4-й стадиями геморроя, требовала новых практических решений.

Применяя цветное доплер-сканирование, Meintjes D. в 2000 г. изучил топографию терминальных ветвей верхней прямокишечной артерии и определил закономерность расположения 6 основных ветвей [16]. В соответствии с условным циферблатом их расположение в большинстве случаев локализуется на 1, 3, 5, 7, 9 и 11 часах. Дальнейшие исследования особенностей кровоснабжения геморроидальных сплетений в работах Aigner F. [17] и Schuurman J.P. [18] в 2006–2009 гг. определили, что в кровоснабжении внутреннего геморроидального сплетения преимущественно участвуют ветви верхней геморроидальной артерии. Также было выявлено, что часть ветвей имеют место вхождения в сплетение на уровне леваторов, что делает невозможным их перевязку при процедуре дезартеризации. На основании этого факта в работе Загрядского Е.А. (2005) были приведены доказательства улучшения результатов лечения по методике дезартеризации при дополнительной пликациии узла в его физиологическую позицию [19]. Рецидив заболевания в группе из 94 пациентов составил 13%. В 2006 г. Scheyer M. с соавт. провел анализ результатов лечения 308 пациентов методом дезартеризации, и было выдвинуто предположение о причинах рецидивов заболевания в послеоперационном периоде, связанных с реканализацией сосудов [20]. Накопленные данные послужили основой для создания комбинированной методики дезартеризации геморроидальных узлов в сочетании с мукопексией слизистой оболочки.

Техника мукопексии слизистой анального канала имеет большую историю. В 1949 г. Fournier H.J. впервые опубликовал положительные результаты лечения малого и среднего геморроя методом «облитерирующего шва». Удовлетворительные результаты лечения геморроя у 40 пациентов с 3-й и 4-й стадиями описывает Hussein A.M. (2001), фиксируя отсутствие рецидивов заболевания [21].

В 2006 г. была предложена комбинированная методика HAL-RAR, объединяющая в себе прошивание терминальных ветвей верхней прямокишечной артерии и мукопексию слизистой оболочки над увеличенным внутренним геморроидальным сплетением.



Методика совершенствовалась и обрела большую популярность в мировой практике благодаря небольшому проценту осложнений и хорошей послеоперационной реабилитации. Присоединение мукопексии позволило улучшить показатели рецидива пролапса для 3-й и 4-й стадии геморроя, но показатели во многих исследованиях сохранялись высокими.

Ratto С. (2017) сообщает о наличии через 44 месяца у 1000 наблюдаемых послеоперационных пациентов кровотечения у 12 (1,2%), пролапса у 46 (4,6%) и кровотечения и пролапса у 37 (3,7%). Частота рецидивов составила 8,5; 8,7 и 18,1% у пациентов с геморроем 2, 3 и 4-й стадии соответственно [22].

Lucarelli P. с соавт. (2013), сравнивая 2 группы пациентов с геморроем 3–4-й стадии после выполнения HAL-RAR (63 человека) и степлерной геморроидэктомии (61 человек), указывает на рецидив заболевания в период 42 недель послеоперационного наблюдения у 21 пациента, у 16 пациентов (25,4%) из группы HAL-RAR и у 5 (8,2%) из группы степлерной методики [23].

При анализе научных исследований по результатам отдаленного лечения геморроя 3-й и 4-й стадий большинство источников дают схожие результаты по частоте выявления рецидивов заболевания в виде пролапса или кровотечения. При сроках наблюдения до 5 лет эти данные колеблются от 8,2 до 25,6%. По предположению многих авторов, такие резкие различия обусловлены определенной технической сложностью методики, требующей технического мастерства исполнителя и наличия значительного практического опыта ее проведения [24–26].

За 2 десятилетия применения методики HAL-RAR были практически полностью изучены анатомические особенности и их влияние на клинические результаты. Накопленный опыт заставил исследователей задаться вопросом о целесообразности проведения доплер-контроля во время выполнения операции. Расположение ветвей верхней прямокишечной артерии весьма вариабельно, а доплер-контроль не всегда позволяет точно оценить глубину залегания сосуда и его расположение относительно слоев стенки кишки и анального канала. Одним из первых это отметил Infantino A. с соавт. в 2010 г. [27].

Вслед за ним Schuurman J.P. (2012) в своей работе при сравнительном анализе проведения процедуры HAL с применением доплер-контроля и без него подтвердил лучшие результаты лечения пациентов с геморроем 2–3-й стадии во 2-й группе [28]. Результаты оценивались по кровотечениям (13 и 33% соответственно) и возникновению пролапса в послеоперационном периоде (34,8 и 45,9%).

Aigner F. с соавт. (2016) при использовании доплер-контроля в процедуре HAL-RAR у 142 пациентов с геморроем 3–4-й стадии делает вывод о малой эффективности изолированной манипуляции HAL [29]. Только в сочетании с шовной геморроидопексией или мукопексией методика дает стойкий положительный результат с достоверным снижением числа послеоперационных осложнений и рецидивов.

Поповцев М.А. с соавт. (2021) при оценке результатов проведения процедуры HAL-RAR сравнивает доплер-контроль с пальпаторным определением пульсации приносящей артерии в области аноректального перехода на примере 2 групп из 27 и 30 пациентов. Результаты исследования показывают отсутствие разницы результатов лечения в обеих группах [30].

В последние несколько лет многочисленные работы также выявляют отсутствие существенной разницы ближайших и отдаленных результатов лечения при процедуре HAL-RAR, проводимой с применением ультразвукового контроля и без него [31–33].

В любом случае прошивание приносящих сосудов в хирургическом лечении геморроидальной болезни доказанно обеспечивает снижение кровотока в геморроидальных артериях, а мукопексия дополняет этот эффект и позволяет снизить вероятность послеоперационного кровотечения и пролапса. Но, по разным данным, частота их возникновения может колебаться от 8 до 34% и зависит от мастерства оперирующего специалиста и категорий исследуемых пациентов [34–36].

Для дальнейшего улучшения результатов малоинвазивного лечения геморроидальной болезни комбинированные методики продолжали сочетаться с различными видами физического воздействия на патологически измененные ткани. Одним из таких видов воздействий стало лазерное излучение.

Лазерное воздействие применяется в колопроктологии более 40 лет. Первыми аппаратами были CO₂- и неодимовые лазеры, которые использовались для рассечения и прижигания тканей. Первый CO₂-лазерный аппарат в нашей стране был разработан профессорами Стельмахом М.Ф. и Скобелкиным О.К. в 70-х гг. прошлого века. Авторы первых научных исследований отмечали хороший гемостатический и антисептический эффект применяемого воздействия. В процессе заживления лазер позволял уменьшить экссудативную реакцию, ускорял формирование грануляционной ткани, снижал процессы грубого рубцевания [37–39]. В результатах исследований отмечалась высокая эффективность и безопасность предлагаемых методик.

В работе Ellison G.W. с соавт. (1995) были проанализированы 20 случаев лазерного лечения перианальных свищей у собак, в 19 случаях отмечено достижение излечения заболевания. Отмечен низкий послеоперационный болевой синдром, отсутствие существенных осложнений [40].

Leff E.I. (1992) и Brown D.S. с соавт. (1992) предлагают методики лазерного прижигания внутренних геморроидальных сплетений в амбулаторных условиях. При сравнении с проведенными закрытыми геморроидэктомиями не отмечено различий в результатах хирургического лечения [41, 42].

По аналогии с процедурой HAL-RAR в начале XXI в. проводится сразу несколько интересных работ по термооблитерации ветвей верхней прямокишечной артерии с помощью внутрисосудистого лазерного воздействия.

Salfi R. (2009) в своей работе предлагает новое решение в методике лечения геморроидальной болезни – внутрисосудистое лазерное воздействие. В группе из 200 пациентов под доплер-контролем выполняется внутрисосудистая термооблитерация лазерным излучением с длиной волны 980 нм нижних ветвей верхней прямокишечной артерии по типу HAL без их прошивания. Через 12 месяцев у 91% пациентов зафиксирован положительный результат [43]. Методика получила название HeLP (Hemorrhoid laser prosedure).

