

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ХИРУРГИЯ

Восточная Европа

2024, том 13, № 3

Surgery Eastern Europe

International Scientific Journal

2024 Volume 13 Number 3



Павлин всегда был ярчайшим представителем семейства фазановых. Вот почему ювелиры компании Zorab Atelier de Création щедро инкрустировали этот браслет сверкающими драгоценными камнями разных цветов и оттенков.

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



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ХИРУРГИЯ

Восточная Европа

International Scientific Journal

Surgery Eastern Europe

KHIRURGIYA VOSTOCHNAYA EVROPA

surgery.recipe.by

2024, том 13, № 3

2024 Volume 13 Number 3

Основан в 2011 г.

Founded in 2011

Беларусь

Belarus

Журнал зарегистрирован

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

The journal is registered

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

Учредители:

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

Founders:

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

Редакция:

Директор Л.А. Евтушенко

Заместитель главного редактора А.В. Жабинский

Руководитель службы рекламы и маркетинга М.А. Коваль

Технический редактор Д.В. Нужин

Editorial office:

Director L. Evtushenko

Deputy editor-in-chief A. Zhabinski

Head of advertising and marketing department M. Koval

Technical editor D. Nuzhin

Адрес:

220035, Республика Беларусь, г. Минск,
ул. Тимирязева, 67, офис 1103, п/я 5
Тел.: +375 17 322-16-59
e-mail: surgery@recipe.by

Address:

67 Timiryazev st., office 1103, Minsk,
220035, Republic of Belarus, P.O. box 5
Phone: +375 17 322-16-59
e-mail: surgery@recipe.by

Подписка

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

Subscription

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

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

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

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

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

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию
Журнал выходит один раз в три месяца
Цена свободная

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

Подписано в печать: 06.09.2024

Формат 70×100 1/16

Печать офсетная

Тираж 1500 экз.

Заказ №

Sent for the press: 06.09.2024

Format 70×100 1/16

Litho

Circulation is 1500 copies

Order No.

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.

Printed in printing house

© «Хирургия Восточная Европа»

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

© УП «Профессиональные издания», 2024

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2024

© "Surgery Eastern Europe"

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

© UE "Professional Editions", 2024

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

Главные редакторы:

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

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

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

Редакционная коллегия:

Аверин В.И., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Агаев Р., д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)
Агаев Э.К., д.м.н., проф., Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)
Алексеев С.А., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Алиев А.Дж., д.м.н., проф., Бакинский филиал Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Баку, Азербайджан)
Алиев А.Р., д.м.н., Национальный центр онкологии (Баку, Азербайджан)
Алиев Дж.А., д.м.н., проф., акад. АН Азербайджана (Баку, Азербайджан)
Амирасланов А.Т., д.м.н., проф., акад. АН Азербайджана, Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)
Ахмедов И.С., д.м.н., проф., Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)
Байрамов Н.Ю., д.м.н., проф., чл.-корр. АН Азербайджана, Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)
Благовестнов Д.А., д.м.н., проф., Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)
Богдан В.Г., д.м.н., проф., Национальная академия наук Беларуси (Минск, Беларусь)
Волотовский А.И., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Воробей А.В., д.м.н., проф., чл.-корр. НАН Беларуси (Минск, Беларусь)
Гаджиев Н.Дж., д.м.н., доц., Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)
Дзязюк А.М., д.м.н., проф., Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск, Беларусь)
Жидков С.А., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Зейналов Н.А., к.м.н., доц., Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)
Касумов И.А., д.м.н. (Баку, Азербайджан)
Калачик О.В., д.м.н., проф., Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск, Беларусь)
Касимов Н.А., д.м.н., проф., Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей имени А. Алиева (Баку, Азербайджан)
Кондратенко Г.Г., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Корик В.Е., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Кригер А.Г., д.м.н., проф., Российский научный центр рентгенодиагностики (Москва, Россия)
Лызигов А.Н., д.м.н., проф., акад. РАЕН, Гомельский государственный медицинский университет (Гомель, Беларусь)
Мамедов Р.А., д.м.н., проф., Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)
Мусаев Х.Н., д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)
Пикиреня И.И., к.м.н., доц., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Подгайский В.Н., д.м.н., проф., Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Праздников Э.Н., д.м.н., проф., Российский университет медицины (Москва, Россия)

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

Редакционный совет:

Гарелик П.В., д.м.н., проф., Гродненский государственный медицинский университет (Гродно, Беларусь)
Герасименко М.А., д.м.н., проф., чл.-корр. НАН Беларуси, Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (Минск, Беларусь)
Дундаров З.А., д.м.н., проф., Гомельский государственный медицинский университет (Гомель, Беларусь)
Зубрицкий В.Ф., д.м.н., проф., Российский биотехнологический университет (Москва, Россия)
Калмыков Е. Л., к.м.н., доктор медицины, Университетская клиника города Бранденбург-на-Хафеле (Бранденбург, Германия)
Карпицкий А.С., д.м.н., проф., Брестская областная клиническая больница (Брест, Беларусь)
Нарезкин Д.В., д.м.н., проф., Смоленский государственный медицинский университет (Смоленск, Россия)
Ниткин Д.М., д.м.н., проф., Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Ханевич М.Д., д.м.н., проф., Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства (Санкт-Петербург, Россия)
Щастный А.Т., д.м.н., проф., Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет (Витебск, Беларусь)

Рецензируемое издание

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

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

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

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

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

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ХИРУРГИЯ

Восточная Европа

International Scientific Journal

Surgery Eastern Europe

KHIRURGIYA VOSTOCHNAYA EVROPA

surgery.recipe-russia.ru

2024, том 13, № 3

2024 Volume 13 Number 3

Основан в 2011 г.

Founded in 2011

Россия

Журнал зарегистрирован

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

Учредитель и издатель

ООО «Вилин – Профессиональные издания»

Редакция:

Директор А.В. Сакмаров

Главный редактор С.И. Ачкасов

Адрес редакции и издателя:

214522, Смоленская обл., Смоленский р-н, с.п. Катынское, п. Авторемзавод, д. 1А, пом. 413
Тел.: +7 4812 515923
e-mail: surgery@recipe.by

Подписка

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

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

Подписано в печать: 06.09.2024

Дата выхода в свет: 16.09.2024

Формат 70×100 1/16

Печать офсетная

Тираж 3000 экз.

Заказ №

16+

Журнал выходит один раз в три месяца

Цена свободная

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Адрес типографии: 220030, Республика Беларусь,
г. Минск, пл. Свободы, 23, офис 103

© «Хирургия Восточная Европа»

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

© ООО «Вилин – Профессиональные издания», 2024

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. ФС77-86185

Founder and Publisher

LLC "Vilin – Professional Editions"

Editorial office:

Director A. Sakmarov

Editor-in-Chief S. Achkasov

Editorial and publisher address:

214522, Smolensk region, Smolensk district, rural settlement Katynskoye, Avtoremzavod village, 1A, office 413
Phone: +7 4812 515923
e-mail: surgery@recipe.by

Subscription

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

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

Sent for the press: 06.09.2024

Release date: 16.09.2024

Format 70×100 1/16

Litho

Circulation is 3000 copies

Order No.

16+

The frequency of the journal is 1 time in 3 months

The price is not fixed

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.

© LLC "Vilin – Professional Editions", 2024

Editors-in-Chief:

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

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

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

Editorial Board:

Agaeв E., Dr. of Med. Sci., Prof., Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)

Agaeв R., Dr. of Med. Sci., Prof. (Baku, Azerbaijan)

Ahmedov I., Dr. of Med. Sci., Prof., Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)

Alekseev S., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

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

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

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

Amiraslanov A., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of NAS of Azerbaijan, Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)

Averin V., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Bayramov N., Dr. of Med. Sci., Prof., Assoc. of NAS of Azerbaijan, Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)

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

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

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

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

Gadgiev N., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof., Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)

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

Kasimov N., Dr. of Med. Sci., Prof., Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev (Baku, Azerbaijan)

Kasumov I., Dr. of Med. Sci. (Baku, Azerbaijan)

Khrushchyanovich V., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Kondratenko G., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Korik V., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

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

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

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

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

Pikirenya I., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sokolovskii O., Dr. of Med. Sci., Prof., Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics (Minsk, Belarus)

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

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

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

Tretiak S., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of NAS of Belarus, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Varabei A., Dr. of Med. Sci., Prof., Assoc. of NAS of Belarus (Minsk, Belarus)

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

Zeynalov N., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)

Zhidkov S., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Editorial Council:

Dundarov Z., Dr. of Med. Sci., Prof., Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)

Garelik P., Dr. of Med. Sci., Prof., Grodno State Medical University (Grodno, Belarus)

Gerasimenko M., Dr. of Med. Sci., Prof., Assoc. of NAS of Belarus, Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics (Minsk, Belarus)

Hanevich M., Dr. of Med. Sci., Prof., Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical-Biological Agency (St. Petersburg, Russia)

Kalmykov E., Cand. of Med. Sci., Dr. of Medicine, University Hospital of Brandenburg upon Havel (Brandenburg, Germany)

Karpitsky A., Dr. of Med. Sci., Prof., Brest Regional Clinical Hospital (Brest, Belarus)

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

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

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

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

Peer-Reviewed Edition

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

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

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

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

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "As advertisement" are advertisers.

Уважаемые читатели, коллеги! Дорогие друзья!

В ваших руках третий номер нашего журнала за 2024 год. В нем читателю предоставлена возможность ознакомиться с актуальной и нужной научно-практической информацией о заболеваниях, ведущим направлением лечения которых остается хирургический способ, а также о новых научных разработках и перспективных методах оказания медицинской помощи пациентам с разнообразной хирургической патологией. При этом специалисты получают информацию о состоянии вопроса заготовки и хранения сосудистых аллографтов, результатах их практического использования в Республике Беларусь; оценят непосредственные и ближайшие отдаленные результаты клинического применения гибридных технологий в лечении гастроинтестинальной стромальной опухоли желудка; ознакомятся с изменениями антиоксидантного статуса при лечении пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей, а также с обзором литературы, касающимся использования фотодинамической терапии в лечении хронических ран; оценят эффективность предоперационного применения блокады перикапсулярной группы нервов (PENG-блока) с блокадой латерального кожного нерва бедра при первичном тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава; познакомятся с возможностями и первыми результатами селективной инфузии в брыжеечные артерии аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при лечении язвенного колита; получают информацию о путях совершенствования анестезиологического обеспечения при артропластике крупных суставов у лиц пожилого и старческого возраста; узнают об особенностях применения белковой смеси для лечебного питания у пациентов с раком желудка; на основании данных литературы смогут сравнить эффективность открытой хирургической операции и EVAR-метода в лечении аневризм аорты; получают информацию о прогнозировании развития ДВС-синдрома в ранних периодах ожоговой болезни; ознакомятся с современным состоянием вопроса, касающегося влияния первичной пластики при атрезии пищевода на качество жизни детей; узнают об особенностях эпидемиологии и хирургического лечения трижды негативного рака молочной железы в Азербайджане; ознакомятся с результатами проведенного анализа поражения брыжеечных артерий при летальной мезентериальной ишемии; получают информацию о результатах экспериментальной оценки антиноцицептивной эффективности использования комбинированной плазмидной конструкции VEGF165-ANG-1



у животных с ишемией задних конечностей; оценят результаты лечения имплант-ассоциированной инфекции.

Анализ специальной литературы, знакомство с отдельными аналитическими публикациями и отчетами последних лет продемонстрировали некоторое снижение в ряде стран постсоветского пространства публикационной активности ученых по целому ряду направлений. Не миновала «чаша сия» и медицинскую науку. Во многом это снижение было обусловлено усиливающейся борьбой за качество публикаций, отклонением «мусорных» статей, в том числе с маленьким процентом оригинальности (по данным системы «Антиплагиат»), повышением эффективности экспертной работы редакций. Определенная роль в снижении публикационной активности ученых рядом авторов придается санкционной политике Запада в отношении некоторых отечественных научных центров и организаций. Однако влияние санкций на научную деятельность – вопрос сложный и не имеющий однозначного ответа. Несмотря на то что за последние годы механизмы международного взаимодействия, несомненно, усложнились, следует четко понимать, что санкции стимулируют создание отечественных наукоемких технологий, развитие совершенно несвойственных для нас отраслей и направлений. В любой, даже самой сложной ситуации всегда есть свои плюсы и минусы, и в условиях санкционного давления наука все-таки гораздо больше приобретает, нежели теряет. В силу этого, а также по ряду других причин данное незначительное и кратковременное сокращение числа публикаций вряд ли будет носить катастрофический характер. К тому же число статей – не единственный показатель развития науки: важнее оценить качество исследований, а оно характеризуется в том числе и тем, в каких журналах публикуют наших ученых, кто авторы и соавторы, сколько цитирований, каково прикладное значение исследований. Роль научного журнала здесь трудно переоценить.

В 1956 году, выступая в президиуме АН СССР, академик П.Л. Капица в своей речи, посвященной вопросам лидерства в науке, отметил, что это явление имеет свою совершенно особую специфику. Для объяснения ее сути Петр Леонидович использовал следующую метафору: «Лидерство в науке – это не караван судов, идущих в открытом море, но караван судов, идущих во льду, где переднее судно должно прокладывать путь, разбивая лед. Оно должно быть наиболее сильным и должно выбирать правильный путь. И хотя разрыв между первым и вторым судном небольшой, но значение и ценность работы переднего судна совершенно иные». При этом в качестве лидеров выступают те научные центры,

организации, авторские коллективы, которые формируют научные направления мирового уровня, в полной мере соответствуя образу судов, прокладывающих во льдах правильный путь для дальнейших исследований.

Публикационная политика международного научно-практического журнала «Хирургия Восточная Европа» во многом способствует развитию лидерских свойств у научных коллективов и отдельных авторов, обеспечивая широкую инсталляцию среди ученых и практических врачей новых научных и клинических данных, результатов передовых исследований, перспективных достижений отечественной и международной медицины. Помогает этому включение нашего издания в базы данных Scopus, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, CNKI и РИНЦ. Электронная версия журнала доступна всем на сайтах surgery.recipe.by, surgery.recipe-russia.ru, в Научной электронной библиотеке elibrary.ru, в базе данных East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks. Издание включено в перечни высших аттестационных комиссий Республики Беларусь и Российской Федерации.

Редакция нашего международного журнала предпримет все усилия для того, чтобы и в дальнейшем не ослабить позиции издания, а также будет продолжать способствовать профессиональному общению специалистов разных стран, формированию новых перспективных исследований, развитию научных школ и лидерства, актуализации исследовательских стратегий, построению эффективной академической коммуникации, образованию и становлению научных работников и специалистов-практиков.

Главный редактор в Беларуси
Юрий Михайлович Гаин



Трансплантология и искусственные органы

Чистый А.А., Шестель И.В., Туромша В.И.,
Злобина А.А., Баранчук Д.А., Юдина О.А.,
Панченко М.А., Хмара В.В., Пикирения И.И.,
Руммо О.О.

Исследование и анализ практики
трансплантации сосудистых аллографтов
в Республике Беларусь 304

Воробей А.В., Дыбов О.Г., Зафранская М.М.,
Шулейко А.Ч., Адамович А.Ю., Старостин А.М.,
Нижегородова Д.Б., Бут-Гусаим Г.В., Грико С.М.,
Бочко В.Н., Казловский А.А.

Селективная инфузия в брыжеечные
артерии аутологичных мультипотентных
мезенхимальных стромальных клеток
в лечении язвенного колита 319

Сосудистая хирургия

Бут-Гусаим Г.В., Ключко Д.А., Шулейко А.Ч.,
Воробей А.В., Ревтович М.Ю., Тимошенко К.Н.

Анализ поражения мезентериальных
артерий при летальной
мезентериальной ишемии 328

Мухаметова Н.Н., Юсубов М.К., Акаева А.Г.,
Алиев А.С., Цыбикова Д.З.

Сравнительный анализ открытой хирургической
операции и EVAR-метода в лечении аневризм
аорты: обзор литературы 341

Детская хирургия

Белоокая А.С., Аверин В.И., Мелюкова О.В.

Влияние первичной пластики при атрезии
пищевода на качество жизни детей 354

Экспериментальная хирургия

Богдан В.Г., Доронькина А.С., Жаворонок И.П.,
Лепешко С.Г., Маньковская С.В., Янцевич А.В.

Антиноцицептивная эффективность
использования комбинированной
плазмидной конструкции VEGF165-ANG-1
у животных с экспериментальной ишемией
задних конечностей 363

Хирургическая гастроэнтерология

Денисенко В.Л., Цыплаков К.Г., Шанно Г.М.,
Табунов А.А., Бухтаревич С.П., Фролов Л.А.,
Малашенко С.В., Матусевич Е.А., Радевич Л.Н.

Клинический случай лечения
гастроинтестинальной стромальной опухоли
верхней трети желудка с использованием
гибридных технологий 372

Хирургическая патофизиология

Евсеев Д.А., Дундаров З.А., Чуешова Н.В.,
Чешик И.А., Щемелев В.М., Щурова Е.А.

Некоторые показатели антиоксидантного
статуса до лечения пациентов с циррозом
печени и острой кровопотерей 381

Регенеративная медицина

Яковенко А.С., Дундаров З.А.

Роль фотодинамической терапии
в лечении хронических ран:
обзор литературы 390

Онкология

Гасанова У.Ф.

Применение белковой смеси для лечебного
питания у пациентов с раком желудка 403

Шовкет Рустам-Зал гызы Алиева

Особенности эпидемиологии и хирургического
лечения трижды негативного рака молочной
железы в Азербайджане 409

Комбустиология

Скакун П.В., Жилинский Е.В.,

Алексеев С.А., Красько О.В.

Прогнозирование развития ДВС-синдрома
в ранних периодах ожоговой болезни 418

Анестезиология и реаниматология

Теренин М.А., Римашевский В.В., Титова А.Д.

Предоперационное применение блокады
перикапсулярной группы нервов (PENG-блока)
с блокадой латерального
кожного нерва бедра при первичном
тотальном эндопротезировании
тазобедренного сустава:
проспективное исследование 430

Исмаилов И.С., Гасымов И.А., Керimli С.А.

Оптимизация анестезиологического
обеспечения при артропластике
крупных суставов у лиц пожилого
и старческого возраста 441

Клинический случай

Караисаева С.