Giamundo P. с соавт. (2011) провели анализ лечения 284 пациентов с геморроем 2–3-й стадии по методике HeLP с перевязкой 12 ветвей питающих артерий. Двухлетнее наблюдение выявило положительный результат у 89,9% пациентов.

Минимальный болевой синдром, малая продолжительность манипуляции, быстрая реабилитация создавали желаемую перспективу методики. Однако более



поздние исследования показали значительно более высокие цифры рецидива заболевания, и эти цифры напрямую коррелировали с длительностью наблюдений [44].

Crea N. с соавт. (2021) на примере наблюдения 189 пациентов после проведения HeLP говорит о 60% положительных результатов при лечении геморроя 2–3-й стадии [45].

Делается предположение о вероятности реканализации термооблитерированных артерий в отдаленном послеоперационном периоде.

Эффект лазерного излучения основывается на поглощении избыточной тепловой энергии тканями организма. Чем выше мощность и дольше воздействие, тем сильнее разрушающее действие. Исследования показали, что при проникающем в окружающие ткани лазерном воздействии в тепловом спектре от 45 до 80 °C мы наблюдаем коагуляцию, от 80 до 150 °C – вапоризацию, при температуре выше 150 °C происходит карбонизация тканей, т. е. их полное разрушение [46, 47]. Кроме разрушающего эффекта в сосудистой хирургии стал исследоваться и применяться другой эффект: температурное воздействие на сосудистое русло вызывает образование тромбозов, денатурацию белков с различными конечными результатами, в том числе и с термооблитерацией. Такая своеобразная пластика тканей происходит с разными результатами в зависимости от продолжительности и мощности воздействия до наступления окончательной абляции тканей (температуре воздействия ниже 150 °C).

Поэтому с развитием лазерной хирургии основными актуальными вопросами явились уменьшение проникающей зоны некроза в окружающие ткани и возможности применения излучения с различной мощностью и длиной волны. Для этих целей наиболее подходящими источниками стали диодные лазеры, которые обладают возможностями фокусного воздействия и широким волновым спектром излучения.

Основным хромофором лазерного излучения являются гемоглобин, мелатонин и вода. Тканевые хромофоры оптимально поглощают энергию при длине волны около 660 нм, вода – при длине волны более 1150 нм. То есть повреждение тканевых структур при длинах волны более 1150 нм становится менее выраженным [48].

В 2008 г. в экспериментальной работе Plapler H. на обезьянах показывает высокую эффективность применения диодного лазера в хирургическом лечении геморроя путем воздействия на подслизистую кавернозную ткань [49].

В 2012 г. Jahanshahi A. с соавт. сообщили о результатах лечения 341 пациента с геморроем 2, 3 и 4-й стадии с помощью внутритканевого воздействия диодным лазером. Осложнения наблюдались в 6% случаев, рецидивов и осложнений через 1 год выявлено не было [50]. Сопоставимые результаты были отмечены в последующих публикациях по анализу результатов интранодальной лазерной деструкции внутренних геморроидальных узлов с длиной волны применяемого излучения 980 нм [51, 52].

С течением времени, комбинируя разные показатели мощности и длины волны лазерного излучения, исследователи склоняются в сторону снижения мощности излучения и увеличения длины волны для меньшего повреждения тканей и создания условий не для абляции, а для пластики кавернозной ткани путем формирования очагов послеоперационного фиброза с сохранением свойств нормальной слизистой анального канала.

Гаин Ю.М. и Шахрай С.В. в 2018 г. при экспериментальных исследованиях разных волновых спектров сделали вывод, что лазерное излучение с длиной волны

около 1500 нм лучше поглощается тканями прямой кишки, позволяет снизить зону проникающего коагуляционного воздействия, ускоряет регенерацию тканей. Уже с 3-х суток в зоне воздействия определяются клеточно-волоконистые структуры без формирования вапоризационных полостей в сочетании с гиперплазией предшественников фибробластов. К 8-м суткам выявляется распространенный фиброз с диффузно-очаговым серозно-продуктивным воспалением и капиллярным ангиозом, формируется обширная зона многоклеточной фиброзной ткани, очаги фиброза разной степени зрелости, волоконистый компонент выражен меньше клеточного. К 12-м суткам происходит заживление ран с мало выраженной воспалительной инфильтрацией тканей, пролиферацией фибробластов с формированием грануляционной и фиброзной ткани [53].

Эти эффекты легли в основу методики LHP – дозированного внутритканевого нагрева геморроидального узла через лазерный световод с последующим склерозированием и окклюзией сосудистого компонента.

Методика LHP получила широкое распространение благодаря технической простоте, скорости выполнения операции, низкому послеоперационному болевому синдрому, низкому риску послеоперационных осложнений, быстрой реабилитации пациентов [54–58].

Исследования показали, что в процессе лазерного воздействия на анальный канал и дистальную часть прямой кишки с длиной волны излучения 1470 нм не повреждается слизистая оболочка и структура сфинктера. Кроме того, денатурация подслизистых белков вызывает обширный фиброз и слизистая оболочка прилипает к подлежащей ткани, предотвращая во многих случаях пролапс [59, 60].

Однако оставались актуальными несколько важных вопросов. Процедура не решала проблему геморроя 4-й стадии. При геморрое 3-й стадии с выраженным пролапсом и значительном разрастании слизистой оболочки внутренних геморроидальных узлов рецидивы заболевания в послеоперационном периоде составляли от 9 до 28%. И частота выявления рецидивов заболевания напрямую коррелировала с длительностью послеоперационного наблюдения [61–64].

Возникла идея совместить процедуру HAL-RAR и подслизистую лазерную вапоризацию в 1 комбинированную методику. Одной из первых научных работ в этом направлении стало исследование Неменова Е.Г. с соавт. (2013). В группе из 31 пациента с геморроем 3–4-й стадии выполнялась лазерная внутритканевая деструкция на мощности 6 Вт с длиной волны 970 нм аппаратом «ИРЭ-Полюс» и проксимальное шовное лигирование с лифтингом слизистой. Отмечено сокращение времени операции, ускорение сроков реабилитации, высокая эффективность лечения. Однако также был отмечен достаточно высокий болевой синдром – до 9 баллов по ВШЭ в первые 3 суток у 18 (58%) пациентов, отсутствуют данные об отдаленных результатах [65].

В этом же году Шахрай С.В. (2013) представляет результаты новой комбинированной методики лечения геморроя 3-й стадии с применением внутритканевой лазерной деструкции внутренних геморроидальных узлов и последующей геморроидопексией вапоризированных тканей. Автор указывает на разницу эффектов излучения с длинами волны 980 и 1560 нм. В режиме 1560 нм возможно снижение мощности воздействия, ткани разогреваются медленнее, глубина проникновения



увеличивается в 2 раза, в 8 раз снижается величина поглощаемой тканями энергии на единицу объема. Математическое моделирование и клинические наблюдения показали значительно меньший риск карбонизации тканей, что существенно снижает болевой синдром и риск осложнений. В тканях при этом преобладают процессы денатурации [66]. При сравнении с группой пациентов, получивших лечение в виде закрытой геморроидэктомии, автор отмечает существенное снижение болевого синдрома и сроков реабилитации в исследуемой группе. Контрольный осмотр через 1 год не выявил различий по результатам лечения.

Родоман Г.В. и Корнев Л.В. с соавт. в 2017 г. продолжают исследование в этом направлении на примере сравнительного анализа 3 групп пациентов с геморроем 2–3-й стадии, прооперированных различными способами. В исследуемой группе выполнялись дезартеризация и лазерная деструкция, в первой контрольной – HAL-RAR, во второй – степлерная геморроидэктомия. Отмечена суммарная лучшая эффективность лечения в исследуемой группе – отсутствие рецидивов через 1 год (в группе HAL-RAR – 10%), низкий болевой синдром и быстрая реабилитация в сравнении с геморроидэктомией, снижение общего числа послеоперационных осложнений. Среднее время проведения вмешательств не указывалось [67].