Имплант-ассоциированная инфекция:
клинический случай 449

Юбилей

К 50-летию юбилею

Василия Генриховича Богдана 456

Transplantology and Artificial Bodies

*Andrei A. Chysty, Irina V. Shestel,
Vladislav I. Turomsha, Anastasia A. Zlobina,
Denis A. Baranchuk, Olga A. Yudina,
Maksim A. Panchanka, Vladimir V. Hmara,
Ivan I. Pikirenya, Oleg O. Rummo*
Research and Analysis of the Practice
Transplantation of Vascular Allographs
in the Republic of Belarus305

*Varabei A., Dybau A., Zafranskaya M., Shuleiko A.,
Adamovich H., Starastin A., Nizheharodava D.,
But-Husaim H., Hryko S., Bachko U., Kazlouski A.*
Selective Infusion into the Mesenteric
Arteries of Autologous Multipotent
Mesenchymal Stromal Cells
in the Treatment of Ulcerative Colitis320

Vascular Surgery

*But-Husaim H., Kluyko D., Shuleika A.,
Varabei A., Revtovich M., Tsimashenka K.*
Analysis of Mesenteric Artery Lesions
in Fatal Mesenteric Ischemia330

*Mukhametova N., Lusibov M.,
Akaeva A., Aliev A., Tsybikova D.*
Comparative Analysis of Open Surgery
and EVAR Method in the Treatment of Aortic
Aneurysms: A Literature Review342

Pediatric Surgery

*Anna S. Belookaya, Vasily I. Averin,
Olga V. Melyukova*
The Effect of Primary Plastic Surgery
for Esophageal Atresia on the Quality
of Life of Children355

Experimental Surgery

*Bogdan V., Doronkina A., Zhavoronok I.,
Lepeshko S., Mankovskaya S., Yantsevich A.*
Antinociceptive Effectiveness of Use
of the Combined VEGF165-ANG-1 Plasmid
Construction in Animals with Experimental
Hind Limb Ischemia364

Surgical Gastroenterology

*Denisenko V., Tsyplakov K., Shappo G., Tabunov A.,
Bukhtarevich S., Frolov L., Malashenko S.,
Matusevich E., Radevich L.*
A Clinical Case of Treatment
of Gastrointestinal Stromal Tumor
of the Upper Third of the Stomach
Using Hybrid Technologies373

Surgical Pathophysiology

*Dmitry A. Evseenko, Zelimkhan A. Dundarov,
Natalya V. Chueshova, Igor A. Cheshik,
Vladislav M. Schemelev, Elena A. Shchurova*
Some Indices of Antioxidant Status
before Treatment of Patients with Liver
Cirrhosis and Acute Blood Loss382

Regenerative Medicine

Yakovenko A., Dundarov Z.
Role of Photodynamic Therapy
in the Treatment of Chronic Wounds391

Oncology

Hasanova U.
Use of Protein Mixture for Therapeutic
Nutrition in Patients with Gastric
Cancer during Surgical Treatment402

Aliyeva Shovkat Rustam-zal
Features of Epidemiology and Surgical
Treatment of Triple Negative Breast
Cancer in Azerbaijan410

Combustiology

*Pavel V. Skakun, Eugene V. Zhylinski,
Sergey A. Alekseev, Olga V. Krasko*
Predicting Development of Disseminated
Intravascular Coagulation (DIC)
in Early Stages of Burn Disease419

Anesthesiology and Resuscitation

Terenin M., Rymasheuski U., Titova A.
Preoperative Use of Pericapsular Nerve
Group (PENG) Block with Lateral Femoral
Cutaneous Nerve Block for the Purpose
of Postoperative Analgesia for Total Hip
Arthroplasty: A Prospective Study431

Ismailov I., Gasymov I., Karimli S.
Optimization of Anesthetic Management
for Arthroplasty of Large Joints in Elderly
and Senile Patient442

Case Report

Karaisaeva S.
Implant-Associated Infection:
A Case Report450



Чистый А.А.¹✉, Шестель И.В.¹, Туромша В.И.¹, Злобина А.А.¹, Баранчук Д.А.¹,
Юдина О.А.², Панченко М.А.¹, Хмара В.В.¹, Пикиреня И.И.², Руммо О.О.¹

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

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Исследование и анализ практики трансплантации сосудистых аллографтов в Республике Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, написание статьи – Чистый А.А.; сбор материала, обработка данных и анализ – Шестель И.В.; обработка данных и статистический анализ – Туромша В.И.; редактирование и анализ – Злобина А.А.; обработка данных – Баранчук Д.А.; дизайн исследования – Юдина О.А.; сбор материала – Панченко М.А.; сбор материала – Хмара В.В.; редактирование – Пикиреня И.И.; контроль исследования – Руммо О.О.

Финансирование: авторы заявляют об отсутствии специального финансирования (гранты и другие виды финансирования исследований).

Подана: 28.12.2023

Принята: 17.06.2024

Контакты: vasa_vasorum@mail.ru

Резюме

Введение. Прогресс медицины расширил возможности хирургического лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы человека. Тем не менее, остается актуальной проблема лечения осложненных форм сосудистой патологии, где камнем преткновения стал выбор подходящего пластического материала ввиду неудовлетворительных результатов применения таких классических вариантов, как синтетические сосудистые протезы и аутологичные сосуды. Альтернативным вариантом может стать применение сосудистых аллографтов при условии качественно выполненной эксплантации сосудов у умершего донора.

Цель. Проанализировать опыт трансплантации сосудистых аллографтов в Республике Беларусь и увеличить их эффективность путем разработки и внедрения нового метода проведения операции эксплантации сосудистых аллографтов во время мультиорганного забора.

Материалы и методы. Исследование охватывает промежуток времени с 1 января 2010 года по 31 декабря 2022 года и включает данные обо всех выполненных операциях эксплантации и имплантации сосудистых аллографтов в Республике Беларусь.

Результаты. За исследуемый промежуток времени в Республике Беларусь были выполнены эксплантации 1668 сосудистых аллографтов у 744 умерших доноров. Из эксплантированных сосудистых аллографтов 576 (34,53%) были применены для имплантаций, 1092 (65,46%) были утилизированы. На основании анализа опыта выполненных эксплантаций сосудистых аллографтов был разработан и внедрен в клиническую практику метод эксплантации сосудистых аллографтов во время мультиорганного забора.

Заключение. В течение всего периода исследования практики трансплантации сосудистых аллографтов в Республике Беларусь наблюдался как прирост абсолютно-го числа ежегодно выполняемых эксплантаций, так и прирост абсолютного числа



ежегодно выполняемых имплантаций сосудистых аллографтов. Внедрение и применение разработанного метода эксплантации сосудистых аллографтов во время мультиорганного забора позволило увеличить доступность высокотехнологичной медицинской помощи для населения Республики Беларусь, что было доказано увеличением эксплантационной активности на 28,99% (с 676 до 872 операций), имплантационной активности на 559,72% (с 72 до 475 операций), доли эффективных эксплантаций сосудистых аллографтов на 43,8% (95% ДИ 39,6–48,0) за сопоставимые временные периоды.

Ключевые слова: сосудистый аллографт, трансплантация сосудов, эксплантация, мультиорганный забор, умерший донор

Andrei A. Chysty¹✉, Irina V. Shestel¹, Vladislav I. Turomsha¹, Anastasia A. Zlobina¹, Denis A. Baranchuk¹, Olga A. Yudina², Maksim A. Panchanka¹, Vladimir V. Hmara¹, Ivan I. Pikirenya², Oleg O. Rummo¹

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

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Research and Analysis of the Practice Transplantation of Vascular Allografts in the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, article writing – Andrei A. Chysty; material collection, data processing and analysis – Irina V. Shestel; data processing and statistical analysis – Vladislav I. Turomsha; editing and analysis – Anastasia A. Zlobina; data processing – Denis A. Baranchuk; study design – Olga A. Yudina; material collection – Maksim A. Panchanka; material collection – Vladimir V. Hmara; editing – Ivan I. Pikirenya; study control – Oleg O. Rummo.

Funding: the authors declare no special funding (grants and other types of research funding).

Submitted: 28.12.2023

Accepted: 17.06.2024

Contacts: vasa_vasorum@mail.ru

Abstract

Introduction. The progress of medicine has expanded the possibilities of operative treatment of diseases of human cardiovascular system. Nevertheless, the problem of treatment of complex forms of vascular pathology remains relevant, where the choice of a suitable plastic material has become a stumbling block due to unsatisfactory results of such classical options as synthetic vascular prostheses and autologous vessels. An alternative option could be the use of vascular allografts, provided that vascular explantation from a deceased donor is performed in a quality manner.

Purpose. To analyze the experience of transplantation vascular allografts in the Republic of Belarus and increase their effectiveness by developing and implementing a new method of performing the operation of explantation of vascular allografts during multi-organ retrieval.

Materials and methods. The study covers the time interval from 1 January 2010 to 31 January 2022 and includes data on all performed operations of explantation and implantation of vascular allografts in Belarus.

Results. 1668 vascular allografts were explanted from 744 deceased donors in Belarus for the studied period of time. Of the explanted vascular allografts 576 (34.53%) were used for transplantation, 1092 (65.46%) were disposed of. Based on the analysis of the experience of explantations of vascular allografts, was developed and introduced into clinical practice the method of explantation of vascular allografts during multi-organ harvesting.

Conclusion. During the entire period of study of the practice of transplantation of vascular allografts in the Republic of Belarus, there was observed both an increase in the absolute number of annually performed explantations and an increase in the absolute number of annually performed implantations of vascular allografts. The introduction and application of the developed method of explantation of vascular allografts during multi-organ harvesting to increase the availability of high-tech medical care for the population of the Republic of Belarus, which has been proven that explantation activity is by 28.99% (from 676 to 872 operations), implantation activity by 559.72% (from 72 to 475 operations), the share of effectiveness of vascular allograft explantations by 43.8% (95% CI 39.6–48.0) for difficult time periods.

Keywords: vascular allograft, vascular transplantation, explantation, multiorgan harvesting, post-mortem donor

■ ВВЕДЕНИЕ

Патологические изменения магистральных сосудов – часто встречающийся этиологический фактор заболеваний, ограничивающих нормальную жизнедеятельность человека, от снижения качества жизни до глубокой инвалидизации и смерти (ИБС, инсульт, сахарный диабет, травмы и онкологические заболевания с вовлечением магистральных сосудов). На сегодняшний день, благодаря внедрению антикоагулянтов, монофиламентного шовного материала, современного анестезиологического пособия и диагностической цифровой визуализации, расширились возможности хирургического лечения пациентов с сосудистой патологией, что позволяет снижать показатели летальности и улучшать качество жизни. Тем не менее, одной из нерешенных проблем остается выбор пластического материала для выполнения сосудистой реконструкции. С данной целью применяются такие классические варианты, как аутогенные сосуды и синтетические сосудистые протезы. Однако в ангиохирургии, кардиохирургии, трансплантологии, травматологии и онкологии остается нерешенной проблема лечения пациентов с осложненными формами сосудистой патологии, при которых применение классических вариантов для реконструкции магистральных сосудов либо невозможно, либо сопровождается высокой частотой осложнений [1–4]. Альтернативным вариантом в этих случаях может стать применение сосудистых аллографтов.

Сосудистый аллографт (СА) – артерия, вена, артериальный либо венозный комплекс, трансплантируемый реципиенту от донора того же биологического вида, но генетически не идентичного. Впервые в клинической практике артериальные аллографты были применены Höpfner в 1903 году [5], а затем Alexis Carrel в 1908 году [6].

В истории развития применения СА в Республике Беларусь можно выделить 3 периода [7]. Первый – 1987–2008 гг., когда применялись нативные СА, эксплантированные у асистолических доноров в моргах в течение первых 24 часов после



асистолии. Второй – 2010–2017 гг., когда применяли нативные СА, эксплантированные у доноров с констатированной смертью мозга в операционных в течение первых 6 часов после асистолии. Третий – с 2017 г. по настоящее время – использование гидроконсервированных СА, эксплантированных у доноров с констатированной смертью мозга в операционных в течение первых 6 часов после асистолии, и создание Республиканского банка СА. В 2017 г. после получения положительных результатов экспериментальных работ касательно возможности безопасной транспортировки, обработки, консервации и хранения СА в срок до 60 суток [8–11] было принято решение о создании Республиканского банка СА на базе государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (ГУ «МНПЦ ХТиГ») с целью увеличения доступности донорского материала для применения в лечении пациентов с осложненной сосудистой патологией. С первых же дней работы авторы статьи столкнулись с рядом специфических задач, решение которых не было найдено в источниках как отечественной, так и иностранной литературы, а именно: описание техники проведения операции эксплантации СА и технических ограничений, возникающих во время работы с мультиорганным донором; классификация СА и принципы рационального подхода к типу и количеству забираемых СА у одного донора; рекомендации касательно соблюдения этико-эстетических принципов при работе с умершим донором, тело которого в последующем будет погребено открытым способом, а не посредством кремации.

Эксплантация сосудистых аллографтов – хирургическая операция, в ходе которой производится извлечение сосудов определенной конфигурации из тела умершего донора с целью дальнейшего их применения для хирургического лечения пациентов с осложненными формами сосудистой патологии. От качества, объема и количества ежегодно выполняющихся в стране эксплантаций СА по большей части зависит конечная эффективность и уровень безопасности проводимых трансплантаций сосудов. В настоящее время отсутствует единый и систематизированный подход к проведению эксплантации СА.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать опыт трансплантации сосудистых аллографтов в Республике Беларусь и увеличить их эффективность путем разработки и внедрения нового метода проведения операции эксплантации сосудистых аллографтов во время мультиорганного забора.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование охватывает промежуток времени с 1 января 2010 года по 31 декабря 2022 года, что составляет полных 13 лет и включает данные о выполненных эксплантациях и имплантациях сосудистых аллографтов в Республике Беларусь. Все СА были получены от умерших доноров с констатированной смертью мозга во время мультиорганного забора в стерильных условиях операционных государственных организаций здравоохранения. Возрастным критерием отбора умерших доноров для эксплантации СА был диапазон возраста от 14 лет до 71 года.

Исследование состояло из двух этапов. В ходе 1-го этапа (ретроспективное когортное исследование) были собраны данные о проведенных эксплантациях СА у умерших доноров и проведенных имплантациях СА реципиентам с 2010 по 2018 год

в Беларуси. На основании полученного опыта 1-го этапа в 2019 году был разработан и внедрен оригинальный метод эксплантации СА во время мультиорганного забора, включающий в себя алгоритм выбора плана эксплантации СА, алгоритм оформления нормативно-правовых актов для проведения эксплантации СА, хирургические доступы, технику выполнения основных оперативных приемов и завершения операции. В ходе 2-го этапа (проспективное когортное исследование) также был проведен анализ эксплантаций и имплантаций СА в Беларуси за 3 года (2020–2022 гг.) в расширенном объеме, включающем эпидемиологические характеристики, фиксацию времени тепловой ишемии, времени транспортировки, времени холодовой ишемии.

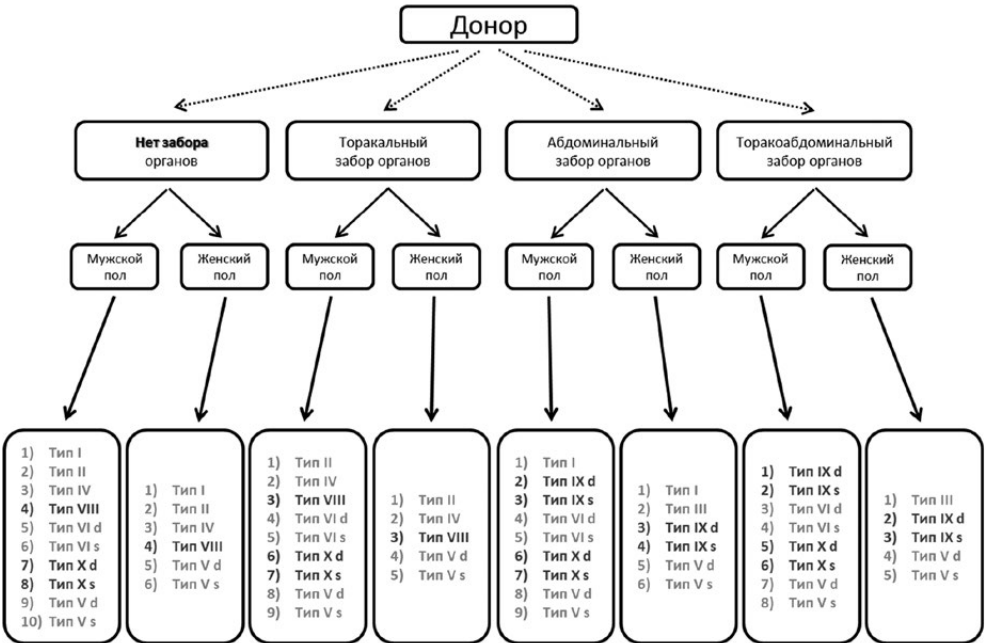
Метод эксплантации сосудистых аллографтов во время мультиорганного забора

Показания к эксплантации СА:

- доноры с констатированной смертью мозга, подтвержденной проведением консилиума государственного учреждения здравоохранения;
- асистолические доноры, биологическая смерть которых подтверждена медицинским работником при условии, что со времени наступления асистолии прошло не более 24 часов.

Противопоказания к эксплантации СА:

- СПИД (ВИЧ-инфекция), вирусные гепатиты, активный сифилис, активный туберкулез;





Тип СА	Морфологическая структура сосудистого аллогraftа (описание типов)
I	Аорто-торакальный комплекс
II	Аорто-абдоминальный комплекс
III	Бифуркационный подвздошно-бедренный артериальный комплекс
IV	Чревный ствол
V d/s	Плече-луче-локтевой артериальный комплекс
VI d/s	Подвздошно-бедренно-подколенный артериальный комплекс
VII d/s	Подколенно-берцовый артериальный комплекс
VIII d/s	Большая подкожная вена
IX d/s	Подвздошно-бедренный венозный комплекс
X	Нижняя полая вена с подвздошными венами

Рис. 1. Алгоритм выбора плана эксплантации сосудистых аллогraftов и расшифровка типов сосудистых аллогraftов

Fig. 1. Algorithm for choosing a plan for explantation of vascular allografts and decipherment of vascular allograft types

- злокачественные новообразования;
- наличие аневризм магистральных сосудов;
- наличие атеросклеротических изменений планируемого к эксплантации сосуда;
- наличие изменений травматического характера планируемого к эксплантации сосуда;
- возраст умершего донора более 50 лет (относительное противопоказание).

Алгоритм выбора плана эксплантации сосудистых аллогraftов. По эстетическим соображениям у умерших доноров женского пола разрезы на нижних конечностях не производились ниже щели коленного сустава, а в случаях эксплантации СА верхних конечностей разрезы на коже у доноров обоих полов производились не ниже (не дистальнее) границы между верхней и средней третью предплечья. После проведения интраоперационной ревизии в случае наличия выраженных атеросклеротических изменений ограничивались только эксплантацией венозных аллогraftов и артериальных плече-луче-локтевых комплексов. При наличии у донора варикозной болезни или флебитов не эксплантировались большие подкожные вены и бедренно-подколенные венозные комплексы. Для принятия рационального решения об объеме выполнения операции эксплантации СА авторами был разработан алгоритм, представленный на рис. 1.

Алгоритм оформления нормативно-правовых актов для проведения эксплантации СА:

- 1) оформить запрос в Единый регистр трансплантации (действует в виде отдела «Единый регистр трансплантации» на базе ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии»; далее – ЕРТ) на наличие сведений о лицах, которые заявили о несогласии на забор органов и/или тканей после смерти;
- 2) оформить запросы в ЕРТ о состоянии на учете умершего донора в республиканских регистрах: Республиканский канцер-регистр, Республиканский регистр

учета ВИЧ-положительных пациентов, Республиканский регистр «Туберкулез», наркологические диспансеры;

- 3) оформить уведомление (на забор органов и/или тканей составляется 1 уведомление в 3 экземплярах, в котором указываются все органы и/или ткани, планируемые к забору у умершего донора);
- 4) оформить акты о заборе органов и/или тканей (на каждый отдельный СА составляется акт в 2 экземплярах, в котором указывается наименование СА;
- 5) отправить уведомление в местные органы прокуратуры посредством факсимильной связи;
- 6) внести в комплект документов умершего донора 1-й экземпляр уведомления и все 1-е экземпляры всех актов о заборе органов и/или тканей.

Мероприятия предоперационного периода. Перед эксплантацией проводилась обработка кожного покрова умершего донора в отделении реанимации, которая в обязательном порядке включала бритье машинкой всей передней поверхности шеи и туловища, всех поверхностей верхних и нижних конечностей, подмышечных и подколенных областей, паховой области донора; обработка кожного покрова донора 2%-ным раствором спиртового хлоргексидина; перекладывание донора на «новую» стерильную простынь перед транспортировкой в операционную. Кроме того, проводилась обработка кожного покрова умершего донора в операционной, которая в обязательном порядке включала обработку кожного покрова растворами антисептиков и обкладывание стерильным бельем на операционном столе с использованием стерильной самоклеящейся хирургической пленки для защиты операционного поля.

Хирургические доступы и укладки донора на операционном столе. Как правило, эксплантация СА начиналась сразу после завершения операции мультиорганного забора (сердце, легкие, печень, почки, поджелудочная железа), с целью которой у донора выполнялась крестообразная тораколапаротомия. Для лучшей репозиции забрюшинных отделов при эксплантации подвздошных сосудов донора укладывали на спину, под поясничную область подкладывался валик. В случае планирования эксплантации плече-луче-локтевых артериальных комплексов (тип V) оптимальным являлись отведение верхних конечностей донора в стороны под углом 90°–120° по отношению к туловищу и укладка их на специальных подлокотниках. Разрезы на нижних конечностях имели ограничения у доноров женского пола по этико-эстетическим соображениям в связи с традиционной в европейской культуре практикой захоронения женщин в юбках. У доноров женского пола разрезы на нижних конечностях выполнялись на медиальных поверхностях бедер от средин паховых связок до границ между средними и нижними третями бедер (при необходимости допускается продление разрезов вверх на 10 см над паховыми связками). У доноров мужского пола разрезы на нижних конечностях выполнялись на медиальных поверхностях бедер и голеней от средин паховых связок до передних поверхностей медиальных лодыжек (при необходимости разрезы продлевались вверх на 10 см над паховыми связками). Разрезы на верхних конечностях у доноров обоих полов выполнялись на медиальных поверхностях плеч и передних поверхностях предплечий от подмышечных впадин до границ между верхними и средними третями предплечий. Хирургические доступы, выполняемые при эксплантации СА, представлены на рис. 2.