Shu Yu Lim с соавт. (2022) анализирует тяжесть возникающих кровотечений и послеоперационного отека с болевым синдромом среди 2 групп пациентов – после проведения LHP и после LHP с перевязкой геморроидальных артерий. Достоверных различий не выявлено. Данных по рецидиву заболевания не предоставлено [68].

Anushtup D. с соавт. (2021) выполняют HAL-LHP у 75 пациентов с геморроем 2–3-й стадии. Перевязка артерий проводится под пальцевым контролем. Низкий послеоперационный болевой синдром, отсутствие значимых послеоперационных осложнений, рецидивы заболевания через 16,6 месяца в 5,33% случаев свидетельствуют о высокой эффективности применяемой методики [69].

Сочетание LHP и геморроидэктомии по Фергюсону применяют в своем исследовании Fatih Yanar с соавт. (2022). Сравнительный анализ 3 групп пациентов (154 пациента) с предлагаемой комбинированной методикой, изолированной LHP и геморроидэктомией по Фергюсону выявляет преимущество комбинированной методики по наличию осложнений в послеоперационном периоде и выявлению рецидивов заболевания при сроках наблюдения не менее 2 лет [70].

Схожие результаты в своей работе представляет Sanjay Singla (2021), сочетая LHP и перевязку геморроидальных артерий [71].

Анализируя накопленные данные, Черепенин М.Ю. и Лутков И.В. (2023) предлагают новую комбинированную методику хирургического лечения геморроя 2, 3 и 4-й стадии, объединяющую внутритканевую лазерную деструкцию, доплер-неконтролируемую дезартеризацию и мукопексию внутренних геморроидальных узлов в сочетании с электроэксцизией наружного геморроидального компонента по показаниям [72]. Сравнительный анализ с геморроидэктомией на примере хирургического лечения 1386 пациентов с геморроем 2, 3 и 4-й стадии показывает преимущество комбинированной малоинвазивной методики по болевому синдрому, наличию послеоперационных осложнений, срокам реабилитации. При оценке результатов лечения через 1 год случаев рецидива заболевания не выявлено [73]. Отмечаются простота техники предлагаемой методики и высокая скорость проведения хирургического вмешательства.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что малоинвазивные методики лечения геморроидальной болезни на сегодняшний день обладают рядом существенных преимуществ перед классическими методами иссечения. Это проявляется в значительном снижении послеоперационного болевого синдрома, ускорении сроков реабилитации пациентов, возможности проведения хирургического лечения в условиях стационара одного дня. Сочетание малоинвазивных методов внутритканевой лазерной деструкции на малых мощностях, дезартеризации и мукопексии позволяет минимизировать риски послеоперационных осложнений, повышает качество жизни пациента в ближайшем послеоперационном периоде, при сроках наблюдения более 2 лет обеспечивает отсутствие рецидива вне зависимости от стадии и клинических проявлений заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. The Standards Task Force American Society of Colon and Rectal Surgeon. Practice parameters for the treatment of hemorrhoids. *Dis Colon Rectum*. 1990;33:992–3. doi: 10.1007/BF02139115
2. Vorobyov G.I., Shelygin Yu.A., Blagodny L.A. *Haemorrhoids*. Moscow: Littera; 2010. (in Russian)
3. Bradley RD, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Hemorrhoids. *Dis Colon Rectum*. 2018;61:284–292.
4. Stelzner F, Staubesand J, Machleidt H. The corpus cavernosum recti-basis of internal hemorrhoids. *Langenbecks Archiv Fur Klinische Chirurgie... Vereinigt Mit Deutsche Zeitschrift Fur Chirurgie*. 1962;299:302–312. (in German)
5. Thomson W.H. The nature of haemorrhoids. *The British Journal of Surgery*. 1975;62(7):542–552.
6. Rivkin V.L., Kapuller L.L. *Haemorrhoids*. Moscow: Medicine; 1976. 159 p. (in Russian)
7. Milligan ETC, Morgan CN, Jones LE, et al. Surgical anatomy of the anal canal, and the operative treatment of haemorrhoids. *Lancet*. 1937;230:1119–24.
8. Fergusson J.A., et al. Closed hemorrhoidectomy. *Dis. colon rectum*. 1959;2(2):176–179.
9. Parks A. The surgical treatment of hemorrhoids. *Br J Surg*. 1956;43:337–51. doi: 10.1002/bjs.18004318002
10. Clinical recommendations of the Russian Federation. 2018–2020. Hemorrhoidal disease. (in Russian)
11. Rivkin V.L., Kapuller L.L., *Hemorrhoids. Constipation*. M.: Medicine; 2000. 143 p. (in Russian)
12. Cherkasov M.F., Ivanova A.A., Pomazkov A.A. Prevention of postoperative complications in patients with chronic combined hemorrhoids with a "circular" arrangement of hemorrhoids. *Coloproctology*. 2011;(2):33–38. (in Russian)
13. Morinaga K, Hasuda K, Ikeda T. A novel therapy for internal hemorrhoids: ligation of the hemorrhoidal artery with a newly devised instrument (Moricorn) in conjunction with a Doppler flowmeter. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:610–3.
14. Shelygin Yu.A., Titov A.Yu., Veselov V.V., Kanametov M.Kh. The results of ligation of the distal branches of the superior rectal artery under the control of ultrasound Doppler in chronic hemorrhoids. *Khirurgiya*. 2003;(1):39–44. (in Russian)
15. Giordano P, Overton J, Madeddu F, Zaman S, et al. Transanal hemorrhoidal dearterialization: a systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(9):1665–1671. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181af5f0f4
16. Meintjes D. Doppler guided hemorrhoidal artery ligation (HAL) for the treatment of hemorrhoids. Results in 1415 patients. Patients studies 2000. Available at www.pharma.it/eng/pati.htm.
17. Aigner F, Bodner G, Gruber H, et al. The Vascular Nature of Hemorrhoids. *J. Gastrointest Surg*. 2006;10(7):1044–1050. doi: 10.1016/j.jgassur.2005.12.004
18. Schuurman JP, Go PM, Bleys RL. Anatomical branches of the superior rectal artery in the distal rectum. *Colorectal Dis*. 2009;11(9):967–71. doi: 10.1111/j.1463-1318.2008.01729.x
19. Zagryadsky E.A. Experience in outpatient treatment of chronic hemorrhoids by suture ligation of hemorrhoidal arteries under the control of ultrasound Doppler. *Coloproctology*. 2005;1(11):20–26. (in Russian)
20. Scheyer M, Antonietti E, Rollinger G, et al. Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation. *Am J Surg*. 2006;19(1):89–93. doi: 10.1016/j.amjsurg.2005.10.007
21. Hussein AM. Ligation-anopexy for treatment of advanced hemorrhoidal disease. *Dis Colon Rectum*. 2001;44(12):1887–90. doi: 10.1007/bf02234474
22. Ratio C, Campenni P, Papeo F, Donisi L, Litta F, Parello A. Transanal hemorrhoidal dearterialization (THD) for hemorrhoidal disease: a single-center study on 1000 consecutive cases and a review of the literature. *Tech Coloproctol*. 2017;21(12):953–962. doi: 10.1007/s10151-017-1726-5
23. Lucrelli P, Picchio M., Caporossi M., Francesco De Angelis, A Di Filippo. Transanal haemorrhoidal dearterialisation with mucopexy versus stapler haemorrhoidopexy: A randomised trial with long-term follow-up. *Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 2013 May;95(4):246–51. doi: 10.1308/003588413X13511609958136
24. Qurat Ul Ain, Yasir Bashir, Emmanuel Eguare. Evaluation of the effectiveness and patients' contentment with transanal haemorrhoidal artery dearterialisation and mucopexy (THD) for treatment of haemorrhoidal disease: a 6-year study. *Ir Journal of Medical Science*. 2017 December;187(7). doi:10.1007/s11845-017-1715-8
25. Titov A.Yu., Abritsova M.V., Orlova L.P., Fomenko O.Yu., et al. Comparative efficacy of Doppler-controlled desarterization with mucopexy and hemorrhoidectomy. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2016;26(2):58–63. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-58-63. (in Russian)