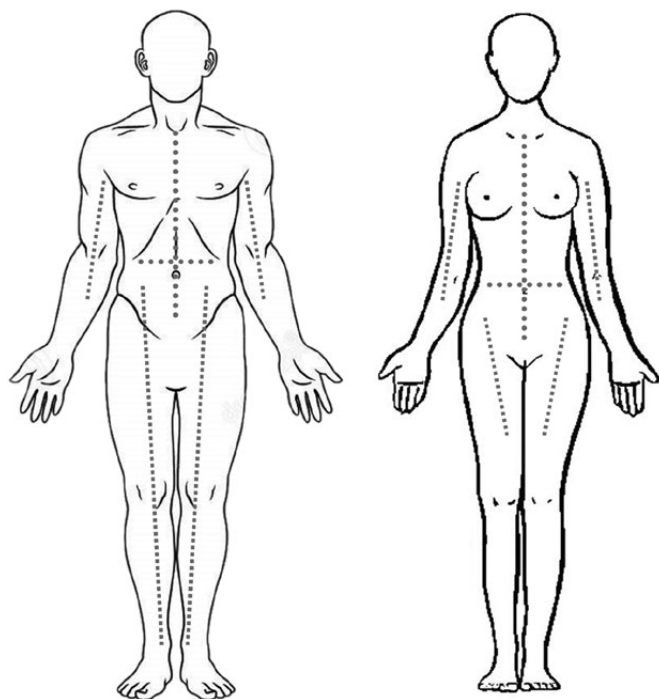


Рис. 2. Хирургические доступы при эксплантации СА
Fig. 2. Surgical approaches for explantation of VA

Техника выполнения основных оперативных приемов и завершение операции. В первую очередь осуществляли эксплантацию СА из грудной полости, во вторую очередь – эксплантацию СА и/или подготовку их частей для эксплантации из брюшной полости, в третью очередь – эксплантацию СА нижних и/или верхних конечностей. Выполнялись ревизия сосудов на наличие аневризматических изменений и определение степени выраженности атеросклероза. Для микробиологического исследования крови умершего донора на стерильность производился забор крови посредством пункции стерильной иглой со шприцем магистрального сосуда и последовательным перемещением пробы крови в специальный флакон с питательной средой.

Выделялся и иссекался фрагмент общей сонной артерии и/или фрагмент общей подвздошной артерии длиной не менее 2 см и сразу же помещался в герметично закрывающуюся емкость с 10%-ным формалином (хранение при комнатной температуре не более 72 часов) либо упаковывался в вакуумный пакет (хранение в холодильной камере при температуре 2–8 °С не более 72 часов) с целью дальнейшего проведения гистоморфологического исследования на предмет наличия у донора патологии соединительной ткани. Все манипуляции во время подготовки к извлечению сосудистых аллографтов производятся максимально аккуратно, не допуская разрывов оболочек сосудов и отрывов притоков (притоки пересекаются ножницами

на расстоянии не менее 0,5 см от основного ствола сосуда). Основная цель операции – получение сосудистой структуры определенной анатомической конфигурации с максимальным сохранением ее целостности (стенки, ветви). Необходимые СА извлекаются целиком. Для оптимального подбора необходимой морфологической конфигурации, рационального применения сосудистых аллографтов и корректного заполнения медицинской документации (актов о заборе органов и/или тканей и протоколов операции эксплантации) рекомендуется использовать разработанную классификацию сосудистых аллографтов [12, 13].

После извлечения СА промывались стерильным физиологическим раствором как внутри, так и снаружи, до полного очищения от сгустков крови (с помощью стерильного шприца и лотка). Пример проведения операции эксплантации левого артериального подвздошно-бедренно-подколенного комплекса представлен на рис. 3.

После изъятия СА отмывались от сгустков крови физиологическим раствором при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ ($\pm 2^{\circ}\text{C}$). Упаковка осуществлялась с соблюдением правил асептики в 3 стерильные емкости. В первую емкость наливалось не менее 500 мл стерильного раствора Рингера или раствора RPMI 1640 Medium (Gibco™ Life Technologies Corporation, США) при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ ($\pm 2^{\circ}\text{C}$), затем помещали туда СА и плотно закрывали крышкой, емкость последовательно помещали в 2 стерильных пакета, каждый из которых перевязывался стерильной толстой нитью. Упакованные СА транспортировались в ГУ «МНПЦ ХТиГ» в переносном термоконтейнере, укомплектованном предварительно замороженными холодоэлементами с предусмотренным диапазоном целевой температуры $+4^{\circ}\text{C}$ ($\pm 4^{\circ}\text{C}$) (Контейнеры теплоизоляционные медицинские КТМ-1, ООО «ДИЛМЕД-2000», Минск, Беларусь). Сопроводительным документом СА во время транспортировки являлся акт, оформленный в соответствии с постановлением Минздрава Беларуси № 2 от 4 января 2010 г. «Об утверждении инструкции о порядке забора органов у умершего донора». Операция завершалась восстановлением кожных покровов путем наложения непрерывных швов с расстоянием стежков не более 1 см (во избежание протекания швов). В случаях



Рис. 3. Эксплантация артериального подвздошно-бедренно-подколенного комплекса
Fig. 3. Explantation of the arterial iliofemoral-popliteal complex



восстановления кожных покровов на открытых участках тела применялся косметический внутрикожный шов по Холстеду.

Статистический анализ

На первоначальном этапе проводился анализ соответствия вида распределения количественных показателей закону нормального распределения, который выполнялся с использованием критерия Шапиро – Уилка. Все показатели исследования отклонялись от нормального распределения и представлены медианой и квартилями в виде Me [Q25; Q75]. Сравнение количественных показателей проводилось с помощью критерия Манна – Уитни в случае двух групп и Краскела – Уоллиса в случае 3 групп для показателей, которые не подчинялись закону нормального распределения. Оценка эффективности эксплантаций СА рассчитывалась как доля числа имплантированных СА к числу всех эксплантированных СА за определенный промежуток времени, выраженная в процентах. Сравнение оценок эффективности проводилось с помощью теста пропорций, также рассчитывались 95% доверительные интервалы (ДИ) для оценок и различия в оценках эффективности в группах сравнения. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.1 [R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.], а также в программе Microsoft Office Excel 2010.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С 1 января 2010 года по 31 декабря 2022 года в Республике Беларусь была выполнена эксплантация 1668 сосудистых аллографтов во время мультиорганных заборов от 744 умерших доноров. Среди всех умерших доноров преобладали доноры мужского пола (65,5%). Средний возраст для доноров мужского пола составил 43 [36; 50] года, для доноров женского пола – 47 [40; 53] лет. Половозрастная характеристика умерших доноров за весь период исследования представлена в табл. 1.

Причинами смерти мозга у умерших доноров, от которых были произведены эксплантации СА, были следующие патологические состояния: внутримозговое кровоизлияние (ВМК) – 64,3% (478), инфаркт головного мозга – 4,3% (32), закрытая черепно-мозговая травма (ЧМТ) – 22,75% (169), открытая ЧМТ – 7,81% (58), асфиксия – 0,3% (2), реанимационная болезнь – 0,54% (4).

Из эксплантированных СА 576 (34,53%) были применены для выполнения имплантаций, 1092 (65,46%) были утилизированы. Динамика эксплантационной и имплантационной активности применения СА в абсолютных числах представлена на рис. 4. Динамика эффективности эксплантации СА представлена на рис. 5.

Таблица 1
Половозрастная характеристика доноров за 2010–2022 гг.
Table 1
Sex and age characteristics of donors for 2010–2022

	Всего, n=744	Мужчины, n=487 (65,5%)	Женщины, n=257 (34,5%)	p
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	44 [37; 51]	43 [36; 50]	47 [40; 53]	<0,001

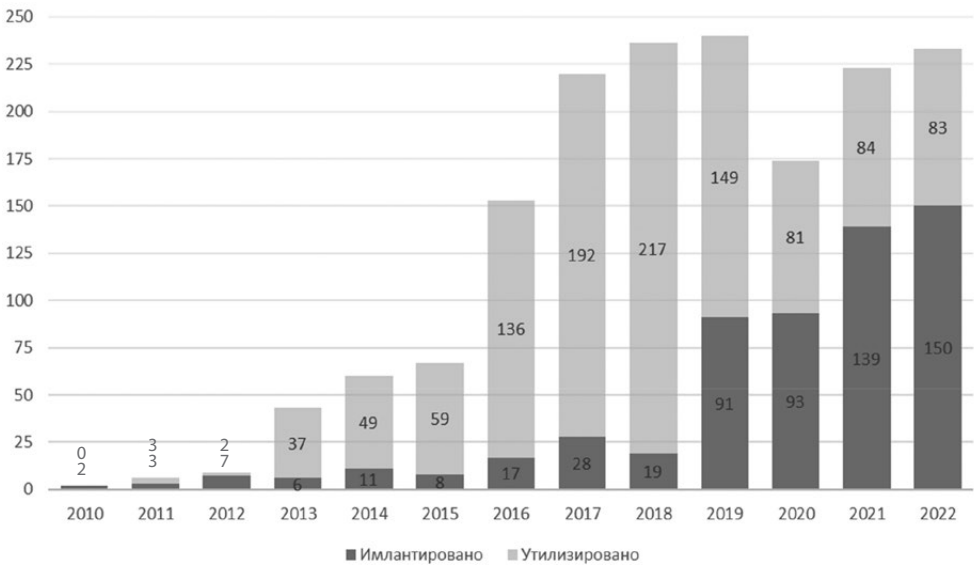


Рис. 4. Динамика эксплантационной и имплантационной активности применения СА в абсолютных числах за период времени с 01.01.2010 по 31.12.2022
Fig. 4. Dynamics of explantation and implantation activity of VA use in absolute numbers for the period of time from January 1, 2010 to December 31, 2022

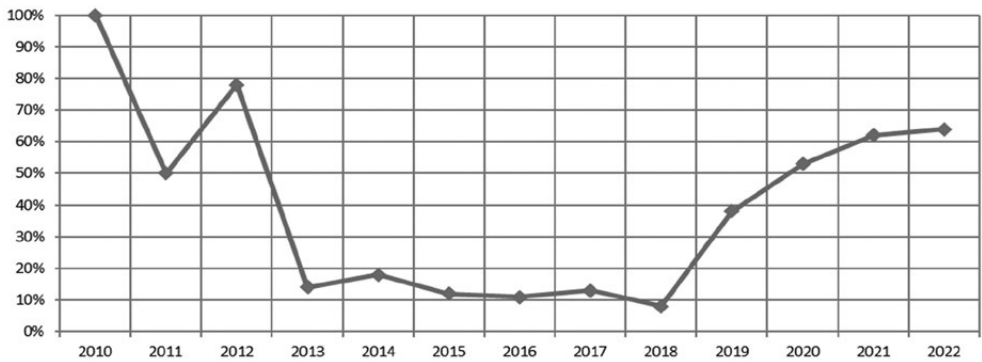


Рис. 5. Динамика эффективности эксплантации СА (2010–2022 гг.)
Fig. 5. Dynamics of efficiency of VA explantation (2010–2022)

Анализ эффективности эксплантаций СА, эксплантационной и имплантационной активности применения СА в абсолютных числах позволяет выделить 3 разнородных этапа: первый (2010–2012) – характеризуется высокой эффективностью эксплантаций СА при низкой эксплантационной и имплантационной активности применения СА; второй (2013–2018) – характеризуется низкой эффективностью эксплантаций СА при постепенно возрастающей эксплантационной и имплантационной активности



применения СА; третий (2019–2022) – характеризуется возрастающей эффективностью эксплантаций СА при высокой и относительно стабильной эксплантационной и имплантационной активности. Данная «трехэтапная» закономерность отражает картину происходящих процессов в области организации хирургической помощи пациентам с тяжелой сосудистой патологией в Беларуси:

- 1) с 2010 г. активно работает программа органного посмертного донорства, что позволило улучшить результаты лечения пациентов с тяжелой патологией печени, почек и сердца, однако с 2010 по 2012 год отсутствовала какая-либо система в организации трансплантации сосудов, что давало возможность для выполнения лишь единичных случаев эксплантаций и, соответственно, имплантаций СА (от 2 до 9 случаев в год), что и объясняет высокую эффективность эксплантаций СА;
- 2) в период времени с 2013 по 2018 год было выделено финансирование для проведения разработки и внедрения метода консервации СА. Это позволило увеличить сроки хранения СА с 3 суток до 60 [8], тем не менее на этом этапе большая часть эксплантированных СА (от 43 до 236 случаев в год) не находят своего применения в клинической практике из-за неподходящих морфометрических параметров, что отражается на низкой эффективности эксплантаций СА;
- 3) в период времени с 2019 по 2022 год разработаны и внедрены: метод эксплантации СА и алгоритм выбора плана эксплантации СА во время мультиорганного забора. Это привело, помимо увеличения числа эксплантированных СА (от 174 до 240 случаев в год), к увеличению эффективности эксплантаций СА.

Проведен сравнительный статистический анализ показателей эксплантационной и имплантационной активности применения СА за 4 последних года до (2015–2018) с 4 первыми годами после (2019–2022) их внедрения в клиническую практику. Группы соответствуют критериям нормального распределения по полу и возрасту доноров. За 4 последних года до начала внедрения в клиническую практику алгоритма выбора плана и метода эксплантации СА была произведена эксплантация 676 СА (группа сравнения), из них для имплантации было использовано 72 СА (10,7%). В течение 4 первых лет после внедрения (группа исследования) – всего была произведена эксплантация 872 СА, из них для имплантации было использовано 475 СА (54,6%). За 2015–2018 гг. доля эффективных эксплантаций составила 10,7% (95% ДИ 8,5–13,3). За 2019–2022 гг. доля эффективных эксплантаций составила 54,6% (95% ДИ 51,0–57,7), т. е. более половины из всех эксплантированных СА стали применяться в клинической практике. На рис. 6 представлено графическое отображение результатов сравнительного анализа.

Таким образом, за последний период (2019–2022 гг.) по сравнению с таким же предыдущим периодом (2015–2018 гг.) были улучшены следующие показатели:

- повысилась эксплантационная активность на 28,99% (с 676 до 872 операций);
- повысилась имплантационная активность на 559,72% (с 72 до 475 операций);
- доля эффективных эксплантаций СА возросла на 43,8% (95% ДИ 39,6–48,0), $p < 0,001$.

Также следует отметить, что фактический рост приведенных показателей оказался менее выраженным в связи с уменьшением общей хирургической активности в эпидемические по COVID-инфекции годы (2019 и 2020 гг.).

Время тепловой ишемии (время от остановки кровообращения у умершего донора до помещения СА в стерильный пакет с холодным раствором) составило

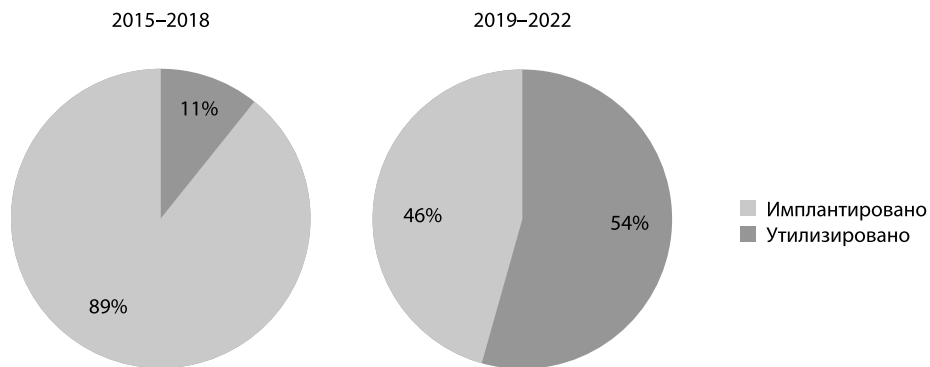


Рис. 6. Сравнительный анализ показателей эксплантационной и имплантационной активности применения СА до и после внедрения в клиническую практику алгоритма выбора плана и метода эксплантации СА
Fig 6. Comparative analysis of indicators of explantation and implantation activity of the use of VA before and after the introduction into clinical practice of an algorithm for choosing a plan and method of explantation of VA

240 [180; 320] минут. Время транспортировки – 144 [56; 210] минуты. Время холодовой ишемии (время от помещения СА в стерильный пакет с холодным раствором при температуре +4 °С до начала процессинга СА) составило 1260 [840; 1845] минут. Характеристика временных показателей эксплантации за 2020–2022 гг. приведена в табл. 2.

Так как фиксация временных показателей эксплантации СА проводилась только в течение 3 последних лет (2020–2022 гг.), невозможно сделать выводы о ее динамике в сравнении с предыдущим периодом времени, тем не менее, показатели времени тепловой ишемии соответствуют международным нормам, в соответствии с которыми оно не должно превышать 6 часов [14].

Число пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении с трансплантацией СА, составляет от 1 до 6% от всех пациентов, которым показано хирургическое вмешательство с реконструкцией магистрального сосудистого русла, и является относительно постоянным для всех стран [14–16]. А вот число пациентов, которым удается

Таблица 2
Характеристика временных показателей эксплантации СА (2020–2022 гг.)
Table 2
Characteristics of temporary indicators of VA explantation (2020–2022)

Показатель времени, мин., Ме [Q25; Q75]	Все, n=382	2020, n=93	2021, n=139	2022, n=150	p
Время тепловой ишемии	240 [180; 320]	270 [200; 315]	240 [180; 300]	240 [180; 340]	0,330
Время транспортировки	144 [56; 210]	180 [120; 210]	144 [55; 210]	140 [52; 210]	0,316
Время холодовой ишемии	1260 [840; 1845]	1400 [1050; 1600]	1440 [680; 2050]	1125 [810; 1830]	0,214



выполнить трансплантацию СА как наиболее предпочтительный вариант оказания им медицинской помощи, сильно варьирует в зависимости от доступности донорского материала [17–19]. В США, Англии, Бельгии, Испании, Италии, Чехии, Хорватии, Сингапуре созданы коммерческие и национальные банки тканей, специализирующиеся на изучении и практическом применении СА [20–24]. На сегодняшний день сохраняется интерес к разработке методов и организационных подходов, которые бы позволяли как увеличивать абсолютное число эксплантаций СА от умерших доноров, так и повышать процент их пригодности для имплантации.

■ ВЫВОДЫ

1. В течение всего периода исследования практики трансплантации сосудистых аллографтов в Республике Беларусь (2010–2022 гг.) наблюдался как прирост абсолютного числа ежегодно выполняемых эксплантаций, так и прирост абсолютного числа ежегодно выполняемых имплантаций сосудистых аллографтов. При этом прирост числа выполняемых эксплантаций имеет тенденцию к стабилизации на уровне от 220 до 240 аллографтов в год, что объясняется относительной стабильностью общего числа умерших доноров с констатированной смертью мозга; а прирост числа выполняемых имплантаций имеет тенденцию к дальнейшему росту более 150 аллографтов в год, что объясняется общемировой тенденцией увеличения числа пациентов с заболеваниями системы кровообращения.
2. Операция эксплантации сосудистых аллографтов – оперативное вмешательство, ход и объем которого зависит от следующих факторов: объем мультиорганного забора солидных органов, возраст донора, пол донора, наличие повреждений на теле донора, анамнез заболеваний и хирургических операций донора, анализ текущих заявок на определенные типы сосудистых аллографтов, возможное время работы в операционной. От выбора конкретных решений в каждой ситуации зависит общий план проведения операции эксплантации. Это сложное коллективное решение, которое должно приниматься в сжатые сроки в разнообразных условиях проведения мультиорганного забора с участием трансплант-координатора и специалистов нескольких эксплантационных бригад (кардиохирургической, торакальной, абдоминальной и тканевой). На основании исследования и анализа практики эксплантаций сосудистых аллографтов в Республике Беларусь нами был разработан новый метод проведения операции эксплантации сосудистых аллографтов во время мультиорганного забора, включающий показания и противопоказания, алгоритм выбора плана эксплантации сосудистых аллографтов, алгоритм оформления нормативно-правовых актов для проведения эксплантации сосудистых аллографтов, мероприятия предоперационного периода, хирургические доступы, технику выполнения основных оперативных приемов и завершения операции. Эффективность применения данного метода была проверена путем проведения сравнительного статистического анализа показателей эксплантационной и имплантационной активности применения сосудистых аллографтов за 4 последних года до (2015–2018 гг.) с 4 первыми годами после (2019–2022 гг.) внедрения в клиническую практику. Установлено, что эксплантационная активность повысилась на 28,99% (с 676 до 872 операций), имплантационная активность повысилась на 559,72% (с 72 до 475 операций), доля эффективных эксплантаций сосудистых аллографтов возросла на 43,8% (95% ДИ 39,6–48,0),

$p < 0,001$. Применение нового метода позволяет стандартизировать подход к организации проведения эксплантаций сосудистых аллографтов, что способствует увеличению доступности донорского материала для медицинского применения при лечении пациентов с заболеваниями системы кровообращения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jashari R., Bouzet V., Alcaraz Blanco M.-J. et al. Vascular allografts for clinical application in Europe: assessment of 30 years of experience with vascular tissue banking in Brussels. *Cell Tissue Bank*. 2023;24(3):1–13.
2. Kieffer E., Sabatier J., Plissonnier D. et al. Prosthetic graft infection after descending thoracic/thoracoabdominal aortic aneurysmectomy: management with in situ arterial allografts. *J Vasc Surg*. 2001;33:671–678.
3. Knossalla C., Goëau-Brissonie' re O., Leflon V. et al. Treatment of vascular graft infection by in situ replacement with cryopreserved aortic allografts: an experimental study. *J Vasc Surg*. 1998;27:689–698.
4. Verhelst R., Lacroix V., Vraux H. et al. Use of cryopreserved arterial homografts for management of infected prosthetic grafts: a multicentric study. *Ann Vas Surg*. 2001;14:602–607.
5. Watts S. The suture of blood vessels. Implantation and transplantation of vessels and organs. An historical and experimental study. *Ann. Surg*. 1907;46:373–404.
6. Carrel A. Results of the transplantation of blood vessels, organs and limbs. *JAMA*. 1908;51:1662–1667.
7. Romanovich A., Khryshchanovich V. Paraprothetic Infection in Vascular Surgery: Current State of the Problem. *Novosti Khirurgii*. 2017;25(3):292–299. (in Russian)
8. Krivenko S., Yudina O., Chysty A. et al. Method of hypothermic non-perfusion preservation of vascular allografts in RPMI 1640 solution. *News of biomedical sciences*. 2023;23(2):77–83. (in Russian)
9. Moore G.E., Gerner R.E., Addison F.H. Culture of Normal Human Leukocytes. *JAMA*. 1967;199(8):87–92.
10. Meenakshi A. Cell culture media: a review. *Mater Methods*. 2013;3:175–203.
11. Rodriguez-Hernández C.O., Torres-García S.E., Olvera Sandoval C. et al. Cell culture: history, development and prospects. *Int. J. Curr. Res. Ac. Rev*. 2014;2(12):188–200.
12. Instruction for use №061-0623: Method of explantation of vascular allografts during multiorgan retrieval from a deceased donor: app. Ministry of Health of the Republic of Belarus 29.09.2023. Minsk: Minsk Scientific and Practical Centre of Surgery, Transplantology and Haematology, 2023;18 p. (in Russian)
13. Instruction for use №070-0723: Method of transplantation of vascular allografts in patients with traumas and diseases of the circulatory system: app. Ministry of Health of the Republic of Belarus 29.09.2023. Minsk: Minsk Scientific and Practical Centre of Surgery, Transplantology and Haematology, 2023;17 p. (in Russian)
14. O'Brien M.F., Stafford E.G., Gardner M.A. et al. A comparison of aortic valve replacement with viable cryopreserved and fresh allograft valves, with a note on chromosomal studies. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1987;94:812–823.
15. Mestres C.-A., Mulet J., Pomar J.-L. Large-caliber cryopreserved arterial allografts in vascular reconstructive operations: early experience. *Ann. Thorac. Surg*. 1995;60:105–107.
16. Dodd F. What tissue bankers should know about the use of allograft blood vessels? *Cell Tissue Bank*. 2010;11:3–11.
17. DeBaakey M.E., Creech O., Cooley D.A. Occlusive disease of the aorta and its treatment by resection and homograft replacement. *Ann Surg*. 1954;140:290–307.
18. Hufnagel C.A., Rabil P.J., Reed L. A method for the preservation of arterial homo- and heterografts. *Surgical forum*. 1953;4:162–168.
19. Foster J.H., Lance E.M., Scott H.W. Experience with ethylene oxide treated freeze-dry arterial homografts in 110 consecutive patients. *Ann. Surg*. 1958;148:230–238.
20. Shin Hwang, Ju Hee Bae, In-Ok Kim et al. Current vascular allograft procurement, cryopreservation and transplantation techniques in the Asan Medical Center Tissue Bank. *Ann Liver Transplant*. 2021;1(1):79–85.
21. European Association of Tissue Banks. Available at: <https://www.eatcb.eu/>
22. American Association of Tissue Banks. Available at: <https://www.aatb.org/>
23. Buzzi M., Mirelli M., Vaselli C. et al. Vascular tissue banking: state of the art. *Transplantation Proceedings*. 2005;37(6):2428–2429.
24. Golemovic M., Skific M., Haluzan D. et al. Ten-year experience with cryopreserved vascular allografts in the Croatian Cardiovascular Tissue Bank. *Cell Tissue Bank*. 2022;23:807–824.



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.3.016>

УДК 616.345-002.44-08-035:602.9-032:616.136.46/5



Воробей А.В., Дыбов О.Г.¹✉, Зафранская М.М.¹, Шулейко А.Ч.¹, Адамович А.Ю.¹,
Старостин А.М.¹, Нижегородова Д.Б.¹, Бут-Гусаим Г.В.¹, Грико С.М.², Бочко В.Н.²,
Казловский А.А.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Минская областная клиническая больница, Минск, Беларусь

Селективная инфузия в брыжеечные артерии аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в лечении язвенного колита

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: литературный обзор, концепция и дизайн исследования – Воробей А.В., Дыбов О.Г., Адамович А.Ю., Нижегородова Д.Б., Старостин А.М., Зафранская М.М.; курирование пациентов и сбор данных – Дыбов О.Г., Бут-Гусаим Г.В., Бочко В.Н., Грико С.М., Казловский А.А.; анализ полученных результатов, написание текста – Воробей А.В., Дыбов О.Г., Бочко В.Н., Грико С.М., Казловский А.А., Бут-Гусаим Г.В.; редактирование текста – Воробей А.В., Зафранская М.М., Дыбов О.Г., Адамович А.Ю., Нижегородова Д.Б., Шулейко А.Ч.; выделение и культивирование ММСК – Адамович А.Ю., Нижегородова М.М., Зафранская М.М.

Подана: 06.05.2024

Принята: 16.08.2024

Контакты: alehdybau@gmail.com

Резюме

Введение. Язвенный колит – хроническое воспалительное заболевание с первичным поражением слизистой прямой кишки и различным по протяженности ободочной, которое характеризуется непрерывным или рецидивирующим течением. В настоящее время при рефрактерной форме язвенного колита перспективным является применение аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток. При этом селективный путь доставки биомедицинского клеточного продукта в мезентериальное артериальное русло к пораженным клеткам толстой кишки в отличие от внутривенного и местного фактически не изучен.

Цель. Оценить безопасность и терапевтическую эффективность однократной селективной инфузии в брыжеечные артерии биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при лечении язвенного колита.

Материалы и методы. В ангиографическом отделении УЗ «Минская областная клиническая больница» выполнили селективную инфузию в устья брыжеечных артерий биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток ТУ ВУ 100185131.002-2022 четырем пациентам с язвенным колитом.

Результаты. По клиническим признакам (частота стула, ректальное кровотечение, эндоскопическая оценка слизистой, активность заболевания), суммарному баллу шкалы Мейо, уровню лабораторных маркеров воспаления в течение первого месяца после инфузии биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток у всех пациентов отмечена положительная динамика.

Заключение. Селективная инфузия в брыжеечные артерии биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток не имела непосредственных осложнений и позволила достигнуть и поддержать клиническую ремиссию, отсрочить хирургическое вмешательство, лучше подготовить пациента и выполнить операцию в плановом порядке.

Ключевые слова: язвенный колит, биомедицинский клеточный продукт, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, селективная инфузия, брыжеечные артерии, иммунотерапия

Varabei A., Dybau A.¹✉, Zafranskaya M.¹, Shuleiko A.¹, Adamovich H.¹, Starastin A.¹, Nizheharodava D.¹, But-Husaim H.¹, Hryko S.², Bachko U.², Kazlouski A.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Minsk Regional Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Selective Infusion into the Mesenteric Arteries of Autologous Multipotent Mesenchymal Stromal Cells in the Treatment of Ulcerative Colitis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: literature review, concept and research design – Varabei A. Dybau A., Adamovich H., Nizheharodava D., Starastin A. Zafranskaya M.; patient supervision and data collection – Dybau A., But-Husaim H., Bachko U., Hryko S., Kazlouski A.; analysis of the results obtained, writing the text – Varabei A., Dybau A., Bachko U., Hryko S., Kazlouski A., But-Husaim H.; text editing – Varabei A., Zafranskaya M., Dybau A., Adamovich H., Nizheharodava D., Shuleiko A.; isolation and cultivation of MMSC – Adamovich H., Nizheharodava D., Zafranskaya M.

Submitted: 06.05.2024

Accepted: 16.08.2024

Contacts: alehdybau@gmail.com

Abstract

Introduction. Ulcerative colitis is a chronic inflammatory disease with a primary lesion of the rectal mucosa and varying in extent of the colon, which is characterized by a continuous or recurrent course. Currently, in the refractory form of ulcerative colitis, the use of autologous multipotent mesenchymal stromal cells is promising. At the same time, the selective route of delivery of a biomedical cellular product into the mesenteric arterial bed to the affected cells of the colon, in contrast to intravenous and local delivery, has not been virtually studied.

Purpose. To evaluate the safety and therapeutic efficacy of a single selective infusion into the mesenteric arteries of a biomedical cell product based on autologous multipotent mesenchymal stromal cells in the treatment of ulcerative colitis.

Materials and methods. In the angiographic department of the Minsk Regional Clinical Hospital, a selective infusion of a biomedical cell product based on autologous multipotent mesenchymal stromal cells, TU BY 100185131.002-2022, was performed into the orifices of the mesenteric arteries into four patients with ulcerative colitis.

Results. According to clinical signs (stool frequency, rectal bleeding, endoscopic assessment of the mucous membrane, disease activity), total Mayo scale score, level of laboratory markers of inflammation during the first month after infusion of a biomedical



cell product based on autologous multipotent mesenchymal stromal cells, positive dynamics were noted in all patients.

Conclusion. Selective infusion into the mesenteric arteries of a biomedical cell product based on autologous multipotent mesenchymal stromal cells had no immediate complications and made it possible to achieve and maintain clinical remission; delay surgery; It is better to prepare the patient and perform the operation as planned.

Keywords: ulcerative colitis, biomedical cell product, multipotent mesenchymal stromal cells, selective infusion, mesenteric arteries, immunotherapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) – хроническое идиопатическое воспалительное заболевание с первичным поражением прямой кишки и различным по протяженности поражением ободочной, которое характеризуется непрерывным или рецидивирующим течением [1, 2]. ЯК способен клинически протекать от бессимптомного легкого воспаления до распространенного поражения толстой кишки. Клиническая картина заболевания включает в себя частые боли в животе, тенезмы, жидкий стул с кровью или без, системные внекишечные проявления [3, 4]. Распространенность ЯК составляет 286 человек на 100 000 в США, а в Европе – 505 : 100 000. Заболеваемость на Северо-Американском континенте оценивается в 23 человека на 100 000, в Европе – 57 : 100 000 [1, 5]. В Республике Беларусь показатель распространенности ЯК составляет 36,4 : 100 000, заболеваемости – 5,5 : 100 000. Ежегодно регистрируют около 400 новых пациентов с ЯК [6].

В настоящее время в лечении рефрактерных форм ЯК наиболее актуальны исследования по применению клеточных технологий. Общемировой опыт включения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) в алгоритмы медикаментозной терапии пациентов с ЯК начал формироваться еще в 90-е гг. прошлого века. Так, в 1997–1999 гг. в Германии проведено клиническое исследование, в рамках которого произведена внутривенная инфузия аллогенных стволовых клеток 11 пациентам (7 с болезнью Крона и 4 с ЯК). К 2013 г. опубликовано три клинических исследования применения биомедицинского клеточного продукта (БМКП) на основе стволовых клеток у пациентов с ЯК [7]. С 2010 по 2017 г. было проведено 7 клинических исследований с применением ММСК у пациентов с установленным диагнозом ЯК (n=216). В двух из них введение ММСК проводили местно (в подслизистый слой толстой кишки) во время тотальной колоноскопии, в трех – выполняли внутривенную инфузию, в остальных исследованиях способ введения не был указан [8].

В Беларуси изучение терапевтических возможностей БМКП на основе мезенхимальных стволовых клеток началось в 2006 г. в рамках государственных программ фундаментальных исследований Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Реализация программ включала 3 этапа:

- 1) 2006–2010 гг.: получение БМКП на основе ММСК в достаточной терапевтической дозе (1,0–2,0 млн клеток / 1 кг веса пациента), стандартизация клеточного продукта и его безопасность;
- 2) 2011–2015 гг.: разработка методов клинического применения БМКП и государственное регулирование его оборота в Беларуси;

3) с 2015 г. и по настоящее время: расширение спектра заболеваний и работа над включением применения БМКП в клинические протоколы лечения пациентов. Важным является то, что в Беларуси БМКП юридически не классифицирован как лекарственное средство, что позволяет избежать излишнего экспериментального этапа исследования и проводить клинические испытания на ограниченном количестве пациентов (I/II фаза) [9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить безопасность и терапевтическую эффективность однократной селективной инфузии в брыжеечные артерии БМКП на основе аутологичных ММСК при лечении ЯК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной цели в условиях ангиографического отделения УЗ «Минская областная клиническая больница» четверем пациентам с ЯК выполнили селективную инфузию в устья брыжеечных артерий БМКП на основе аутологичных ММСК.

Критерии включения и исключения

В настоящем клиническом исследовании установлены следующие критерии включения: взрослые пациенты (возраст ≥18 лет); непрерывное течение ЯК с левосторонним, субтотальным или тотальным поражением при неэффективности адекватной консервативной терапии; осложнения консервативной терапии (лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения; стероидозависимость и резистентность; резистентность к биологической терапии); плохая индивидуальная переносимость показанных при ЯК лекарственных средств; поддержание достигнутой медикаментозной терапией устойчивой ремиссии; ЯК с внекишечными проявлениями. Критериями исключения были: 1) состояния, требующие экстренного оперативного лечения: токсическая дилатация ободочной кишки, ее перфорации или профузное толстокишечное кровотечение;

Таблица 1
Пациенты исследуемой группы
Table 1
Patients of the study group

Пациент		Длительность анамнеза ЯК (лет)	Протяженность поражения ЯК	Показания к применению БМКП аутологичных ММСК
№	Пол			
I	м	1	левостороннее	■ тяжелое непрерывное течение ■ неэффективность медикаментозной терапии
II	ж	4	субтотальное	■ тяжелое непрерывное течение ■ неэффективность медикаментозной терапии ■ лейкопения при приеме азатиоприна
III	м	7	субтотальное	■ рецидив ЯК в слепой кишке через 1 год после дистальной субтотальной колэктомии (СКЭ) и мезоректумэктомии, петлевой илеостомии ■ стероидозависимость; ■ агранулоцитоз ■ тромбоцитопения
IV	ж	2	тотальное	■ тяжелое непрерывное течение ■ неэффективность медикаментозной терапии



- 2) угроза развития малигнизации;
- 3) наличие новообразований;
- 4) некомпенсируемая анемия;
- 5) тяжелая сопутствующая патология;
- 6) высокий риск развития осложнений во время или после применения БМКП на основе аутологичных ММСК из-за возраста, аллергологического анамнеза или иных факторов;
- 7) тяжелая инфекция и сепсис.

Все пациенты исследуемой группы соответствовали указанным критериям (табл. 1).

Инфузия БМКП на основе аутологичных ММСК

У всех четырех пациентов после получения информированного согласия осуществляли взятие биологического материала (красный костный мозг) из подвздошной кости в количестве 40–50 мл. БМКП ММСК получали на базе отдела иммунологии и биомедицинских технологий научно-исследовательской лаборатории экспериментальной и клинической медицины учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (ТУ ВУ 100185131.002-2022). Предоперационно проводили подготовку согласно общепринятым стандартам (обсуждали с пациентом задачи и ход инфузии БМКП, ее возможные риски и осложнения, наличие лучевой нагрузки, оформляли информированное согласие на инвазивное вмешательство; выполняли обработку зоны хирургического доступа). Хирургическое вмешательство проводили в ангиографическом отделении под местной инфильтрационной анестезией. Пунктировали периферическую артерию по Сельдингеру в типичной точке (общая бедренная или плечевая артерии). Далее через брюшную аорту селективно катетеризировали верхнюю брыжеечную (ВБА) и/или нижнюю брыжеечную (НБА) артерии с последующим их контрастированием для оценки проходимости и архитектоники мезентериального бассейна (рис. 1).

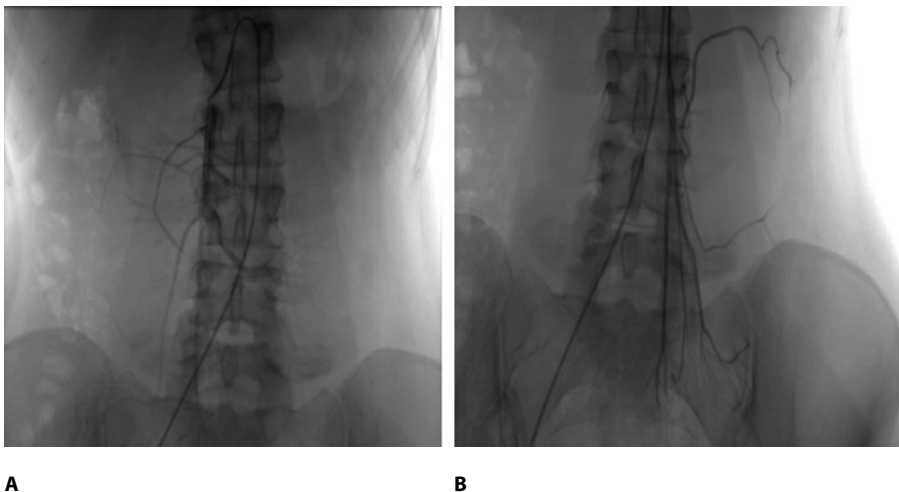


Рис. 1. Мезентерикография с последующей инфузией БМКП пациенту II: А – верхняя, В – нижняя
Fig. 1. Mesentericography followed by infusion of MMSCs into the patient II: A – top, B – bottom

Таблица 2
Объемы и пути инфузий БМКП аутологичных ММСК в сосудистое русло пациентов с ЯК
Table 2
Volumes and routes of administration of autologous MMSCs into the vascular bed of patients with complicated UC

№	Количество вводимых ММСК	Протяженность поражения ЯК	Сосудистый бассейн для доставки ММСК
I	$3,0 \times 10^7$	левостороннее	НБА
II	$4,8 \times 10^7$	субтотальное	НБА + ВБА
III	$2,8 \times 10^7$	субтотальное*	ВБА
IV	$5,0 \times 10^7$	тотальное	НБА + ВБА

Примечание: * пациенту ранее по поводу ЯК была произведена дистальная СКЗ и мезоректумэктомия с петлевой илеостомой и асцендоанальным анастомозом.