26. Faucheron JL, Poncet G, Voirin D, et al. Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation and rectoanal repair (HAL-RAR) for the treatment of grade IV hemorrhoids: long-term results in 100 consecutive patients. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(2):226–31. doi: 10.1007/DCR.0b013e318201d31c
27. Infantino A, Bellomo R, Dal Monte PP, et al. Transanal haemorrhoidal artery echodoppler ligation and anopexy (THD) is effective for II and III degree haemorrhoids: a prospective multicentric study. *Colorectal Dis*. 2010;12(8):804–809. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.01915.x
28. Schuurman J.P. *Artery ligation in the treatment of hemorrhoidal disease* (dissertation). Utrecht University Repository; 2012.136 p.
29. Aigner A, Kronberger I, Oberwalder M, et al. Doppler-guided haemorrhoidal artery ligation with suture mucopexy compared with suture mucopexy alone for the treatment of grade III haemorrhoids: a prospective randomized controlled trial. *Colorectal Dis*. 2016;18(7):710–16. doi: 10.1111/codi.13280
30. Popovtsev M.A., Alekberzade A.V., Krylov N.N. Ligation of hemorrhoidal arteries without ultrasound Doppler navigation in the surgical treatment of hemorrhoidal disease. *Surgery. Journal them. N.I. Pirogov*. 2021;(12):49–55. doi: 10.17116/hirurgia202112149. (in Russian)
31. Mahdi Alemrajabi, Abolfazl Akbari, Sara Sohrabi, Mohammad Reza Zadehkermani. Simple mucopexy and hemorrhoidal arterial ligation with and without Doppler guide: a randomized clinical trial for a short-term outcome. *Annals of Coloproctology*. 2022 May;38. doi:10.3393/ac.2022.00017.0002
32. Carlos Sobrado, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Lucas Faraco SOBRADO, Sérgio Carlos Nahas, Ivan Cecconello. A new approach for hemorrhoid disease: selective dearterialization and mucopexy without doppler guidance. *Brazilian archives of digestive surgery*. 2021 May;34(1). doi:10.1590/0102-672020210001e1560. (in Portuguese)
33. Saad Rehman. Haemorrhoidal artery ligation and/or suture mucopexy for haemorrhoidal disease with or without the use of Doppler ultrasonography: a meta-analysis of randomized, controlled trials. International Surgical Congress of ASGBI. Telford; 2019. doi: 10.1002/bjs.11340
34. Theodoropoulos GE, Sevrisianos N, Papaconstantinou J, et al. Doppler-guided haemorrhoidal artery ligation, rectoanal repair, sutured haemorrhoidopexy and minimal mucocutaneous excision for grades III-IV haemorrhoids: a multicenter prospective study of safety and efficacy. *Colorectal Dis*. 2010;12(2):125–134. doi: 10.1111/j.1463-1318.2008.01739.x
35. Titov A.Yu., Abritsova M.V., Orlova L.P., Fomenko O.Yu., et al. Comparative efficacy of Doppler-controlled desarterization with mucopexy and hemorrhoidectomy. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2016;26(2):58–63. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-58-63. (in Russian)
36. Brown S, Tiernan J, Biggs K, et al. The Hub8Le Trial: haemorrhoidal artery ligation (HAL) versus rubber band ligation (RBL) for symptomatic second- and third-degree haemorrhoids: a multicentre randomized controlled trial and health-economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(88):1–150. doi: 10.3310/hta20880
37. Skobelkin O.K., E.I. Brekhov, Bashilov V.P. A.A. Belyaev, N.V. Kochurkov. Using a laser scalpel when removing hemorrhoids. *Vestn Khir Im II Grekova*. 1980 January;124(1):63–5. (in Russian)
38. Khvan S.A., Rustanov I.R., Shishkin V.N., et al. Our experience in the treatment of proctonic rectal fistulas using a laser scalpel, helium-neon laser therapy and lymphotropic antibiotic therapy. Topical issues of proctology. Proceedings of the All-Union Conference. 1989. P. 202–204. (in Russian)
39. Thorne MC, Lee PW. Surface laser ablation of internal haemorrhoids using the carbon dioxide laser. *JR Coll Surg Edinb*. 1992 Oct;37(5):350.
40. Ellison GW, Bellan JR, et al. Treatment of perianal fistulas with ND:YAG Laser –results in Twenty cases. *Veterinary surgery*. 1995;24:140–147.
41. Leff E.I. Hemorrhoidectomy – laser vs nonlaser: Outpatient surgical experience. *Diseases of the Colon & Rectum*. 1992;35(8):743–746.
42. Brown DC 1, Smith JS. Surface laser ablation of internal haemorrhoids using the carbon dioxide laser. *JR Coll Surg Edinb*. 1992 Feb;37(1):51.
43. Salfi R. A new technique for ambulatory hemorrhoidal treatment. *Coloproctology*. 2009;31:99–103.
44. Giamundo P, Cecchetti W, Escribano L, et al. Doppler-guided hemorrhoidal laser procedure for the treatment of symptomatic experimental hemorrhoids: background and short-term clinical results of a new mini-invasive treatment. *Surgical Endoscopy volume*. 2011;25(5):1369–1375.
45. Crea N, Pata G, Lippa M, et al. Hemorrhoidal laser procedure (HeLP) for second- and third-degree hemorrhoids: results from a long-term follow-up analysis. *Lasers in Medical Science*. 2022 Feb;37(1):309–315. doi: 10.1007/s10103-021-03249-6
46. Shevchenko Yu.L., Stoyko Yu.M., Mazaishvili K.V. *Laser surgery for varicose veins*. 2010. 195 p. (in Russian)
47. Gogoleva N.G. *The use of lasers in science, technology, medicine*. 2007. 79 p. (in Russian)
48. Shaidakov E.V., Ilyukhin E.A., Petukhov A.V., Rosukhovskiy D.A. Comparison of lasers with a wavelength of 970 and 1470 nm in modeling endovascular laser ablation of veins in vitro. *Phlebology*. 2011;5(4):23–30. (in Russian)
49. Helio Plapler. A new method for hemorrhoid surgery: experimental model of diode laser application in monkeys. *Photomed Laser Surg*. 2008 Apr;26(2):143–6. doi: 10.1089/pho.2007.2121
50. Jahanshahi A, Mashhadizadeh E, Sarmast MH. Diode laser for treatment of symptomatic hemorrhoid: a short term clinical result of a mini invasive treatment, and one year follow up. *Polski przeglad chirurgiczny*. 2012;84(7):329–32. (in Polish)
51. Maloku H, Gashi Z, Lazovic R, et al. Laser hemorrhoidoplasty procedure vs open surgical hemorrhoidectomy: a trial comparing 2 treatments for hemorrhoids of third and fourth degree. *Acta Inform Med*. 2014;22(6):365–367. doi: 10.5455/aim.2014.22.365-367
52. Mohammad Sadra Nazaria MKH. Comparison of intrahemorrhoidal coagulation with 980 Nanometer diode laser and Milligan Morgan hemorrhoidectomy: a randomized clinical trial. *J Clin Res Gov*. 2015;4:1–4.
53. Gain Yu.M., Shakhrai S.V., Vladimirovskaya T.E., et al. Experimental study of the formation of tissue response when using regenerative technologies on the model of a chronic wound in the anorectal region. *Innovative Technologies in Medicine*. 2018;2:106–116. (in Russian)
54. Titov A.Yu., Kostevech I.V. Submucosal laser thermal ablation of internal hemorrhoids. *Surgery. Journal them. N.I. Pirogov*. 2020;(3):89–96. doi: 10.17116/hirurgia202003189. (in Russian)
55. Anshini Jain, Gamze Aksakal, Nicholas Zeps, Naseem Mirbagheri. The efficacy and acceptability of laser haemorrhoidoplasty (LHP) in the surgical management of haemorrhoidal disease: A prospective cohort study. *ANZ Journal of Surgery*. 2020 Jun;90(51).
56. Khitryan A.G., Alibekov A.Z., Kovalev S.A., Orekhov A.A., Burdakov I.Yu., Golovina A.A., Romodan N.A. Results of intranodal laser coagulation in patients with stage III chronic internal hemorrhoids. *Coloproctology*. 2021;20(1):33–40. doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-1-33-40. (in Russian)
57. Akshay Viswanath U.V, Amal George, Jinto Augustine Thomas. Comparison of Surgical Outcomes in Laser Haemorrhoidectomy and Stapler Haemorrhoidopexy for Grade II and III Haemorrhoids. A Prospective Cohort Study. 2022 Jul. doi: 10.4103/ksj.ksj_15_22
58. Venkata Ramana K., Sridhar Venkat Rao. A Comparative study between Laser Hemorrhoidoplasty. Procedure vs Open Hemorrhoidectomy in Third and Fourth Degree hemorrhoids. 2023 Apr. doi: 10.36106/jjsr/080972
59. Vasil'ev S.V., Nedozirovany A.I., Popov D.E., Russ, et al. Laser submucosal destruction of hemorrhoids in patients with stage 2–3 chronic hemorrhoids. *Coloproctology*. 2019;18(2):21–26. doi: 10.33878/2073-7556-2019-18-2-21-2. (in Russian)
60. Cherepenin M.Yu., Gorskoy V.A., Armashov V.P. The results of the treatment of hemorrhoids by the method of destruction of hemorrhoids using a diode laser. *Coloproctology*. 2020;19(2):112. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-112. (in Russian)