Выбор мезентериального бассейна для инфузии зависел от протяженности поражения толстой кишки, а количество вводимых БМКП каждому пациенту – от количества культивированных аутологичных ММСК (табл. 2).

После чрескатетерного введения нефракционированного гепарина (50 ЕД/кг массы тела) вводили БМКП ММСК в 25 мл физиологического раствора со скоростью около 5 мл/мин. По окончании инфузии в катетер повторно вводили 20 мл физиологического раствора; выполняли контрольную ангиографию для оценки проходимости артериального мезентериального русла; извлекали катетеры и интродьюсеры; выполняли локальный гемостаз зоны пункции (механическая компрессия); накладывали асептическую повязку.

Период наблюдения за пациентами после однократной инфузии БМКП составил 12 месяцев. Оценку его терапевтической эффективности производили по результатам клинико-лабораторных методов исследования, опросников SF-36 v.2 и индивидуального ежедневника (рис. 2).

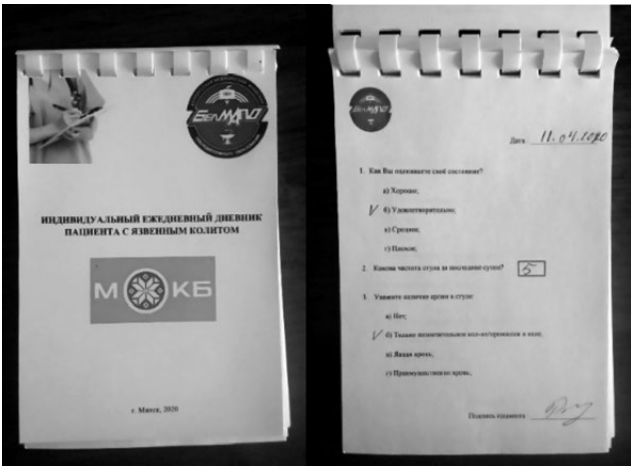


Рис. 2. Индивидуальный ежедневник, заполняемый пациентами на амбулаторном этапе
Fig. 2. An individual diary filled out by patients on an outpatient basis



Указанные ежедневники являются разработкой кафедры хирургии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» и включают в себя дату, 3 вопроса (2 – с выбором варианта ответа и 1 – с указанием собственного) и подпись пациента. Их заполнение производилось пациентами на амбулаторном этапе и на протяжении первого месяца после введения БМКП. Клинический эффект оценивали по шкале Мейо (ШМ) во время контрольных визитов на 1, 3, 6 и 12-й месяц.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием лицензированных пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corporation, США) и Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде медианы, 25%-го и 75%-го квартилей (Me [LQ; UQ]).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После однократной селективной инфузии в мезентериальные артерии БМКП на основе аутологических ММСК у пациентов с ЯК не было непосредственных осложнений.

При анализе ежедневника пациента I в течение первого месяца после инфузии БМКП аутологических ММСК при селективной ангиографии зафиксировано уменьшение посуточной частоты стула с 7 до 3 раз в сутки и отсутствие патологических включений, что соответствовало симптоматической ремиссии. Длительность ремиссии составила 6 месяцев, вплоть до того момента, когда на фоне стресса и нарушения питания произошел рецидив заболевания. Активность ЯК по ШМ снизилась за данный шестимесячный период с 9 до 6 баллов (в 1,5 раза) (табл. 3).

У пациентки II в первый месяц после инфузии БМКП посуточная частота стула соответствовала норме. Через 1 месяц частота стула увеличилась до 10 раз в сутки, что было обусловлено грубым нарушением рекомендованной диеты (табл. 4).

Во время контрольных явок через 3 и 12 месяцев установлены обострения ЯК средней и легкой активности.

У пациента III оценку эффективности инфузии ММСК выполняли только по результатам опросника SF-36 на контрольных визитах и клинико-лабораторной картине. Учитывая, что данному пациенту ранее по поводу ЯК была произведена дистальная СКЭ, мезоректумэктомия с петлевой илеостомой и асцендоанальным анастомозом, и, соответственно, невозможность оценки по таким критериям, как «частота стула» и «наличие крови в стуле», ежедневник ему не выдавался.

Таблица 3

Динамика активности язвенного колита пациента I по шкале Мейо

Table 3

Dynamics of ulcerative colitis activity in patient I according to the Mayo scale

Клинический признак	Сроки наблюдения				
	Инфузия ММСК	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Частота стула	3 балла	1 балл	1 балл	2 балла	2 балла
Ректальное кровотечение	1 балл	0 баллов	1 балл	1 балл	1 балл
Эндоскопическая оценка слизистой	3 балла	2 балла	–	1 балл	1 балл
Активность заболевания	2 балла	1 балл	1 балл	2 балла	2 балла
Суммарный результат по ШМ	9 баллов	4 балла	–	6 баллов	6 баллов

Таблица 4
Динамика активности заболевания пациента II по шкале Мейо
Table 4
Dynamics of ulcerative colitis activity in patient II according to the Mayo scale

Клинический признак	Сроки наблюдения				
	Инфузия ММСК	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Частота стула	0 баллов	0 баллов	2 балла	0 баллов	3 балла
Ректальное кровотечение	0 баллов	0 баллов	1 балл	0 баллов	0 баллов
Эндоскопическая оценка слизистой	0 баллов	0 баллов	2 балла	0 баллов	1 балл
Активность заболевания	0 баллов	0 баллов	1 балл	0 баллов	1 балл
Суммарный результат по ШМ	0 баллов	0 баллов	6 баллов	0 баллов	5 баллов

Частота стула пациентки IV, согласно данным ежедневника, в первый месяц снизилась с 12 до 8 раз/сут. Общее состояние оценивалось самой пациенткой как хорошее или удовлетворительное. Геморрагического компонента в стуле к концу первого месяца наблюдения не было. Однако на контрольном визите на 3-м месяце в связи с ухудшением общего состояния было принято решение о смене тактики лечения на оперативную.

Исходя из полученных результатов, можно утверждать, что по всем клиническим признакам (частота стула, ректальное кровотечение, эндоскопическая оценка слизистой, активность заболевания), суммарному баллу по ШМ, уровню СОЭ и СРБ в течение первого месяца после инфузии БМКП у всех четырех пациентов была положительная динамика (табл. 5).

При анализе опросников SF-36 v.2 у пациентов исследуемой группы выявлено улучшение по всем шкалам за исключением «ролевого функционирования». Особенно значительное улучшение по сравнению с состоянием до инфузии аутологичных ММСК получено по шкалам «социальное функционирование» и «интенсивность боли». После инфузии ММСК: а) физическое функционирование улучшилось на 17,1% (с 72,5 до 87,5 балла); б) общее состояние здоровья улучшилось в 1,4 раза

Таблица 5
Динамика клинико-лабораторных показателей пациентов с ЯК до и после инфузии БМКП аутологичных ММСК
Table 5
Dynamics of clinical and laboratory parameters of patients with UC before and after infusion of BMCP autologous MMSCs

Сроки осмотра до и после ММСК (мес.)	Пациенты											
	I			II			III			IV		
	ШМ	СОЭ	СРБ	ШМ	СОЭ	СРБ	ШМ	СОЭ	СРБ	ШМ	СОЭ	СРБ
Перед ММСК	9	28	N	4	24	23,4	*–	22	19,3	9	27	91,9
1	4	N	7	0	N	13,5	–	N	N	4	46	44,6
3	–	N	N	6	N	N	–	N	N	9	46	45,3
6	6	N	N	0	N	13,8	–	N	N	оперирована		
12	6	N	N	5	N	9,6	выбыл					

Примечания: N – норма; * пациенту ранее выполнена дистальная субтотальная колэктомия с мезоректумэктомией и петлевой илеостомией, поэтому индекс по ШМ подсчитать невозможно.



(47,5 балла против 35,0); в) жизненная активность возросла на 29,2%; г) социальное функционирование активизировалось в 1,5 раза (56,3 балла против 37,5 балла); д) стабилизировалось психическое здоровье (68 баллов против 56 баллов). Аналогичная положительная динамика через один месяц после введения ММСК наступила по клиническим (частота стула, ректальное кровотечение, активность ЯК), лабораторным (СОЭ, СРБ) признакам и ШМ в целом у всех. Через шесть месяцев после инфузии БМКП у двух из них (50%) активность ЯК по ШМ снизилась с 9 до 6 баллов (или в 1,5 раза) и с 4 до 0 баллов, нормализовалась СОЭ, а СРБ снизился в 1,7 раза (с 23,4 до 13,8 мг/л).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании подтверждена безопасность однократной селективной инфузии в брыжеечные артерии БМКП на основе аутологических ММСК при лечении ЯК в условиях ангиографического отделения. На основании данных индивидуальных ежедневников установлено, что на протяжении первого месяца после применения БМКП по всем клиническим признакам (частота стула, ректальное кровотечение, общая оценка самочувствия) у всех четырех пациентов была положительная динамика. Селективное введение в брыжеечные артерии БМКП пациентам с ЯК способствовало достижению и поддержанию клинической ремиссии, позволило отсрочить хирургическое вмешательство, лучше подготовить пациента и выполнить операцию в плановом порядке.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ungaro R., Mehandru S., Allen P., et al. (2017) Ulcerative colitis. *Lancet*, vol. 389, no 10080, pp. 1756–1770.
2. Ordás I., Eckmann L., Talamini M., et al. (2012) Ulcerative colitis. *Lancet*, vol. 380, no 9853, pp. 1606–1619.
3. Ungaro R., Colombel J., Lissos T., Peyrin-Biroulet L. (2019) A treat-to-target update in ulcerative colitis: a systematic review. *The Am. J. of Gastroenterol.*, vol. 114, no 6, pp. 874–883.
4. Segal J., LeBlanc J., Hart A. (2021) Ulcerative colitis: an update. *Clinical Medicine*, vol. 21, no 2, pp. 135–9.
5. Ng S., Shi H., Hamidi N., et al. (2018) Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*, vol. 390, no 10114, pp. 2769–2778.
6. Gorgun J., Baraniov K., Stolyarova T., et al. (2017) Chronic inflammatory bowel disease in the Republic of Belarus. *Lechebnoje delo*, vol. 3, no 55, pp. 5–12. (in Russian)
7. Knyazev O., Parfenov A., Ruchkina I., et al. (2013) Combined anti-inflammatory therapy of an acute attack of ulcerative colitis with the use of bone marrow mesenchymal stem cells. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*, no 4, pp. 12–19. (in Russian)
8. Shi X., Chen Q., Wang F. (2019) Mesenchymal stem cells for the treatment of ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis of experimental and clinical studies. *Stem Cell Res. & Ther.*, vol. 10, no 1, pp. 266.
9. Potapnev M., Kravchuk Z., Filonuk V. (2020) Cell treatment technologies in medical practice of healthcare organizations of the Republic of Belarus. *Healthcare*, no 11, pp. 50–60. (in Russian)



Бут-Гусаим Г.В.¹✉, Ключко Д.А.², Шулейко А.Ч.¹, Воробей А.В., Ревтович М.Ю.¹, Тимошенко К.Н.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Военно-медицинский институт Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

³ Минская областная клиническая больница, Минск, Беларусь

Анализ поражения мезентериальных артерий при летальной мезентериальной ишемии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн, литературный обзор, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование – Бут-Гусаим Г.В.; концепция, сбор материала, редактирование – Ключко Д.А.; дизайн, редактирование – Шулейко А.Ч., Воробей А.В., Ревтович М.Ю.; обработка материала – Тимошенко К.Н.

Финансирование. Работа выполнена в рамках ГПНИ «Трансляционная медицина», НИР «Разработать метод диагностики мезентериальной ишемии при окклюзионно-стенотических поражениях мезентериальных артерий» (номер государственной регистрации в БелиСА 20240303/18.03.2024). Авторы не получали стороннее финансирование в рамках данного исследования.

Ограничения исследования. Анализ выполнен преимущественно с использованием медицинской документации (протоколы аутопсии) локальных организаций здравоохранения, что обусловлено отсутствием национального регистра или единой медицинской базы данных (например, страховой базы данных и т. д.), где велись бы записи обо всех пациентах (включая результаты исследований ангиовизуализации, клинико-лабораторных данных, протоколов операций, клинические данные и т. д.) с острыми сосудистыми болезнями кишечника вне зависимости от исхода заболевания. Отсутствие единого обоснованного подхода в тактике ведения и выбора хирургического или консервативного лечения пациентов с острыми сосудистыми болезнями кишечника в анализируемых группах, а также крайне малая частота ревизии и попытки реканализации ВБА с целью реваскуляризации кишечника не позволили достоверно оценить выбранные тактики лечения.

Подана: 08.05.2024

Принята: 12.08.2024

Контакты: dr.buthusaim@gmail.com

Резюме

Введение. Острые поражения мезентериальных артерий (МА) относятся к категории сложно диагностируемых и жизнеугрожающих заболеваний. При развитии мезентериальной ишемии (МИ) раннее клиническое подозрение и использование скрининговых неинвазивных методов является ключом к своевременной диагностике и надлежащему этиопатогенетическому лечению для предупреждения развития летальной ишемии кишечника. Одним из таких методов может быть оценка серологических маркеров МИ. В настоящее время получено недостаточно достоверных данных об этиологии поражения МА у пациентов с острой сосудистой болезнью кишечника (ОСБК), приводящей к летальному исходу, и не описан опыт применения в клинической практике лабораторных тестов, которые бы достоверно оценивали наличие МИ при окклюзионно-стенотических поражениях МА. Также нет достоверных данных о влиянии изолированного поражения чревного ствола (ЧС) на развитие МИ. Поэтому до конца не определена наиболее оптимальная диагностическая тактика и функциональная оценка МИ с позиции этиопатогенеза у пациентов с поражением МА.

Цель. Оценить характер окклюзионно-стенотических поражений МА и провести анализ летальной МИ у пациентов г. Минска и Минской области.



Материалы и методы. Проведен анализ медицинской документации 616 пациентов, умерших от ОСБК в организациях здравоохранения г. Минска за период 2005–2014 гг., и 172 пациентов, умерших от ОСБК в организациях здравоохранения Минской области за период 2010–2023 гг.

Результаты. Проведен этиологический анализ поражения МА у пациентов г. Минска и Минской области. Достоверно определено, что наиболее частая причина развития летальной МИ – тромбоз или тромбоэмболия верхней брыжеечной артерии (ВБА), на втором месте – поражение ветвей ВБА и нижней брыжеечной артерии (НБА); изолированные поражения ЧС не вызывают летальную МИ. При развитии гангрены кишечника с распространенным (тотальным, субтотальным) поражением тонкой и толстой кишок этиологический фактор (пораженный сосуд, механизм обструкции) перестает иметь значение в дальнейшем течении заболевания (прогрессирование гангрены, развитие перитонита, тяжелая общая интоксикация). В связи с этим для повышения эффективности ранней оценки ишемии, ее тяжести и жизнеспособности кишки актуальным является поиск чувствительных маркеров МИ и разработка критериев для определения оптимальной тактики ведения пациентов. Маркеры МИ могут быть также полезны для оценки ишемии кишки в случае изолированного поражения ЧС (например, синдрома компрессии чревного ствола) или для исключения ее, учитывая полученные данные о частоте изолированного поражения ЧС при летальной МИ. В статье приведены и обсуждены полученные результаты исследования и его лимитирующие факторы.

Ключевые слова: острая мезентериальная ишемия, этиология мезентериальной ишемии, мезентериальные артерии, чревный ствол, хирургическое лечение

But-Husaim H.¹✉, Kluyko D.², Shuleika A.¹, Varabei A., Revtovich M.¹, Tsimashenka K.³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Institute of Military Medicine of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Minsk Regional Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Analysis of Mesenteric Artery Lesions in Fatal Mesenterial Ischemia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design, literature review, material processing, text writing, editing – But-Husaim H.; concept, material processing, editing – Kluyko D.; design, editing – Shuleika A., Varabei A., Revtovich M.; material processing – Tsimashenka K.

Funding. This work was performed according with the research project "Development of the method of diagnostic of mesenteric ischemia in patients with occlusion lesions of mesenteric arteries" (number of the state registration 20240303/18.03.2024). Authors did not receive any third-party financial support during this research.

Study limitations. Since the lack of a national register or a unified medical or insurance databases, where the records of all patients would be kept with artery visualization studies, clinical and laboratory data, surgical protocols in patients with acute mesenteric ischemia regardless of the outcome of the disease, the analysis was carried out mainly using medical documentation (autopsy reports) of local healthcare organizations. Due to the absence of an unambiguous approach to the management (surgical or non-surgical) of patients with acute mesenteric ischemia in the analyzed groups as well as the extremely low frequency of revision and recanalization attempts of the SMA in order to restore intestinal blood supply chosen treatment tactics have not been evaluated properly.

Submitted: 08.05.2024

Accepted: 12.08.2024

Contacts: dr.buthusaim@gmail.com

Abstract

Introduction. Acute lesions of the mesenteric arteries (MA) are difficult to diagnose and belong to the life-threatening diseases. When mesenteric ischemia (MI) develops early clinical suspicion and the using of non-invasive screening methods are crucial to timely diagnosis and appropriate etiopathogenetic treatment to prevent the development of lethal intestinal ischemia. The assessment of serological markers of MI may be the one of such methods. There is insufficient reliable data on the etiology of acute vascular disorders of intestine with infarction leading to death by now and the experience of using laboratory tests in clinical practice that would reliably assess the presence of intestinal infarction in occlusive lesions of the MA has not been described as well. There is also no reliable data on the connection between an isolated lesion of the celiac trunk (CA) and the development of MI. In this regard, the most optimal diagnostic tactic and functional assessment of MI from the perspective of etiopathogenesis in patients with MA lesions has not been fully determined.

Purpose. To assess the nature of occlusive lesions of the MA and analyze the lethal MI in patients in the Minsk region.

Materials and methods. The analysis of the medical records of 616 patients who died from the acute vascular intestinal diseases in health care organizations in Minsk for the period 2005–2014 and 172 patients who died from the acute vascular intestinal diseases in health care organizations of the Minsk region for the period 2010–2023 was carried out.

Results. An etiological analysis of MA lesions in patients in the Minsk region was carried out. It has been reliably determined that the most common cause of the development of lethal MI is the thrombosis or the thromboembolism of the superior mesenteric artery (SMA), in second place is damage to the branches of the SMA and the inferior mesenteric



artery (IMA); isolated lesions of CA do not cause lethal MI. With the development of intestinal gangrene with widespread (total, subtotal) damage to the midgut and hindgut, the etiological factor (affected vessel, obstruction mechanism) ceases to matter in the further course of the disease (progression of gangrene, development of peritonitis, severe general intoxication). In this regard, to increase the efficiency of early assessment of ischemia, its severity and intestinal viability, it is relevant to search for sensitive markers of MI and develop clear criteria for determining the optimal tactics for patient management. Markers of MI may also be useful for assessing intestinal ischemia in the case of isolated lesions of the CA (for example, celiac artery compression syndrome) or to exclude it, taking into account the data obtained on the frequency of isolated lesions of the CA in fatal MI. The article presents and discusses the results of the study and its limiting factors.

Keywords: acute mesenteric ischemia, etiology of mesenteric ischemia, mesenteric arteries, celiac artery, surgical treatment

■ ВВЕДЕНИЕ

Острая сосудистая болезнь кишечника (ОСБК) согласно международному классификатору болезней десятого пересмотра (МКБ-10), или острая мезентериальная ишемия (ОМИ) в соответствии с международными рекомендациями, относится к категории сложно диагностируемых и жизнеугрожающих заболеваний [1–3]. В настоящее время «золотым стандартом» диагностики острых и хронических окклюзионно-стенотических поражений МА являются рентгеноконтрастные методы исследования. С другой стороны, любая ангиовизуализация позволяет оценить только анатомическую составляющую поражения МА без получения достоверных данных о функциональном состоянии органов мезентериального бассейна и эффективности их локального кровотока. Поэтому ранняя диагностика окклюзионно-стенотических поражений МА с использованием одновременно анатомического и функционального подходов является ключевым моментом для своевременного этиопатогенетического лечения для предупреждения развития жизнеугрожающих осложнений. В данном случае выбор тактики лечения заболеваний МА основывается на определенных диагностических критериях, при выработке которых стандартом является корреляция этих критериев со степенью облегчения симптомов после проведенного лечения [1–6].