61. Nadime H. P. Boerhave, Rutger J. Klinks, Kemal Dogan. The efficacy of laser haemorrhoidoplasty (LHP) in the treatment of symptomatic haemorrhoidal disease. An observational cohort study. 2023 Feb. doi: 10.1111/codi.16514
62. Edidiong Essiet, Shrinivas Kalaskar, Fiona Wu, Qurrat Al Ain Atif. WE1.4 Laser haemorrhoidoplasty (LHP) is an efficacious alternative to excisional treatment of haemorrhoidal disease: Results from a single center retrospective study. 2022 Aug. *British Journal of Surgery*. 109(Supplement 5). doi: 10.1093/bjs/znac248.090
63. Poskus T, Danys D, Makunaite G, et al. Results of the double-blind randomized controlled trial comparing laser hemorrhoidoplasty with sutured mucopexy and excisional hemorrhoidectomy. *Int J Colorectal Dis*. 2020;35(3):481–490. doi: 10.1007/s00384-019-03460-6
64. Lie H, Caesarini EF, Purnama AA, Irawan A, Sudirman T, Jeo WS, Budiono BP, Prabowo E, Rivai MI, Sitepu RK. Laser hemorrhoidoplasty for hemorrhoidal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*. 2022 Dec;37(9):3621–3630. doi:10.1007/s10103-022-03643-8
65. Nemenov E.G., Kochurkov N.V., Tolstykh V.S., Abdullaev R.K., Sotnikova V.A., Tsybin I.M. Experience in the combined surgical treatment of stage III-IV hemorrhoids: submucosal laser destruction of cavernous bodies in combination with transanal desarterization of hemorrhoidal arteries under ultrasound control. *Surgery. Journal them. N.I. Pirogov*. 2013;8(1):32–35. (in Russian)
66. Shakhrai S.V. The technique of combined surgical treatment of chronic hemorrhoids. *News of Surgery*. 2013;21(1):52–57. (in Russian)
67. Rodoman G.V., Kornev L.V., Shalava T.I., Malushenko R.N. Efficacy of a combined technique for the treatment of hemorrhoids using HAL-RAR and laser node destruction. *Surgery. Journal them. N.I. Pirogov*. 2017;(5): 47–51. DOI: 10.17116/hirurgia2017547-51 (in Russian)
68. Shu Yu Lim, Retnagowri Rajandram, April Camilla Roslani. Comparison of post-operative bleeding incidence in laser hemorrhoidoplasty with and without hemorrhoidal artery ligation: a double-blinded randomized controlled trial. *BMC Surgery*. 2022 Apr;22(1). doi: 10.1186/s12893-022-01594-z
69. Anushtup De, Prabal Roy. Hybrid digitally guided hemorrhoidal artery ligation with laser hemorrhoidoplasty: our experience with a new approach to hemorrhoidal disease. *International Surgery Journal*. 2021 September;8(10):2968. doi:10.18203/2349-2902.isj20213978
70. Fatih Yanar, Aykhan Abbasov, Burak Ilhan, Beyza Ozcinar. *A the new technique in hemorrhoid disease: a combination of laser hemorrhoidoplasty and ferguson hemorrhoidectomy*. 2022 August. doi:10.21203/rs.3.rs-1981596/v1. CCBY 4.0.
71. Sanjay Singla. Hemorrhoidal artery ligation, laser hemorrhoidoplasty, and lls in a case of grade 3 hemorrhoids and chronic anal fissure. *Indian Journal of Colo-Rectal Surgery*. 2021 January;4(2):56. doi:10.4103/2666-0784.330171
72. Cherepenin M.Yu., Lutkov I.V., Gorsky V.A. Combined method of surgical treatment of hemorrhoids using submucosal laser destruction, desarterization, mucopexy and electroexcision. *Moscow surgical journal*. 2023;(2):46–51. doi: 10.17238/2072-3180-2023-2-46-51. (in Russian)
73. Cherepenin M.Yu., Lutkov I.V., Gorsky V.A. Comparative analysis of the treatment of hemorrhoids by electrocoagulation, bipolar electroresection and combined laser destruction. *Moscow surgical journal*. 2023;(1):27–33. doi: 10.17238/2072-3180-2023-1-27-33. (in Russian)



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.4.038>



Alansary A.¹, Abdullah A.A.², Al-kanaan E.N.³✉

¹ Alkunooze University College, Basrah, Iraq

² Basrah Health Directorate, Basrah, Iraq

³ Alshifaa General Hospital, Basrah, Iraq

The Indications of Tracheostomy in Basrah (Iraq): A Retrospective Descriptive Study

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Alansary A. – conceptualization, methodology, formal analysis, investigation, resources, data curation, writing – original draft; Abdullah A.A. – conceptualization, investigation, resources, data curation, writing – original draft; Al-kanaan E.N. – conceptualization, methodology, investigation, resources, data curation.

Limitations of the study: questionnaire data with limited information as the main source of analysis, small sample size, study design, lack of analysis of the heterogeneity of indications for tracheostomy and other related to the profiling of institutions.

The article is published in the author's edition.

Submitted: 27.08.2023

Accepted: 11.12.2023

Contacts: ali2014201466@yahoo.com

Abstract

Purpose. To determine the indications of tracheostomy and compared them with other parts of the world.

Materials and methods. A retrospective descriptive study, all the patients underwent tracheostomies in Basrah major hospitals during one year period (from July 1st, 2015 to June 30th, 2016). Ninety-two patients were enrolled in this study and their medical records were reviewed and data collected on a questionnaire form and then analyzed statistically.