Достоверно определено, что наличие гемодинамически значимых поражений МА повышает риск развития так называемой острой мезентериальной ишемии на фоне хронической. Более корректно это событие описывают термином *acute-on-chronic mesenteric ischemia* [1–3]. С другой стороны, до сих пор нет убедительных данных о достоверной зависимости между числом пораженных ветвей и выраженностью симптоматики, зависимости клинических проявлений от уровня поражения артериального русла [1, 2, 7, 8]. Трехуровневая система МА со значительным количеством крупных артериальных анастомозов и богатой сетью мелких коллатералей в системе висцерального кровообращения позволяет компенсировать кровоток и поддерживать адекватную органную перфузию при окклюзии (в том числе острой) одного ствола, поэтому окклюзионно-стенотические поражения одной или нескольких МА могут не вызывать развитие МИ и (или) длительное время быть

бессимптомными [1–3, 7]. С функциональной стороны достоверно не доказано наличие МИ у пациентов с хроническим изолированным поражением одной МА (ЧС, НБА и даже ВБА), и даже при сочетанном поражении ЧС и ВБА крупная коллатеральная сеть от НБА способна развиться через панкреатодуоденальные аркады и тонко-толстокишечные сосудистые анастомозы, которые компенсируют необходимый объем мезентериального кровотока. Изолированные окклюзионно-стенотические поражения ЧС (врожденная и приобретенная экстравазальная компрессия, атеросклеротическое поражение) крайне редко приводят к симптомной МИ из-за возможностей коллатерального кровотока [1, 7, 9, 10]. По данным иностранных экспертов, поражение ВБА определяет развитие МИ в >85% всех случаев, а при возникновении ОМИ критический стеноз или окклюзия ЧС присутствуют менее чем в 4% от всех событий, но даже и в этих случаях ведущим патогенетическим фактором является критический стеноз или вновь развившаяся диссекция, атеротромбоз, тромбоэмболия ВБА или единственной проходимой НБА [1, 2, 11–14]. Согласно аутопсийным данным, частота смерти пациентов от ОСБК составляет 1,9% и преобладающая причина – тромботические и тромбоэмболические окклюзивные поражения МА, среди которых наиболее часто встречаются поражения ВБА. Необходимо отметить, что частота выполнения хирургического лечения при ОМИ (ОСБК) составляет 6–20%. В большинстве случаев (до 75%) диагностическую лапароскопию или лапаротомию выполняют в сроки свыше 24–48 часов, когда развивается стадия перитонита на фоне уже развившейся гангрены кишки [14, 15].

Крайне важно достоверно оценить наличие МИ у пациентов с окклюзионно-стенотическими поражениями МА и, наоборот, пациентам с подозрением или наличием МИ надлежащим образом оценить МА для принятия решения о выполнении необходимой реваскуляризации с целью улучшения качества их жизни и предупреждения развития летальной МИ. Экспертами были обозначены пять вопросов, на которые необходимо ответить перед выбором тактики лечения при поражениях МА: «1) Какова причина стеноза МА? 2) Вызывает ли поражение МА клинические симптомы? 3) Что будет при развитии окклюзии пораженной МА? 4) Можно ли лечить поражение МА консервативно? 5) Безопасно ли выполнение хирургической реваскуляризации?» [1–4]. Мы хотели бы добавить еще один вопрос, который позволит закончить диагностическую мысль: есть ли МИ у пациентов с окклюзионно-стенотическими поражениями МА, как ее определить и как она коррелирует с анатомическими данными и клиническими симптомами? Соответственно, необходим метод, позволяющий функционально оценить наличие МИ. Одним из таких методов может быть оценка серологических маркеров МИ [9, 14, 16, 17]. В настоящее время в нашей стране не описан опыт изучения или применения в клинической практике лабораторных тестов, которые бы достоверно оценивали наличие МИ при окклюзионно-стенотических поражениях МА. Более того, для разработки надлежащих критериев использования серологических маркеров необходимо учитывать анатомические особенности поражений МА, которые приводят к развитию клинически значимой и летальной МИ. Такие достоверные национальные данные в настоящее время неполные [15].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить характер окклюзионно-стенотических поражений МА и провести анализ летальной МИ у пациентов г. Минска и Минской области.



■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ протоколов вскрытия пациентов (далее – протокол) УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска за период с января 2005 г. по декабрь 2014 г. включительно (группа № 1) и протоколов УЗ «Минское областное патологоанатомическое бюро» за период с января 2010 г. по декабрь 2023 г. включительно (группа № 2). Критерием включения в исследование в обеих группах было наличие в патологоанатомическом диагнозе указания на «гангрену кишки» и (или) «поражение мезентериальных (брыжеечных) артерий (чревный ствол, верхняя брыжеечная артерия и нижняя брыжеечная артерия)». В исследуемую выборку для анализа были включены 616 протоколов (группа № 1) и 172 протокола (группа № 2) соответственно (во всех протоколах основной диагноз по МКБ-10 – K55.0 «Острые сосудистые болезни кишечника»).

Статистическая обработка выполнена с использованием лицензированного пакета программ Microsoft Office профессиональный плюс 2019 (Microsoft Corp., USA) и jamovi 2.3.26 (Computer Software, 2021). Были использованы методы описательной и непараметрической (U-критерий Mann-Whitney) статистики с указанием медиан и интерквартильных размахов. Для оценки статистической значимости использованы методы дисперсионного анализа и таблицы сопряжения, анализ выживаемости провели с использованием процедуры Kaplan-Meier. Уровень значимости принят как $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Группа № 1, общие клинические данные. В первую группу включены данные 616 пациентов, среди которых были 231 мужчина (37,5%) и 385 женщин (62,5%). Медиана возраста без учета половой принадлежности – 78 лет (75%–25% 11,0). Медиана возраста женщин – 80 лет (75%–25% 9,0), минимум – 45 лет, максимум – 97 лет. Медиана возраста мужчин – 74 года (75%–25% 14,0), минимум – 48 лет, максимум – 91 год. Выявлена статистически значимая разница возраста по половому фактору в общей возрастной группе ($U=25096$, $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,001$) и в группе 60–69 лет ($U=561$, $p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,006$). Подробное распределение по возрастным группам представлено в табл. 1.

Таблица 1
Распределение пациентов исследуемой группы (№ 1) по возрасту
Table 1
Patients distribution (group № 1) by the age

Показатели	Пол	Возраст, лет						
		40–49	50–59	60–69	70–79	80–89	90–99	
Количество пациентов	М	231	1	26	54	99	48	3
	Ж	385	2	10	32	131	185	25
Медиана возраста	М	74	48	56	65	75	83	91
	Ж	80	46	55,5	68	76	84	91
25-й процентиль	М	65	48	54,3	63	73	82	90,5
	Ж	75	45,5	53,5	64	73	82	90
75-й процентиль	М	79	48	58,5	67	77	85	91
	Ж	84	46,5	56,8	69	78	86	93
$p_{\text{Mann-Whitney}}$		<0,001	0,667	0,291	0,006	0,124	0,327	0,488

Характер поражения МА при ОМИ. В исследуемой группе наиболее часто встречалось поражение ВБА – гемодинамически значимый стеноз, окклюзия, тромбоз или тромбоэмболия выявлены у 515 пациентов. Изолированное поражение ВБА (тромбоз или тромбоэмболия) как причина летальной ОМИ имело место в 69%; тромбоз ветвей ВБА и НБА – в 18,2%; тромбоз ЧС и ВБА – 0,8% (суммарно поражение ВБА выявлено в 88% случаев). Поражение ЧС в исследуемой группе обнаружено в 9 случаях (1,5%). Согласно данным изученных протоколов, изолированное поражение ЧС зафиксировано не было, во всех случаях присутствовали значимые поражения других МА и мультифокальное поражение артерий других локализаций.

Медиана времени нахождения пациентов в стационаре при поражении ВБА – 2 суток (75%–25% 5,0). При наличии у пациентов мультифокального атеросклероза (МФА, в исследуемой группе – 481 пациент) медиана времени нахождения пациентов в стационаре – 2 суток (75%–25% 6,5). Статистически значимая разница времени нахождения в стационаре в зависимости от поражения ЧС, ВБА или наличия МФА не выявлена ($U=2166$, $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,274$; $U=24\,059$, $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,222$ и $U=32\,056$, $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,818$ соответственно). Не обнаружена достоверная разница в возрасте при поражении ЧС и ВБА – медиана составила 78 лет (75%–25% 11) в обоих случаях ($U=25\,490$, $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,752$ и $U=2727$, $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,994$ соответственно). С другой стороны, выявлена статистически значимая зависимость мультифокального поражения артериального русла от возраста пациента ($U=28\,670$, $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,038$). Более подробное распределение пациентов исследуемой группы по пораженным сосудам как причине развития летальной ОМИ представлено в табл. 2.

Стоит отметить, что несмотря на кажущиеся различия в сроках нахождения пациентов исследуемой группы в стационаре при поражении различных сегментов артериального русла, которые зафиксированы в медицинской документации (табл. 2), – статистически значимая разница не выявлена ($\chi^2=8,38$; $df=5$; $p=0,137$). На наш взгляд, это можно объяснить относительно малым количеством наблюдений ($n=5$) в подгруппе «ЧС + ВБА», а также общей медианой сроков госпитализации пациентов – 2,5 суток (75%–25% 5,0).

Таблица 2
Распределение пациентов исследуемой группы по пораженным сосудам, вызвавшим ОМИ
Table 2
Patients distribution by the arterial origin of the acute mesenteric ischemia

Пораженный сосуд или сегмент сосудистого русла	Абсолютное количество	Относительное количество, %	Медиана нахождения в стационаре
Изолированное поражение ВБА	425	69%	2 суток (75%–25% 5,0)
МА (ветви ВБА и НБА)	112	18,2%	2 суток (75%–25% 5,0)
Мультифокальное поражение*	43	7%	3 суток (75%–25% 6,0)
НБА	17	2,8%	4 суток (75%–25% 7,0)
ЧС + ВБА	5	0,8%	1 сутки (75%–25% 0,0)
Брюшная аорта	14	2,2%	2 суток (75%–25% 2,0)
Всего	616	100%	$\chi^2=8,38$; $df=5$; $p=0,137$

Примечание: * мультифокальное поражение (МФА) – сочетанное атеросклеротическое многоуровневое поражение аорты, коронарных артерий, МА и других периферических артерий с развитием неокклюзивной ОМИ и (или) развитием интоксикации из-за гангрены кишки и гангрены конечности при одновременной острой артериальной недостаточности вследствие тромбоза и (или) тромбоэмболии более одного артериального бассейна.



Для проведения анализа выживаемости пациенты первой группы разделены на подгруппы (табл. 3):

- 1-я подгруппа (181 пациент) – была выполнена только диагностическая операция (лапароцентез, лапароскопия, лапаротомия);
- 2-я подгруппа (118 пациентов) – были выполнены одна или более резекционных операций с удалением пораженного участка кишки в связи с развитием ее гангрены;
- 3-я подгруппа (10 пациентов) – была выполнена попытка реканализации ВБА с (без) последующей резекцией пораженного участка кишки;
- 4-я подгруппа (307 пациентов) – только консервативное лечение.

Проведенный анализ позволил выявить статистически значимую разницу в выборе тактики лечения при ведущем поражении НБА (хирургический подход с резекцией пораженного сегмента) и других артериальных сосудов, где преимущественно проводили консервативное симптоматическое лечение ($\chi^2=36,6$; $df=15$; $p=0,001$). Также была выявлена статистически значимая разница времени нахождения пациентов в стационаре (выживаемости) в зависимости от принятой тактики ведения пациента при поражении ВБА как причины летальной ОМИ ($\chi^2=59,8$; $df=3$; $p<0,001$). А именно в парах «резекция – диагностика» ($p<0,001$) и «резекция – без операции» ($p<0,001$). Отмечена слабая зависимость в паре «резекция – ВБА» – $p=0,034$ (рис. 1).

Таким образом, в проанализированной группе № 1 ведущим поражением артериального русла, приведшим к летальной ОМИ, были изолированный тромбоз или тромбоэмболия ВБА; изолированное поражение ЧС зафиксировано не было. Медиана времени госпитализации пациентов с летальной ОМИ составила около 2 суток. Хирургическое лечение было выбрано только в 20,8% случаев, попытка реваскуляризации (реканализация, реконструкция ВБА) была выполнена только в 3,2% случаев (10 из 309).

Таблица 3
Распределение пациентов группы № 1 по артериям, вызвавшим ОМИ, и тактике ведения
Table 3
Patients distribution by the arterial origin of the acute mesenteric ischemia and management (group № 1)

Пораженные сосуды	Операция				Всего
	Резекция	Диагностика	Реканализация ВБА	Без операции	
ВБА	72 16,9%	130 30,6%	9 2,1%	214 50,4%	425 100%
МА (ветви ВБА и НБА)	22 19,6%	33 29,5%	1 0,9%	56 50,0%	112 100%
МФА	7 16,3%	13 30,2%	–	23 53,5%	43 100%
НБА	12 70,6%	2 11,8%	–	3 17,6%	17 100%
БрАо	4 28,6%	1 7,1%	–	9 64,4%	14 100%
ЧС + ВБА	1 20,0%	2 40,0%	–	2 40,0%	5 100%
Всего	118 19,2%	181 29,4%	10 1,6%	307 49,8%	616 100%

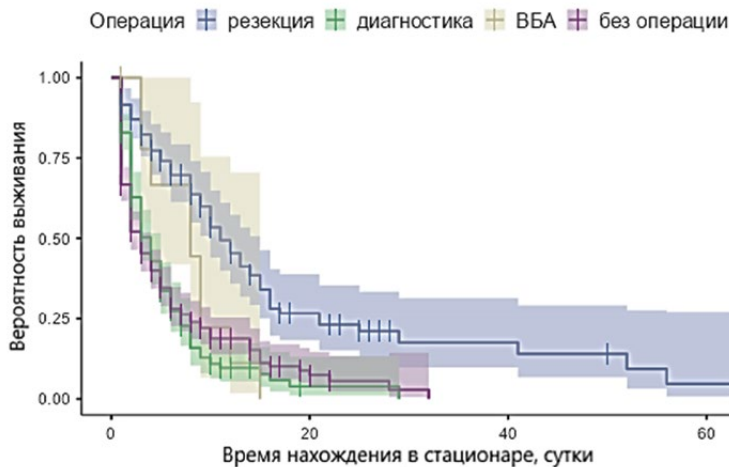


Рис. 1. Время нахождения пациентов в стационаре (сутки) в зависимости от выбранной тактики лечения при поражении верхней брыжеечной артерии
Fig. 1. Hospital stays due to the management approach of superior mesenteric artery acute occlusion

Примечание: ББА – 3-я подгруппа, где была выполнена попытка реканализации ББА.

Группа № 2, общие клинические данные. Во вторую группу включены данные 172 пациентов, среди которых были 83 мужчины (48,2%) и 89 женщин (51,8%). Медиана возраста без учета половой принадлежности – 75 лет (75%–25% 15,0). Медиана возраста женщин – 79 лет (75%–25% 12,0), минимум – 54 года, максимум – 92 года. Медиана возраста мужчин – 69,5 года (75%–25% 16,0), минимум – 34 года, максимум – 86 лет. Выявлена статистически значимая разница возраста по половому фактору только в общей возрастной группе ($U=1990$, $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,001$). Подробное распределение по возрастным группам представлено в табл. 4.

Таблица 4
Распределение пациентов исследуемой группы № 2 по возрасту
Table 4
Patients distribution (group № 2) by the age

Показатели	Пол	Возраст, лет						
		34–99	40–49	50–59	60–69	70–79	80–89	90–99
Количество пациентов	М	83	3	10	27	24	17	–
	Ж	89	–	4	13	28	41	3
Медиана возраста	М	69,5	44	57	65	74	82	–
	Ж	79	–	56	67	74,5	84	90
25-й процентиль	М	62	42	54,3	62	72	81	–
	Ж	72	–	54	65	72	82	90
75-й процентиль	М	78	45	57,8	67,5	76	85	–
	Ж	84	–	58,3	68	78	86	91
$p_{\text{Mann-Whitney}}$		<0,001	–	0,885	0,25	0,288	0,222	–



Характер поражения МА при ОМИ. В исследуемой группе наиболее часто встречалось поражение ВБА, ее гемодинамически значимый стеноз, окклюзия, тромбоз или тромбоэмболия описаны у 156 пациентов. Поражение ВБА как причина летальной ОМИ имело место в 89% случаев (суммарно): изолированный тромбоз или тромбоэмболия ВБА – в 77,4%, тромбоз ветвей ВБА и НБА – в 11,6%. Хроническое поражение ЧС (стеноз до 50–75%) в исследуемой группе обнаружено в 7 случаях (4%). Согласно данным изученных протоколов, изолированное поражение ЧС зафиксировано не было, во всех случаях присутствовали значимые поражения других МА и мультифокальное поражение артерий других локализаций.

Медиана времени нахождения пациентов в стационаре без учета пораженного сосуда – 2 суток (75%–25% 5,0). Медиана времени нахождения пациентов в стационаре при поражении ВБА – 2 суток (75%–25% 3,0). При наличии у пациентов МФА (в исследуемой группе – 138 пациентов) медиана времени нахождения пациентов в стационаре – 2 суток (75%–25% 5,0). Статистически значимая разница времени нахождения в стационаре в зависимости от поражения ЧС, ВБА или наличия МФА не выявлена ($U=427$, $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,227$; $U=969$, $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,128$ и $U=2279$, $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,79$ соответственно). Также не обнаружена достоверная разница в возрасте при поражении ЧС и ВБА – медиана составила 78 лет (75%–25% 12) и 75 лет (75%–25% 15) соответственно ($U=545$, $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,824$ и $U=1061$, $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,342$). Полученные результаты коррелируют с данными анализа группы № 1, в том числе выявлена статистически значимая зависимость мультифокального поражения артериального русла от возраста пациента ($U=1731$, $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,021$). Более подробное распределение пациентов исследуемой группы по пораженным сосудам как причине развития летальной ОМИ представлено в табл. 5.

Определена статистически слабая разница в сроках госпитализации пациентов исследуемой группы при поражении различных сегментов артериального русла ($\chi^2=9,81$; $df=4$; $p=0,044$). Это можно объяснить неоднородностью группы МФА (развитие ОСБК на фоне хирургического лечения осложненной хронической артериальной недостаточности нижних конечностей) и значительным преобладанием изолированного поражения ВБА с развитием летальной ОМИ.

Для проведения анализа выживаемости пациенты разделены на подгруппы (табл. 6):

- 1-я группа (71 пациент) – была выполнена только диагностическая операция (лапароцентез, лапароскопия, лапаротомия);

Таблица 5

Распределение пациентов исследуемой группы (№ 2) по пораженным сосудам, вызвавшим ОМИ

Table 5

Patients distribution by the arterial origin of the acute mesenteric ischemia (group № 2)

Пораженный сосуд или сегмент сосудистого русла	Абсолютное количество	Относительное количество, %	Медиана нахождения в стационаре
Изолированное поражение ВБА	133	77,4%	2 суток (75%–25% 3,0)
МА (ветви ВБА и НБА)	15	8,7%	5 суток (75%–25% 4,5)
МФА	16	9,3%	7 суток (75%–25% 19,0)
Изолированное поражение НБА	5	2,9%	1 сутки (75%–25% 5,0)
БрАо	3	1,7%	2 суток (75%–25% 2,0)
Всего	172	100%	$\chi^2=9,81$; $df=4$; $p=0,044$

- 2-я группа (37 пациентов) – были выполнены одна или более резекционных операций с удалением пораженного участка кишки в связи с развитием ее гангрены;
- 3-я группа (6 пациентов) – была выполнена попытка реканализации ВБА с (без) последующей резекцией пораженного участка кишки;
- 4-я группа (58 пациентов) – только консервативное лечение.