Results. In this study, 92 patients were enrolled, 75 of them were male (82%) and 17 (18%) were female, with male to female ratio of 4.41:1. The ages of the patients ranged from 6 months to 80 years, with a mean age of 36.58 years. Classical tracheostomy was performed to all patients. Eighty one patients receive general anesthesia (88%) and eleven patients were operated under local anesthesia (12%). Only three patients were operated as an emergency (3%), while the rest were operated electively. The main indication for tracheostomy is prolonged endotracheal intubation (91.3%), which is mainly caused by trauma.

Conclusion. Tracheostomy in Basrah is mainly indicated for prolonged endotracheal intubation.

Keywords: tracheotomy, tracheostomy, indications, larynx, oropharynx

Алансари А.¹, Абдулла А.А.², Аль-Канаан Э.Н.³✉

¹ Университетский колледж Алкунузе, Басра, Ирак

² Управление здравоохранения Басры, Басра, Ирак

³ Больница общего профиля Альшифа, Басра, Ирак

Показания к трахеостомии в Басре (Ирак): ретроспективное описательное исследование

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Алансари А. – концепция, методология, формальный анализ, исследование, ресурсы, обработка данных, написание текста; Абдулла А.А. – концепция, исследование, ресурсы, обработка данных, написание текста; Аль-Канаан Э.Н. – концепция, методология, исследование, ресурсы, обработка данных.

Ограничения исследования: данные анкетирования с ограниченной информацией в качестве основного источника анализа, небольшой размер выборки, дизайн исследования, отсутствие анализа неоднородности показаний к трахеостомии и другие аспекты, связанные с профилированием учреждений.

Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 27.08.2023

Принята: 11.12.2023

Контакты: ali2014201466@yahoo.com

Резюме

Цель. Определить показания к трахеостомии и сравнить их с другими частями света.

Материалы и методы. Ретроспективное описательное исследование включает пациентов, которым была проведена трахеостомия в крупных больницах Басры в течение одного года (с 1 июля 2015 г. по 30 июня 2016 г.). В исследование были включены 92 пациента, был изучен их анамнез, данные собраны в виде анкеты, а затем проанализированы статистически.

Результаты. Из 92 пациентов 75 были мужчинами (82%) и 17 (18%) – женщинами, соотношение мужчин и женщин составляло 4,41 : 1. Возраст пациентов колебался от 6 мес. до 80 лет, средний возраст составил 36,58 года. Всем пациентам была выполнена классическая трахеостомия. 81 пациент получил общий наркоз (88%) и 11 были прооперированы под местной анестезией (12%). Только 3 пациента были прооперированы в экстренном порядке (3%), остальные оперированы планово. Основным показанием к трахеостомии является длительная интубация трахеи (91,3%), что обусловлено преимущественно травмой.

Заключение. Трахеостомия в Басре в основном показана при длительной эндотрахеальной интубации.

Ключевые слова: трахеотомия, трахеостомия, показания, гортань, ротоглотка

■ INTRODUCTION

Tracheostomy and tracheotomy are terms of similar meaning, usually used intermingled; but we can give a separate definition for each term. Tracheotomy means the formation of an opening in the trachea, which firmly refers to a temporary procedure. Tracheostomy refers to the formation of a stoma at the skin surface which leads into the trachea [1, 2].



The earliest reported medical records focused on tracheostomy as a mean of surgical step used to alleviate respiratory obstruction are mentioned in Rig Veda, the ancient Hindu book of medicine around (2000 BC); Imhotep of Pharon Egypt (1500 BC) described a surgical maneuver similar to modern tracheostomy [3, 4]. After the nineteenth century the tracheostomy regarded as safe surgical method used in emergency conditions then in the next century tracheostomy become a popular procedure and evolved the adage that 'if you think of tracheostomy do it' [5–7]. This study highlights on the most reliable indications for doing tracheostomy in our community.

To decide to do a tracheostomy; we should keep many points in our mind like the type of primary lesion, the type of clinical presentations, the type of surgical procedure and finally the planned of surgical reconstruction that we shall use [8, 9]. The indications for tracheostomy have progressed, over many years, in equivalent to the developments in medicine. Recently, and because of the availability, safety and simplicity of use of endotracheal intubation, the latter is considered to be the first line therapy for the short term airway protection and/or ventilation [10, 11]. Therefore, tracheostomy is generally considered an elective procedure, with the exception of a fewer cases in which endotracheal intubation cannot be done initially [12–14]. Indications for tracheostomy can be broadly categorized into three major groups namely: (i) to relieve an upper airway obstruction [15, 16], (ii) to assist ventilation [17–19] and (iii) to facilitate toilet of both trachea and bronchus [20, 21].

■ PURPOSE OF THE STUDY

To determine the indications of tracheostomy and compared them with other parts of the world.

■ MATERIALS AND METHODS

In this retrospective descriptive study we reviewed the records of all patients who underwent tracheostomy in two major Basrah Hospitals, namely the Sadder Teaching Hospital and Basrah General Hospital, which are the main hospitals where tracheostomies took place during the period from July 1st, 2015 to June 30th, 2016. Cases with missed basic information were excluded from the study. Data were collected by using our preformed questionnaire (which includes the age, gender, primary diagnosis, date of tracheostomy, indication of tracheostomy and type of anesthesia). With the help of the department of the community medicine, these data were statistically analyzed by Microsoft 2007 ver. Excel. Descriptive statistics consist of numbers, and percentages were measured. Mean, range and standard deviation (SD) for numerical data calculated. The confidence intervals for the average values is 95% CI.

■ RESULTS

During the period of the study (one year), ninety two cases of tracheostomies were done; of these, 75 patients were male (81.5%) and 17 female (18.5%). Male to female ratio is 4.41:1. The patients' ages ranged from 6 months to 50 years, with a mean age of 36.58 ± 9.5 years.

Eighty one patients were operated under general anesthesia (88.1%) and eleven patients under local anesthesia (11.9%).

Only three patients (3.3%) were operated as an emergency surgery, one of them has bilateral vocal cords palsy and the other two had laryngeal tumor; all the rest (96.7%) had elective tracheostomy.

All those data are listed in the table (1) which is clear below.

As we mentioned previously, ninety two cases of tracheostomy were included in this study; eighty four of them were indicated because of prolonged intubation (91.3%) (Table 2). Of these, trauma account for 58 cases. We found that head trauma due to road traffic accident represent fifty percent of all indications of tracheostomy in this study. The next most frequent indication is cerebrovascular disease (14 patients). Other indications include brain tumor (6 cases), cervical spine injuries (5 cases), head trauma due to fall from height (4 cases), bullet injury to the brain (3 patients), two patients have severe respiratory disease (COPD), another two with Gullian Berre syndrome, one patient with

Table 1
Basic data distribution of patients (n=92)

Parameters	No.	%
Mean age (years)	36.58	-
Male/Female	75/17	81.5/18.5
Surgery type: emergency/elective	3/89	3.3/96.7
Anesthesia type: Local/general	11/81	11.9/88.1

Table 2
Indications for tracheostomy according to the cause

Indications	No.	%		
Prolonged mechanical ventilation	Trauma	84	91.30	
	Head	58	63.04	
		RTA	53	57.60
		FFH	46	50
		Bullet	4	4.34
		Cervical spine	3	3.26
	CVA	5	5.43	
Tumor		14	15.21	
	Brain	7	7.60	
		6	6.52	
		1	1.08	
	Lung	1	1.08	
		5	5.43	
	Other	Respiratory diseases	4	4.34
		COPD	2	2.17
G.B. syndrome		2	2.17	
Encephalitis	1	1.08		
Upper airway obstruction	8	8.69		
V.C. paralysis	1	1.08		
Tumor	7	7.60		
	Larynx	6	6.52	
	Oropharynx	1	1.08	



bronchogenic carcinoma and one patient with encephalitis. Only eight patients were operated for tracheostomy without prolonged ventilation. One of them had bilateral vocal cord paralysis following URTI, another one had oropharyngeal carcinoma and the other six had laryngeal tumors.