Проведенный анализ позволил выявить статистически значимую разницу времени нахождения пациентов в стационаре (выживаемости) в зависимости от принятой тактики ведения пациента при поражении ВБА как причины летальной ОМИ ($\chi^2=29,4$; $df=3$; $p<0,001$) (рис. 2). Хирургическая тактика была выбрана в 25% случаев, ревизия ВБА и попытка реваскуляризации мезентериального бассейна была предпринята у 6 пациентов из 114 (5,3%) оперированных.

Таким образом, в проанализированной группе № 2 пациенты-мужчины, умершие от ОСБК, были в более молодом возрасте, чем пациенты-женщины, что соответствует полученным результатам при анализе группы № 1. Медиана времени госпитализации пациентов с летальной ОМИ составила 2 суток, что аналогично результатам анализа пациентов группы № 1. В обеих группах ведущим поражением артериального русла, приведшим к летальной ОМИ, были изолированный тромбоз или тромбозм-болии ВБА; изолированное поражение ЧС зафиксировано не было.

Полученные нами результаты сопоставимы с данными актуальных международных согласительных документов по диагностике и лечению заболеваний МА [1, 2]. Острое поражение ВБА как фактор развития летальной МИ в исследуемых группах описано в 88% и 89% (>85% всех случаев). Сочетанное поражение ЧС обнаружено в 1,5% и 4% случаев, изолированное поражение ЧС зафиксировано не было (<4%). Во всех случаях летальной МИ при поражении ЧС присутствовали значимые поражения других МА и мультифокальное поражение артерий других локализаций. Обращает на себя внимание тот факт, что частота выбора хирургической тактики при ОСБК изменилась незначительно. Согласно более раннему одноцентровому

Таблица 6
Распределение пациентов группы № 2 по артериям, вызвавшим ОМИ, и тактике ведения
Table 6
Patients distribution by the arterial origin of the acute mesenteric ischemia and management (group № 2)

Пораженные сосуды	Операция				
	Резекция	Диагностика	Реканализация ВБА	Без операции	Всего
ВБА	22	59	6	46	133
	16,5%	44,4%	4,5%	34,6%	100%
МА	6	4	–	5	15
	40,0%	26,7%	–	33,3%	100%
МФА	5	5	–	6	16
	31,3%	31,3%	–	37,5%	100%
НБА	4	1	–	–	5
	80%	20%	–	–	100%
БрАо	–	2	–	1	3
	–	66,7%	–	33,3%	100%
Всего	37	71	6	58	172
	21,5%	41,3%	3,5%	33,7%	100%

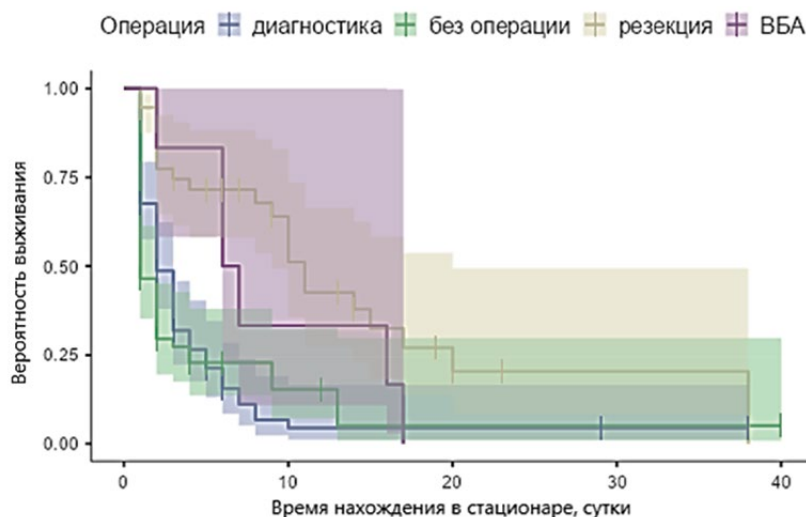


Рис. 2. Время нахождения пациентов в стационаре (сутки) в зависимости от выбранной тактики лечения при поражении верхней брыжечной артерии
Fig. 2. Hospital stays due to the management approach of superior mesenteric artery acute occlusion

Примечание: ВБА – 3-я подгруппа, где была выполнена попытка реканализации ВБА.

анализу (2003–2007 гг., 50 пациентов), частота выполнения хирургического лечения при ОСБК составила 6–20% [15]. В исследуемых нами группах хирургическая тактика была выбрана в 20,8% и 25% случаев, попытка реваскуляризации предпринята в 3,2% случаев и 5,3% случаев соответственно.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные при анализе данные о характере окклюзионно-стенотических поражений МА при летальной МИ совпадают у пациентов двух групп (г. Минск и Минская область соответственно), на основании чего можно сделать общие выводы.

Наиболее частая причина развития летальной ОМИ – тромбоз или тромбоэмболия ВБА и ее ветвей (88% и 89%). Летальная МИ при поражении ЧС наблюдалась менее чем в 1% случаев. Во всех случаях, когда описано поражение ЧС (9 и 7 протоколов соответственно), развитие ОМИ было обусловлено поражением ВБА и (или) МФА, что сопоставимо с данными зарубежных исследований.

При развитии гангрены кишечника с распространенным (тотальным, субтотальным) поражением тонкой и толстой кишок этиологический фактор (пораженный сосуд) перестает иметь значение в дальнейшем течении заболевания (прогрессирование гангрены, развитие перитонита, интоксикация). В связи с этим ключевым является временной фактор и ранняя оценка ишемии и (или) жизнеспособности кишки для выбора лечебно-диагностической тактики.

При выборе хирургического лечения необходимо выполнять ревизию ВБА с попыткой восстановления магистрального кровотока либо эндоваскулярную реканализацию при наличии технической возможности.

Учитывая полученные данные, необходимы дополнительные исследования для оценки локальной МИ или ее исключения при изолированных окклюзионно-стенозных поражениях ЧС.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Björck M., Koelemay M., Acosta S., et al. Editor's choice – Management of the diseases of mesenteric arteries and veins: clinical practice guidelines of the European Society of Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;53(4):460–510. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.01.010.
2. Terlouw L.G., Moelker A., Abrahamsen J., et al. European guidelines on chronic mesenteric ischaemia – joint United European Gastroenterology, European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, Netherlands Association of Hepatogastroenterologists, Hellenic Society of Gastroenterology, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, and Dutch Mesenteric Ischemia Study group clinical guidelines on the diagnosis and treatment of patients with chronic mesenteric ischaemia. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(4):371–395. doi: 10.1177/2050640620916681.
3. Huber T.S., Björck M., Chandra A., et al. Chronic mesenteric ischemia: clinical practice guidelines from the Society for vascular surgery. *J Vasc Surg.* 2021;73(15):875–1155. doi: 10.1016/j.jvs.2020.10.029.
4. Kolkman J.J., Mensink P.B., van Petersen A.S., et al. Clinical approach to chronic gastrointestinal ischaemia: from 'intestinal angina' to the spectrum of chronic splanchnic disease. *Scand J Gastroenterol. Suppl.* 2004;39(241):9–16. doi: 10.1080/00855920410010933.
5. Sperber A.D., Drossman D.A. Functional abdominal pain syndrome: constant or frequently recurring abdominal pain. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(4):770–774. doi: 10.1038/ajg.2010.68.
6. Choung R.S., Locke G.R., Schleck C.D., et al. Do distinct dyspepsia subgroups exist in the community? A population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(9):1983–1989. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01381.x.
7. Van Petersen A.S., Kolkman J.J., Meerwaldt R., et al. Mesenteric stenosis, collaterals, and compensatory blood flow. *J Vasc Surg.* 2014;60(1):111–119. doi: 10.1016/j.jvs.2014.01.063.
8. Van Dijk L.J., van Noord D., de Vries A.C., et al. Clinical management of chronic mesenteric ischemia. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(2):179–188. doi: 10.1177/2050640618817698.
9. But-Husaim H.V., Vorobei A., Shuleiko A. *Celiac trunk compression syndrome*. Minsk: BelMAPO; 2023. 170 p. (in Russian)
10. Van Noord D., Kuipers E.J., Mensink P.B. Single vessel abdominal arterial disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23(1):49–60. doi: 10.1016/j.bpg.2008.11.012.
11. Kärkkäinen J.M., Lehtimäki T.T., Manninen H., et al. Acute mesenteric ischemia is a more common cause than expected of acute abdomen in the elderly. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(8):1407–1414. doi: 10.1007/s11605-015-2830-3.
12. Debus E.S., Müller-Hülsbeck S., Köbel T., et al. Intestinal ischemia. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(9):1087–1097. doi: 10.1007/s00384-011-1196-6.
13. Dunbar J.D., Molnar W., Beman F.F., et al. Compression of the celiac trunk and abdominal angina. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1965;95(3):731–744. doi: 10.2214/ajr.95.3.731.
14. Gafarova A., Timerbulatov Sh. Acute mesenteric ischemia: etiology and modern methods of early diagnosis. *Bashkortostan Medical Journal.* 2022;17(1):58–65. (in Russian)
15. Serzhanina V., Bragina Z., Poliakova S. Acute vascular disease of the intestine. *Fundamental sciences – medicine: Materials of the Int. sci. conf.* Minsk, 17 May 2013: in 2 pt. Pt. 2. Minsk; 2013:245–247. (in Russian)
16. Chernookov A., Bozhedomov A., Atayan A., et al. New biomarkers of acute mesenteric ischemia. *Novosti Khirurgii.* 2018;26(3):358–365. doi: 10.18484/2305-0047.2018.3.358. (in Russian)
17. Bala M., Catena F., Kashuk J., et al. Acute mesenteric ischemia: updated guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg.* 2022;17(1):54. doi: 10.1186/s13017-022-00443-x.



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.3.018>



Мухаметова Н.Н.¹✉, Юсипов М.К.², Акаева А.Г.³, Алиев А.С.⁴, Цыбикова Д.З.⁴

¹ Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

³ Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Россия

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Сравнительный анализ открытой хирургической операции и EVAR-метода в лечении аневризм аорты: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Мухаметова Н.Н., Юсипов М.К., Акаева А.Г.; сбор и обработка материала – Алиев А.С., Цыбикова Д.З.; статистическая обработка данных – Юсипов М.К., Акаева А.Г.; написание текста – Цыбикова Д.З., Алиев А.С.; редактирование – Мухаметова Н.Н.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Подана: 13.05.2024

Принята: 19.08.2024

Контакты: ifatkhudinova@rambler.ru

Резюме

В статье проводится сравнительный анализ двух основных методов лечения аневризмы аорты: открытой хирургии и эндоваскулярных методов. Исследование основывается на последних данных клинических испытаний и публикаций, целью которых было выявление преимуществ и недостатков каждого из методов. Рассмотрены такие аспекты, как кумулятивная выживаемость, частота осложнений, качество жизни после операции. Открытая хирургическая операция, несмотря на высокую инвазивность и длительный период восстановления, показывает хорошие долгосрочные результаты, тогда как эндоваскулярные методы предлагают меньшую травматичность и более короткую госпитализацию, но требуют дальнейшего наблюдения на предмет возможных поздних осложнений. Целью данной статьи является сравнительный анализ открытой хирургической операции и эндоваскулярного вмешательства (Endovascular aneurysm repair – EVAR) на основе последних клинических исследований. Это позволит медицинским специалистам выбирать оптимальное лечение для каждого конкретного случая и более полно понимать каждый метод, учитывая его плюсы и минусы. Особое внимание уделяется анализу клинической эффективности, безопасности процедур и долгосрочной выживаемости пациентов после лечения.

Ключевые слова: аневризма аорты, открытая хирургия, эндоваскулярное лечение, сравнительный анализ, долгосрочная выживаемость, осложнения, качество жизни

Mukhametova N.¹✉, Iusibov M.², Akaeva A.³, Aliev A.⁴, Tsybikova D.⁴

¹ Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

³ Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Comparative Analysis of Open Surgery and EVAR Method in the Treatment of Aortic Aneurysms: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study – Mukhametova N., Iusibov M., Akaeva A.; collection and processing of material – Aliev A., Tsybikova D.; statistical data processing – Iusibov M., Akaeva A.; text writing – Tsybikova D., Aliev A.; editing – Mukhametova N.

Funding: the study had no sponsorship.

Submitted: 13.05.2024

Accepted: 19.08.2024

Contacts: ifatkhudinova@rambler.ru

Abstract

The article conducts a comparative analysis of two main methods for treating aortic aneurysm: open surgery and endovascular approaches. The study is based on the latest clinical trials and publications aimed at identifying the advantages and disadvantages of each method. Aspects such as long-term survival, complication rates, quality of life post-operation, and cost-effectiveness of the methods are discussed. Open surgery, despite its high invasiveness and long recovery period, shows good long-term results, while endovascular methods offer less invasiveness and shorter hospital stays but require further monitoring for potential late complications. The aim of this article is to conduct a comparative analysis of open surgery and endovascular aneurysm repair (EVAR) methods based on the latest clinical studies. This will allow medical professionals to choose the optimal treatment for each specific case and to understand more fully each method, considering the advantages and disadvantages of each. Special attention is given to analyzing clinical effectiveness, the safety of procedures, and the long-term survival of patients after treatment.

Keywords: aortic aneurysm, open surgery, endovascular treatment, comparative analysis, long-term survival, complications, quality of life

■ ВВЕДЕНИЕ

Аневризмы дуги аорты, нисходящего грудного и торакоабдоминального отдела представляют собой тяжелую патологию, хирургическое лечение которой включает в себя вмешательство не только на самой аорте, но и на одной или нескольких ее ветвях [1]. Согласно результатам исследований, частота встречаемости данной патологии возросла и к настоящему времени составляет в среднем 5–10 случаев на 100 тыс. населения в год [1, 2]. Такое увеличение частоты обнаружения аневризм обусловлено как совершенствованием методов диагностики [2], так и увеличением



продолжительности жизни. При раннем выявлении аневризмы выживаемость пациентов при естественном течении заболевания без лечения достигает 20% за 5-летний период [3].

Существует два подхода к лечению аневризм – открытая хирургическая операция (ОХО) и эндоваскулярное вмешательство (Endovascular aneurysm repair – EVAR), каждый из которых имеет свои особенности, преимущества и потенциальные риски [3, 4].

ОХО, традиционно считающаяся «золотым стандартом» лечения [5], подразумевает удаление пораженного сегмента аорты и его замену искусственным протезом – синтетическим графтом [4, 5]. Данный метод требует большого хирургического разреза и длительного восстановительного периода, что сопряжено с высоким риском осложнений, особенно у пациентов старшего возраста или с сопутствующими заболеваниями [4].

EVAR заключается в установке стента через бедренную артерию и является менее инвазивным методом. EVAR демонстрирует более низкий процент немедленных послеоперационных осложнений – менее 1% [6] – и более короткий период восстановления. Однако вопросы относительно долгосрочной эффективности и необходимости регулярного постоперационного мониторинга остаются актуальными [6, 7].

Сравнительные исследования ОХО и EVAR длятся продолжительное время. Однако до сих пор существует недостаток информации о влиянии EVAR на долгосрочный прогноз у пациентов с аневризмами грудного отдела аорты. Большая часть опубликованных работ по этой теме являются одноцентровыми исследованиями, часто включают пациентов с различной этиологией и локализацией аневризм или имеют конфликт интересов.

Несмотря на различия в методах, оба подхода требуют тщательного сравнения, чтобы определить их эффективность и безопасность в различных клинических сценариях. Существующие исследования предоставляют различные данные о долгосрочных исходах, рисках и преимуществах каждого метода, однако не всегда данные эти согласованы или полны [7].

Целью данной статьи является сравнительный анализ ОХО и EVAR на основе последних клинических исследований. Это позволит медицинским специалистам выбирать оптимальное лечение для каждого конкретного случая и более полно понимать каждый метод, учитывая его плюсы и минусы [8]. Особое внимание будет уделено анализу клинической эффективности, безопасности процедур и долгосрочной выживаемости пациентов после лечения.

■ ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

ОХО при лечении аневризм аорты остается одним из основных методов лечения, обладающим длительной историей применения, в результате чего накоплен опыт [9].

В ретроспективном исследовании, проведенном коллективом авторов [10], наблюдались 127 пациентов с аневризмами грудного отдела аорты. Все они были разделены на две группы в зависимости от типа хирургического вмешательства: первая группа состояла из 58 пациентов, которым проводилась ОХО, вторая группа включала 69 пациентов, подвергшихся EVAR. Из исследования были исключены пациенты с расслоением аорты, торакоабдоминальными аневризмами или с вовлечением дуги аорты, а также пациенты с острым разрывом аневризмы.

Группы ОХО и EVAR сравнивались по основным клиническим осложнениям, включая госпитальную смертность, постоянный паралич нижних конечностей, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), пневмонию и необходимость в длительной вентиляции. В долгосрочной перспективе была оценена общая 8-летняя выживаемость в обеих подгруппах.

По результатам исследования [10] авторами были зафиксированы следующие ключевые результаты: технический успех эндопротезирования был достигнут у 68 пациентов, то есть у 98,6% исследуемых. В одном случае имплантация графта была признана технически неудачной из-за частичного сжатия проксимального звена эндографта. Постимплантационный синдром, проявляющийся транзиторным повышением температуры, наблюдался у 44,9% пациентов и длился от 3 до 5 дней. У двух пациентов синдром продолжался от трех до четырех недель, что потребовало длительного использования нестероидных противовоспалительных препаратов. Госпитальная летальность в группе ОХО составила 5,2%, в то время как в группе EVAR летальных исходов не было зафиксировано.

Была изучена также отдаленная выживаемость пациентов. Период наблюдения составил от 8 до 112 месяцев. В группе пациентов, которым была проведена ОХО, было зарегистрировано 9 летальных исходов. В группе пациентов, прошедших EVAR, – 15 случаев. При анализе данных и цензурированных случаев авторы оценивали 8-летнюю выживаемость, для ОХО она составила 74,3%, для EVAR – 68,7% (рис. 1).

В группе ОХО было зарегистрировано 1,7% случаев постоянной параплегии и 1,7% – 30-дневной летальности. В каждой из групп зафиксировано по одному клиническому случаю развития ОНМК. Увеличение числа случаев пневмонии в госпитальный

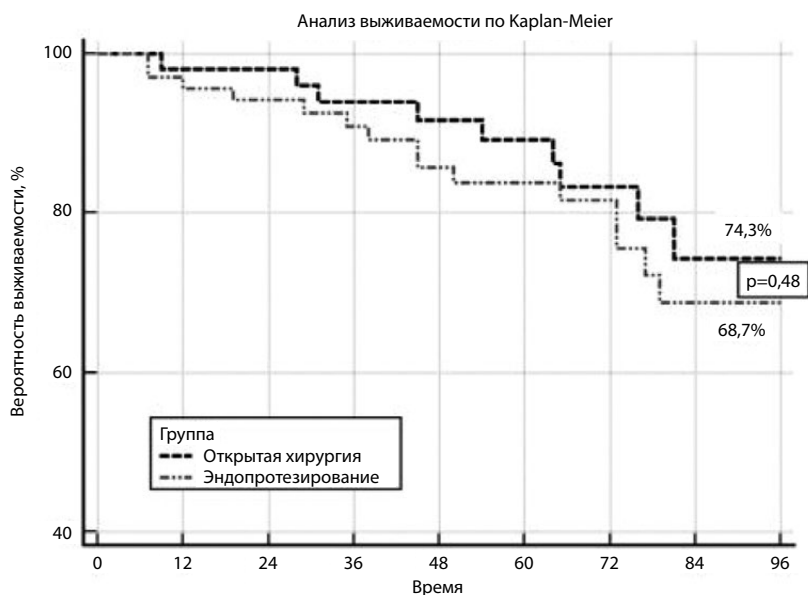


Рис. 1. Выживаемость в группах открытой хирургии и эндопротезирования грудной аорты (из анализа исключены пациенты с госпитальной и 30-дневной летальностью) [10]

Fig. 1. Survival in the open surgery and EVAR groups (patients with in-hospital and 30-day mortality were excluded from the analysis) [10]



период наблюдалось у 5,2% пациентов, прошедших ОХО, и у 1,4% пациентов, подвергшихся EVAR ($p=0,26$). Потребность в продолжительной интубации возникла у 6,9% пациентов после ОХО и у 1,4% пациентов после EVAR ($p=0,16$). Статистически значимых различий по отдельным критериям не было выявлено. Однако общий риск осложнений оказался значительно ниже в группе пациентов, прошедших EVAR.