■ DISCUSSION

The indications of tracheostomy are diverse, and vary in different eras and locations in the world. They also continue to change with time according to the varying circumstances. In this study, 92 patients are included in Basrah city during one year period. The ages ranged from 6 months to 50 years, with a mean age of 36.58 years. Male predominance is obvious in all age groups. This is an expected finding because the male population are the more susceptible to trauma. This is consistent with Gilyoma study [22] who found male to female ratio of 3.1:1 and Agoda study [23] who enrolled 29 male and 17 female patients. The most common indication for tracheostomy was prolonged mechanical ventilation (91.3%); whereas upper airway obstruction contribute to only 8.69%. this is in contrary to Gilyoma [22] who found that the upper airway obstruction constitute 55.1% and Agoda [23] (63%).

In contrast to a study from National Trauma Data Bank, 24% of traumatic patients underwent tracheostomy [24], the most common cause for prolonged ventilation in our study was head trauma caused by road traffic accidents; we record 46 cases under this category which represent 50% of all cases enrolled in this study, more than half of them are young (less than 30 years old). This very high percentage may be due to the fact that the young represent the majority of our population; in addition, they are less restricted by road safety precautions and safe driving policies. The teenagers (age group 11–20) constitute the majority of our patients (25% of all patients included in this study); this is in contrast to Gilyoma [23] study who found the majority of their patients in their third decade. Again, most of those patients are victims of trauma by road traffic accidents. This age group has the highest activity level, in addition to the participation of high risk activities; this makes them the most vulnerable to head and neck injuries. In addition, the lack of the driving standardization rules and lack of strict application of the law in our country especially during the recent years has significantly contributed to the increasing numbers of road traffic accidents. Although in Nathens et al. [25], there was a significant unexplained variation in the rates of tracheostomy in critically injured patients with acute respiratory failure, that might reveal predetermined concepts of efficacy among surgeons working in the absence of established guide care.

The second most common cause for prolonged ventilation in this study was the cerebrovascular disease (14 patients). Tumors in general constitute the third most common cause for tracheostomy in our study (14 cases). Six cases of brain tumor, half of them are under the age of 22 15 years old, have their tracheostomies due to prolonged mechanical ventilation. One patient have advanced lung cancer and another one with advanced oropharyngeal cancer. The rest of them (6 patients) had laryngeal cancer and this is obviously differ from the Nigerian study in which the most common indication for tracheostomy was UAO secondary to tumors which were laryngeal carcinoma [26]. The vast majority of our patients have their operations done electively. Only three patients had emergency tracheostomy because they present with acute stridor and airway obstruction in the emergency department; two of them had laryngeal tumor and one patient had

bilateral vocal cord paralysis following URTI. This is again in contrary to Gilyoma [22] study, who found 80.4% of his cases are done as emergency. As a general rule, the majority of our patients (88%) were operated under general anesthesia with orotracheal intubation. Only 11 patients (12%), were not suitable for general anesthesia, and therefore, they were operated under local anesthesia. Five patients had laryngeal tumors and therefore intubation was risky in causing laryngeal bleeding. One patient had large oropharyngeal tumor which made intubation extremely difficult. The remaining patients had significant comorbid conditions that made general anesthesia a challenge. In a nearby country, like Iran, the subglottic stenosis was the main cause for tracheostomy and the second cause was the prolonged ventilation, as shown in a study done in Alkhalili hospital [27]; whereas in developed countries, the main indication for tracheostomy was laryngotracheal disorders (47%), as supported by the results of Fuller et al. [28].

■ CONCLUSION

In this study, we found that the most common indication for tracheostomy in Basrah is prolonged ventilation due to head trauma caused by road traffic accidents, the second cause was the cerebrovascular disease followed by tumors.

■ REFERENCES

1. Kost K.M. Endoscopic percutaneous dilatational tracheotomy: a prospective evaluation of 500 consecutive cases. *Laryngoscope*. 2005 Oct;115(10 Pt 2):1–30. doi: 10.1097/01.MLG.0000163744.89688.E8.
2. Heinger A., Krueger W.A., Dieterich H.J., Königsrainer I., Schroeder T.H. Complications using a hollow fiber airway exchange catheter for tracheal tube exchange in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008 Aug;52(7):1031. doi: 10.1111/j.1399-6576.2008.01686.x.
3. Musso C.G. (2005) Imhotep: the dean among the ancient Egyptian physicians. An example of a complete physician. *Humane Medicine Health Care*. 5:169.
4. Braun N.M.T. Negative Pressure Noninvasive Ventilation (NPV): History, Rationale, and Application. *Nocturnal Non-Invasive Ventilation*. 2015 Oct 1:27–71. doi: 10.1007/978-1-4899-7624-6-2.
5. Faris C. Scott-Brown's Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, 7th edn. *Ann R Coll Surg Engl*. 2011 Oct;93(7):559. doi: 10.1308/147870811X598605b.
6. Kodiya A.M., Afolabi A.O., Grema U.S., Ajayi I.O., Ngamdu Y.B., Labaran S.A. Tracheostomy in Northern Nigeria – A Multicentre Review. *East and Central African Journal of Surgery*. April 2013; 18(1):65–70.
7. Alabi B.S., Afolabi O.A., Dunmade A.D., Omokanye H.K., Ajayi I.O., Ayodele S.O., Busari N.O. Indications and outcome of tracheostomy in Ilorin, North Central Nigeria: 10 years review. *Ann Afr Med*. 2018 Jan-Mar;17(1):1–6. doi: 10.4103/aam.aam_130_16.
8. Bonny A. Joseph, Sandeep Ghosh, Sanjay M. Desai. Safe tracheostomy in head and neck carcinoma patients during covid era: method and demographics. *International Journal of Scientific Research*. 2020;9(11):42–43.
9. AlMarshad S., AlEnazi A., Owaidah A. Tracheostomy Practice Questionnaire: Development of a Valid and Reliable Tool for Assessing Tracheostomy Practice. *Qatar Med J*. 2022 Mar 16;2022(1):17. doi: 10.5339/qmj.2022.17.
10. Pandian V., Atkins J.H., Freeman-Sanderson A., Prush N., Feller-Kopman D.J., McGrath B.A., Brenner M.J. Improving airway management and tracheostomy care through interprofessional collaboration: aligning timing, technique, and teamwork. *J Thorac Dis*. 2023 May 30;15(5):2363–2370. doi: 10.21037/jtd-23-205.
11. Clum S.R., Rumbak M.J. Mobilizing the patient in the intensive care unit: the role of early tracheostomy. *Crit Care Clin*. 2007 Jan;23(1):71–9. doi: 10.1016/j.ccc.2006.11.011.
12. Nagarkar R., Kokane G., Wagh A., Kulkarni N., Roy S., Tandale R., Pawar S. Airway management techniques in head and neck cancer surgeries: a retrospective analysis. *Oral Maxillofac Surg*. 2019 Sep;23(3):311–315. doi: 10.1007/s10006-019-00782-1.
13. Keller M.W., Han P.P., Galarneau M.R., Brigger M.T. Airway Management in Severe Combat Maxillofacial Trauma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Oct;153(4):532–7. doi: 10.1177/0194599815576916.
14. Rana S., Pendem S., Pogodzinski M.S., Hubmayr R.D., Gajic O. Tracheostomy in critically ill patients. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(12):1632–1638.
15. Jean Louis Trouillet et al. Tracheostomy in the intensive care unit: guidelines from a French expert panel. *Ann. Intensive Care*. 2018;8:37:2–15.
16. Lewith H., Athanassoglou V. Update on management of tracheostomy. *British Journal of Anaesthesia education*. 2019;19(11):370–376.
17. Freeman B.D., Borecki I.B., Coopersmith C.M., Buchman T.G. Relationship between tracheostomy timing and duration of mechanical ventilation in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2005;33(11):2513–2520.
18. Sutt A.L., Fraser J.F. Early versus late tracheostomy: what do patients want? *Crit Care*. 2023 Apr 19;27(1):151. doi: 10.1186/s13054-023-04443-4.
19. Frutos-Vivar F., Esteban A., Apezteguia C., Anzueto A., Nightingale P., Gonzalez M., et al. Outcome of mechanically ventilated patients who require a tracheostomy. *Crit Care Med*. 2005;33(2):290–298.
20. Sohal A.S., Anand A., Kaur P., Kaur H., Attri J.P. Prospective Comparative Evaluation of Noninvasive and Invasive Mechanical Ventilation in Patients of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Acute Respiratory Failure Type II. *Anesth Essays Res*. 2021 Jan-Mar;15(1):8–13. doi: 10.4103/aer.aer_53_21.



21. Nieszkowska A., Combes A., Luyt C.E., Ksibi H., Trouillet J.L., Gibert C., Chastre J. Impact of tracheostomy on sedative administration, sedation level, and comfort of mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2005;33(11):2527–2533.
22. Gilyoma et al. Ten-year experiences with Tracheostomy at a University teaching hospital in Northwestern Tanzania: A retrospective review of 214 cases. *World Journal of Emergency Surgery.* 2011;6:38.
23. Adoga A.A., Ma'an N.D. Indications and Outcomes of tracheostomy: results from a Nigerian tertiary hospital. *BMC Surgery.* 2010;10:2.
24. Nora H. Cheung, Lena M. Napolitano. Tracheostomy: Epidemiology, Indications, Timing, Technique, and Outcomes. *Respiratory care.* 2014;59(6):895–919.
25. Nathens A.B., Rivara F.P., Mark C.D., Rubenfeld G.D., Wang J., Jurkovich G.J., Maier R.V. Variations in rates of tracheostomy in the critically ill trauma patients. *Crit Care Med* 2006;34(12):2919–2924.
26. Alabi B.S., Ologe F.E., Dunmade A.D., Segun-Busari S., Olatoke F. Acute laryngeal obstruction in a Nigerian hospital: Clinical presentation and management. *Niger Postgrad Med J.* 2006;13:240–243.
27. Haashemi S.B., Gandomi B. Evaluation of the causes of upper airway obstruction leading to tracheostomy in Shiraz. *Derakhshandeh the Iranian Journal of Otolaryngology.* 2006;18(43):1–5.
28. Fuller C., Wineland A.M., Richter G.T. Update on Pediatric Tracheostomy: Indications, Technique, Education, and Decannulation. *Curr Otorhinolaryngol Rep.* 2021;9(2):188–199. doi: 10.1007/s40136-021-00340-y.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ, ПЛАНИРУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЮ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА «ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ»

С подробной версией и примерами оформления статьи можно ознакомиться на сайте www.recipe.by.

В журнале публикуются оригинальные статьи, описания клинических наблюдений, лекции и обзоры литературы.

Журнал рассматривает материалы от аспирантов, соискателей, докторантов, специалистов и экспертов.

Представление статьи в журнал подразумевает, что:

- статья не была опубликована ранее в другом журнале;
- статья не находится на рассмотрении в другом журнале;
- все соавторы согласны с публикацией текущей версии статьи.

Перед отправкой статьи на рассмотрение убедитесь, что в файле (файлах) содержится вся необходимая информация на русском и английском языках, указаны источники информации, размещенной в рисунках и таблицах, все цитаты оформлены корректно.

Параметры форматирования: Times New Roman, кегль – 12, междустрочный интервал – 1,5. Объем оригинального исследования, описания клинического случая – 30 000 знаков с пробелами (15–17 страниц), обзора, лекции – 50 000 знаков с пробелами (20–25 страниц). Количество рисунков и таблиц – не более 5 для каждой позиции. Количество литературных источников: для оригинального исследования, описания клинического случая – не более 30, обзора, лекции – не более 50. Допускается 10–15%-е отклонение от заданных объемов.

На титульном листе статьи размещаются (на русском и английском языках):

I. Имя автора (авторов)

На русском языке при указании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С.).

На английском языке при указании авторов статьи используется формат «Имя, инициал отчества, фамилия» (Ivan P. Ivanov). Фамилию на английском языке необходимо указывать в соответствии тем, как она была указана в ранее опубликованных статьях, или использовать стандарт BSI.

II. Информация об авторе (авторах)

В этом разделе перечисляются звание, должность, иные регалии. Здесь также указываются e-mail и телефон ответственного автора.

III. Аффiliation автора (авторов)

Аффiliation включает в себя официальное название организации, включая город и страну. Авторам необходимо указывать все места работы, имеющие отношение к проведению исследования.

Если в подготовке статьи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо указать принадлежность каждого автора к конкретному учреждению с помощью надстрочного индекса.

Необходимо официальное англоязычное название учреждения для блока информации на английском языке.

IV. Название статьи

Название статьи на русском языке должно соответствовать содержанию статьи. Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

V. Аннотация

Рекомендуемый объем структурированной аннотации для оригинальных исследований: 1000–2000 знаков с пробелами. Аннотация содержит следующие

разделы: Цель, Методы, Результаты, Заключение. Для обзорных статей и описаний клинических случаев требований к структуре резюме нет, его объем должен составлять не менее 1000 знаков с пробелами.

В аннотацию не следует включать впервые введенные термины, аббревиатуры (за исключением общеизвестных), ссылки на литературу.

VI. Ключевые слова

5–7 слов по теме статьи. Желательно, чтобы ключевые слова дополняли аннотацию и название статьи.

VII. Благодарности

В этом разделе указываются все источники финансирования исследования, а также благодарности людям, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

VIII. Конфликт интересов

Автор обязан уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов, включив информацию о конфликте интересов в соответствующий раздел статьи. Если конфликта интересов нет, автор должен также сообщить об этом. Пример формулировки: «Конфликт интересов: не заявлен».

Текст статьи

В журнале принят формат IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion; Введение, Методы, Результаты, Обсуждение).

Рисунки

Рисунки должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Все рисунки должны иметь подрисовочные подписи. Подрисовочная подпись должна быть переведена на английский язык.

Таблицы

Таблицы должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Обязательны таблицы, пригодные для редактирования, а не отсканированные или в виде рисунков. Все таблицы должны иметь заголовки. Название таблицы должно быть переведено на английский язык.

Список литературы

В журнале используется Ванкуверский формат цитирования, который подразумевает отсылку на источник в квадратных скобках и последующее указание источников в списке литературы в порядке упоминания: [6].

При описании источника следует указывать его DOI, если его можно найти (для зарубежных источников удается это сделать в 95% случаев).

В ссылках на статьи из журналов должны быть обязательно указаны год выхода публикации, том и номер журнала, номера страниц.

В описании каждого источника должны быть представлены не более 3 авторов.

Ссылки должны быть верифицированы, выходные данные проверены на официальном сайте.

Списки литературы приводятся только на английском языке, без транслитерации. После описания русскоязычного источника в конце ссылки ставится указание на язык работы: (in Russian).

Для транслитерации имен и фамилий авторов в русскоязычных источниках, названий журналов следует использовать стандарт BSI.

Редакция журнала ведет переписку с ответственным (контактным) автором.

Редакция вправе отклонить статью без указания причины.

Детралекс –



для легкости в ногах

Лечение симптомов
венолимфатической
недостаточности



Суточная
доза – 1000 мг

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ И ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.

Реклама лекарственного препарата Детралекс. Имеются медицинские противопоказания и нежелательные реакции. Во время беременности применять Детралекс нежелательно. Продолжительность курса определяется лечащим врачом. Производитель: ООО «Сервье Рус», Россия. С вопросами и предложениями обращаться по адресу: 220030, г. Минск, ул. Мясникова 70, офис 303. УАО «LES LABORATOIRES SERVIER» (Ле Лаборатуар Сервье) (Французская Республика) в Республике Беларусь. Тел. +375 (17) 306 54 55. УНП 102 328 852 · BN_S05682_DET_2022-2023/C1-90