В рамках анализа была изучена и другая работа [11]. В данном исследовании использовались результаты 20-летнего опыта лечения 70 пациентов с патологией грудного и торакоабдоминального отдела аорты при помощи ОХО, а также 88 пациентов, проходивших лечение EVAR-методом.

Продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии, необходимость в длительной вентиляции, гемодинамическая поддержка и реабилитационные меры были схожи между группами. Однако пациенты, оперированные с использованием временного шунта при ОХО, оставались в стационаре на более длительный срок ($p=0,02$), что было связано с большим объемом хирургических вмешательств, наличием осложнений и продолжительным восстановлением.

В трех случаях, а именно в 4%, были зафиксированы неврологические осложнения, связанные с головным мозгом у пациентов с аневризмой аорты. У одной пациентки после протезирования дуги аорты была выявлена транзиторная ишемическая атака (ТИА) на стороне протезированной левой общей сонной артерии, симптомы которой исчезли через 18 часов.

Инфаркт миокарда (ИМ) после операции был диагностирован в четырех случаях (5%). В послеоперационный период у одного пациента развились сердечно-сосудистая и полиорганная недостаточность (СПОН), а также серьезное постимплантационное осложнение. Всего осложнения были зарегистрированы в 61% случаев ($n=43$). Среди них регистрировались: спинальный инсульт, приводящий к развитию парапареза и параплегии, отмечен у восьми пациентов (11%); отсроченная параплегия – у трех пациентов, использующих временный шунт, в период с 2 до 5 дней после операции; СПОН был выявлен у 13 (18%) пациентов, из которых у 10 наиболее выраженной была острая почечная недостаточность (ОПН). ОПН, не требующая гемодиализа, была выявлена в 17 случаях (24%), преимущественно у пациентов, которым проводилось протезирование торакоабдоминального отдела аорты с включением висцеральных артерий.

Дыхательные осложнения наблюдались у 34% пациентов. Из них у 24% была выявлена острая дыхательная недостаточность (ОДН), требующая продленной вентиляции легких на срок более 48 часов в 7% случаев. Трахеостомия проводилась в 6 случаях (8%). Пневмония диагностирована у 4 пациентов (6%). После хирургического удаления всего легкого или его части у 2 из этих пациентов (50%) отмечена несостоятельность культи левого бронха, что потребовало эндоскопической окклюзии. Осложнения со стороны органов брюшной полости наблюдались у 8 (11%) пациентов.

Также автор [11] провел анализ среднесрочных и отдаленных последствий ОХО. Анализу подверглись только 36 пациентов (71%). Период наблюдения в среднем составил 68 ± 55 месяцев. В течение первых двух лет наблюдалось 4 летальных исхода. Причиной послужили расслоение восходящей грудной аорты, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), ИМ, системная воспалительная реакция (СВР).

За период в 10 лет было проведено 5 повторных операций на аорте (14%) по следующим причинам: инфекция протеза грудной аорты через месяц после операции, аневризма зоны пластики спустя 9 лет после устранения расслоения торакоабдоминальной аорты, аневризма нисходящей грудной аорты у двух пациентов через 6 лет и протезирование восходящей грудной аорты спустя 8 лет. Кумулятивная выживаемость и потребность в выполнении повторных операций в течение 5 лет составили 83% и 4%, в течение 10 лет – 61% и 21% соответственно (рис. 2 и 3).

В группе пациентов, которым было выполнено EVAR, технический успех операций составил 98%. Парапарез без последующего развития полной параплегии был обнаружен у 2 пациентов после экстренного эндопротезирования при остром расслоении аорты. ОНМК было зафиксировано у 2 пациентов. У 3 пациентов после гибридных операций на дуге аорты было обнаружено расслоение восходящей аорты.

Транзиторная острая почечная недостаточность, которая не требовала гемодиализа, чаще встречалась у пациентов с хроническими атеросклеротическими аневризмами и имеющих в анамнезе хроническую болезнь почек. В этих случаях причиной осложнения в послеоперационный период становилась нефропатия, вызванная контрастным веществом [11].

Среднеотдаленные и отдаленные результаты после EVAR и гибридного лечения участников исследования оценивались через анкетирование и результаты МСКТ-ангиографии аорты с внутривенным контрастированием, которые были проведены в местах их проживания. Результаты были отслежены у 69% (58 из 84) пациентов со средним периодом наблюдения в 31 ± 16 месяцев. Осложнения после имплантации

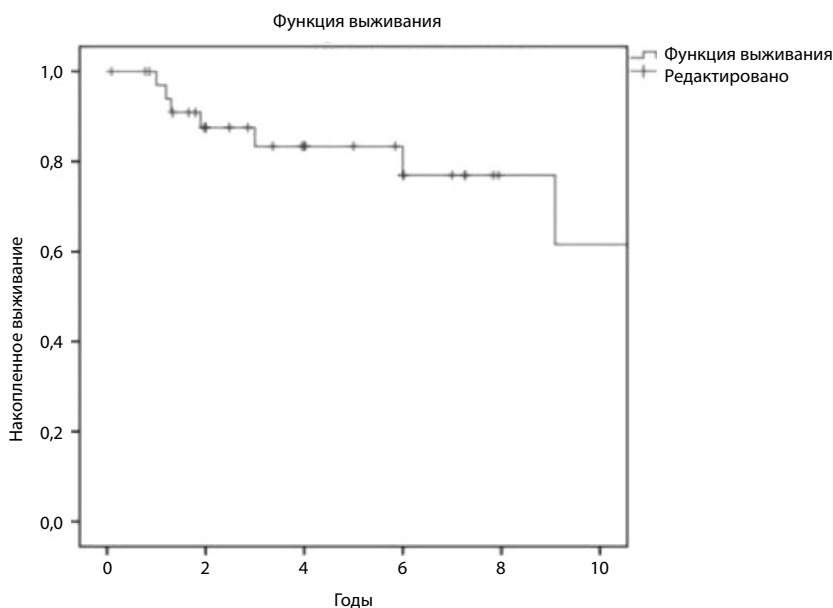


Рис. 2. Кумулятивная аортосвязанная выживаемость у пациентов после ОХО [11]

Fig. 2. Cumulative aortic-related survival in patients after open surgical repair [11]

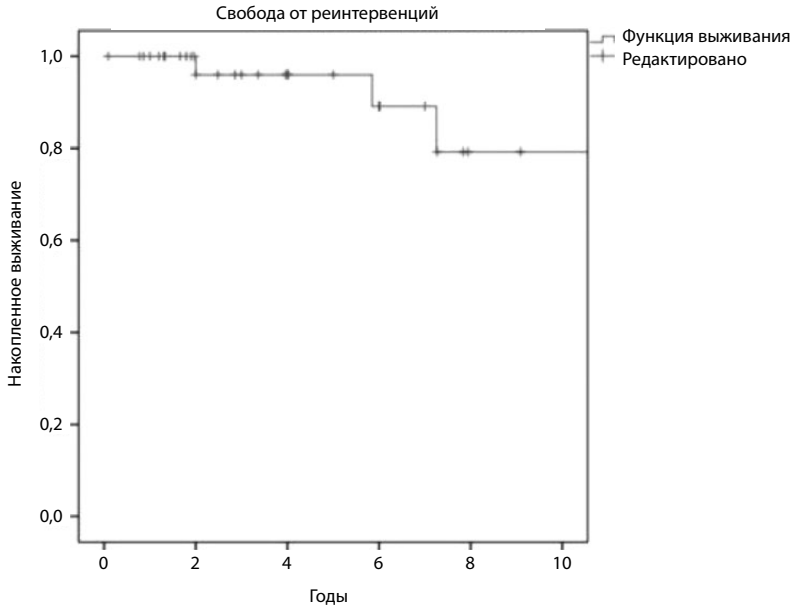


Рис. 3. Потребность в повторных вмешательствах на аорте после ОХО [11]
Fig. 3. Need for repeated interventions on the aorta after open surgical repair [11]

стент-графтов в грудную и торакоабдоминальную аорту были зафиксированы у 46% пациентов [11].

Кумулятивная выживаемость у пациентов после гибридного и эндоваскулярного лечения составила в течение первого года 94%, третьего и пятого года – 88% и 79% соответственно. Свобода от вмешательств на аорте после выполнения эндоваскулярных и гибридных операций составила в течение первого года 95%, через три года – 88%, через пять лет – 80%, через десять лет – 72% (рис. 4 и 5).

У 6 пациентов (10%) отмечалось подтекание крови вокруг стент-графта в области аневризмы, у 2 пациентов (3%) наблюдалось ретроградное расслоение восходящей грудной аорты, а формирование новых аневризм после установки стент-графта отмечалось у 16%.

В работе другого коллектива авторов [12] приведены данные исследований для стран Европы. В четырех рандомизированных исследованиях сравнивали 1082 пациента из Великобритании, которым было проведено EVAR, 351 пациента из Нидерландов и Бельгии, участвовавшего в исследовании DREAM (Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management), и 316 пациентов из Франции, участвовавших в исследовании ACE (Aneurysme de l'aorte abdominale, Chirurgie versus Endoprothese). Все эти пациенты прошли через EVAR, и в ходе исследования сравнивались показатели долгосрочной выживаемости. Преимущества EVAR в отношении ранней выживаемости постепенно снижаются, что в значительной степени связано с высоким уровнем смертности в группе пациентов из Великобритании, среди которых было много пожилых людей с сопутствующими заболеваниями. Эти пациенты получили EVAR из-за противопоказаний к ОХО.

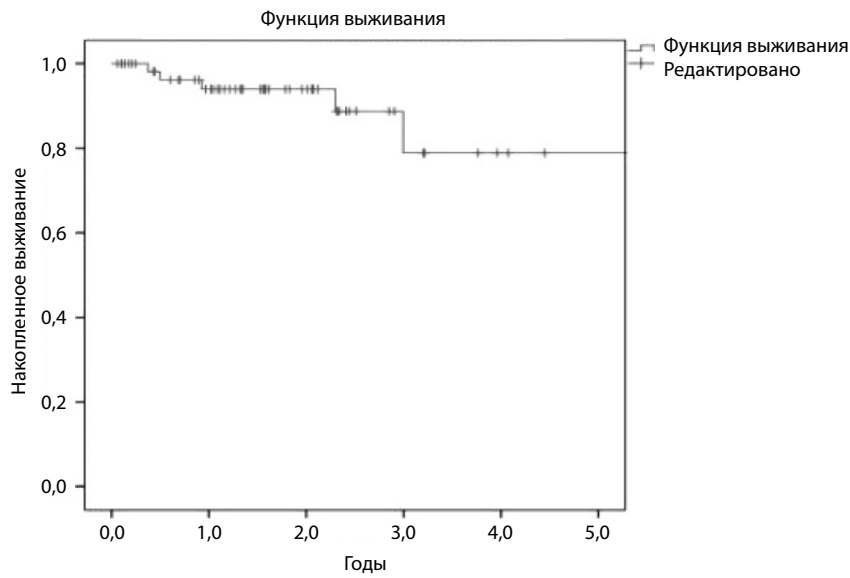


Рис. 4. Общая кумулятивная выживаемость у пациентов после гибридного и EVAR-лечения [11]
Fig. 4. Overall cumulative survival in patients after hybrid and EVAR treatment [11]

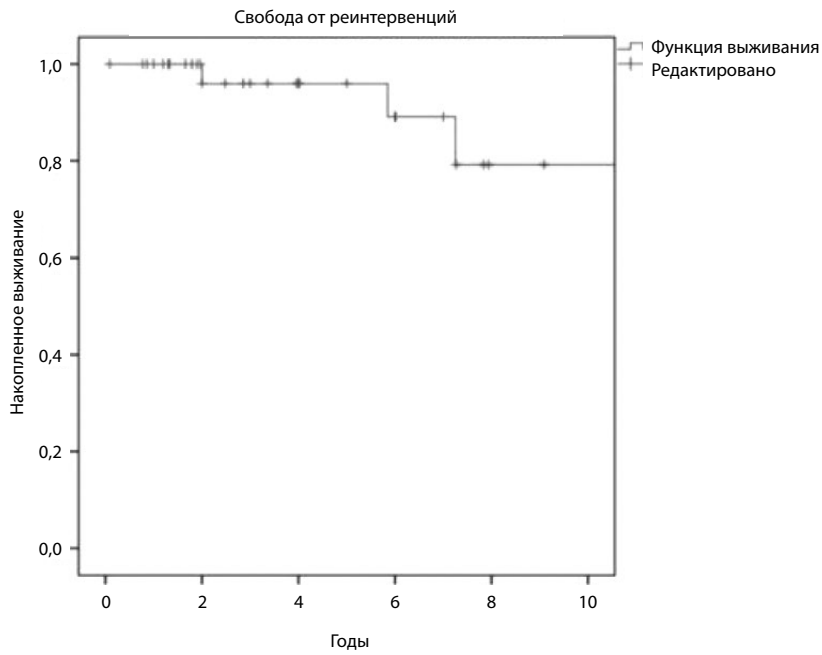


Рис. 5. Потребность в повторных вмешательствах на аорте после EVAR и гибридного лечения [11]
Fig. 5. Need for re-interventions on the aorta after EVAR and hybrid treatment [11]



При наблюдении за тремя группами пациентов в течение 15 лет не было выявлено различий в долгосрочной выживаемости. Но в течение 8 лет наблюдений в 1-й группе (Великобритания) наблюдалась более высокая смертность, в основном из-за причин, связанных с аневризмами, а именно с разрывами. В группе 2 (DREAM) и 3 (ACE) не было различий в общей выживаемости. В анализе, проводимом коллективом авторов [12], был показан более высокий уровень выживания при EVAR, который сохранялся в течение 3 лет. Но долгосрочные результаты указывают на то, что у молодых пациентов с большей ожидаемой продолжительностью жизни и меньшим периоперационным риском предпочтение лучше отдавать ОХО, чем EVAR, ввиду отдаленных последствий данного типа вмешательства.

Лечение аневризм грудного отдела аорты представляет собой сложную клиническую задачу [12]. Без хирургического вмешательства процент выживаемости пациентов остается низким [12–14], а риск развития разрыва аневризмы (при диаметре аневризмы более 6 см), острого расслоения (диссекции) аорты или смерти составляет более 14% в год [15]. ОХО считается стандартным подходом с низким риском осложнений в долгосрочной перспективе, однако она связана с высоким риском серьезных осложнений в ранний постоперационный период [16]. Согласно существующим исследованиям [17–19], летальность при ОХО варьируется от 5,4% до 7,2%, возникновение ОНМК – от 2,1% до 6,2%, а перманентный парапарез или параплегия – от 0,8% до 5,7%.

EVAR представляет собой малоинвазивную технику, которая исключает аневризму из основного кровотока и позволяет избежать осложнений, связанных с торакотомией, поперечным пережатием аорты и массивной кровопотерей. Данную методику особенно предпочтительно применять у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями [20, 21].

Исследования [10, 22–24], посвященные сравнению методик, показывают, что при ОХО чаще возникают клинические осложнения, чем при EVAR. В хирургической группе летальность достигает 5,7–11,7%, ОНМК – 4,3–8,6%, перманентный парапарез – 5,7%, а перманентный паралич – 3,4–8,5%. В группе EVAR госпитальная летальность колеблется от 1,9% до 2,1%, ОНМК – от 2,4% до 4%, перманентный парапарез – от 4,4% до 7,2%, а перманентный паралич – от 1,3% до 3%.

В работе Полякова Р.С. [10] также был проведен метаанализ, который включал в себя 5888 пациентов с различной аортальной патологией. При сопоставлении 30-дневной летальности в рамках данного анализа она оказалась значительно ниже при EVAR по сравнению с ОХО.

EVAR в данном метаанализе также показало значимые преимущества по другим показателям: параплегические осложнения (параплегия/парапарез – отношение шансов 0,42, доверительный интервал 95% 0,28–0,63; перманентная параплегия – отношение шансов 0,30, доверительный интервал 95% 0,14–0,62), пневмония (отношение шансов 0,40, доверительный интервал 95% 0,25–0,63), реоперации из-за кровотечений (отношение шансов 0,26, доверительный интервал 95% 0,11–0,62) и потребность в трансфузии кровяных компонентов (отношение шансов 0,01, доверительный интервал 95% 0,002–0,04) [10]. Оценивая результаты своей работы, Бондаренко П.Б. пришел к выводу о том, что наиболее частыми причинами ранней смерти были ИМ, а также ОПН и ОДН [11]. Данные последствия были напрямую связаны с объемом

хирургического вмешательства, его травматичностью и значительной кровопотерей. В более поздний период летальность чаще вызывали септические осложнения (7%).

При EVAR и гибридном лечении причинами смерти были: разрыв грудной аорты стент-графтом при экстренном эндопротезировании [11]; в других двух случаях причинами смерти стали ТЭЛА и пневмония. Два пациента умерли от ОНМК. ОПН как основная причина смерти после транскатетерных вмешательств не была зафиксирована. В целом, по итогам работы Бондаренко можно сделать вывод о том, что результаты гибридного и EVAR подходов в хирургии грудной аорты оказались лучше ($p=0,03$). Поздняя госпитальная летальность была связана с развитием полиорганной недостаточности и СБР в обеих группах, но чаще встречалась после открытых операций [11].

Автором [11] также был проведен сравнительный анализ кумулятивной выживаемости пациентов с открытыми реконструкциями и эндоваскулярными вмешательствами, и в итоге не было выявлено различий (рис. 6).

Было отмечено значительное увеличение частоты реинтервенций после EVAR из-за осложнений, связанных с аортой, по сравнению с другими методами лечения ($p=0,001$) [11]. В среднесрочные и отдаленные периоды аортальные осложнения после хирургических вмешательств наблюдались в 33% случаев в обеих группах. Во время ОХО осложнения выявлены в двух случаях (6%): вторичная аортопищеводная фистула и формирование аневризмы грудной части аорты после устранения расслоения брюшной аорты. После EVAR и гибридного лечения аортные осложнения после имплантации стент-графта были обнаружены в 50% случаев ($p=0,001$).

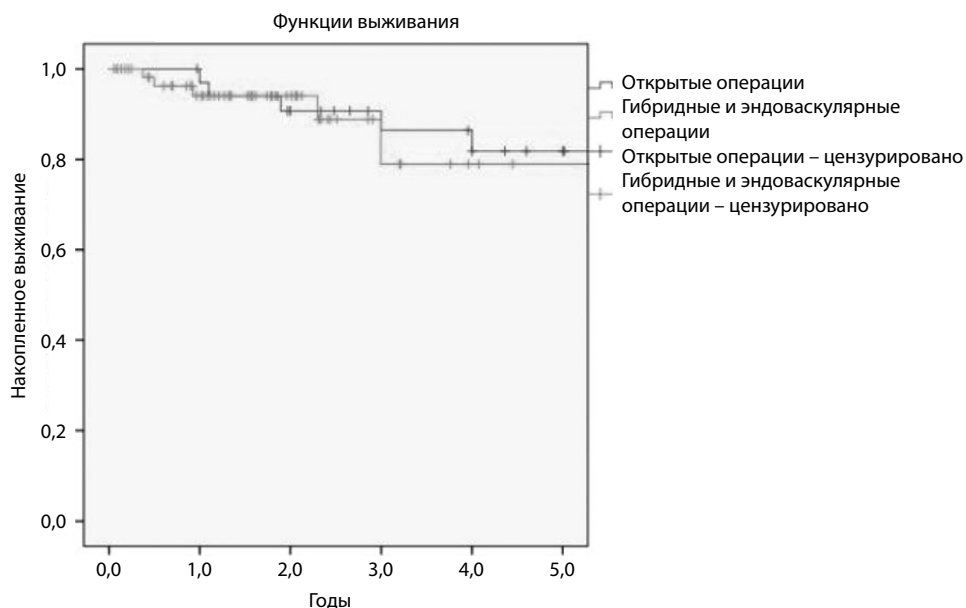


Рис. 6. Сравнение кумулятивной общей выживаемости между открытыми и эндоваскулярными методами лечения ($p=0,7$) [11]

Fig. 6. Comparison of cumulative overall survival between open and endovascular treatments ($p=0.7$) [11]

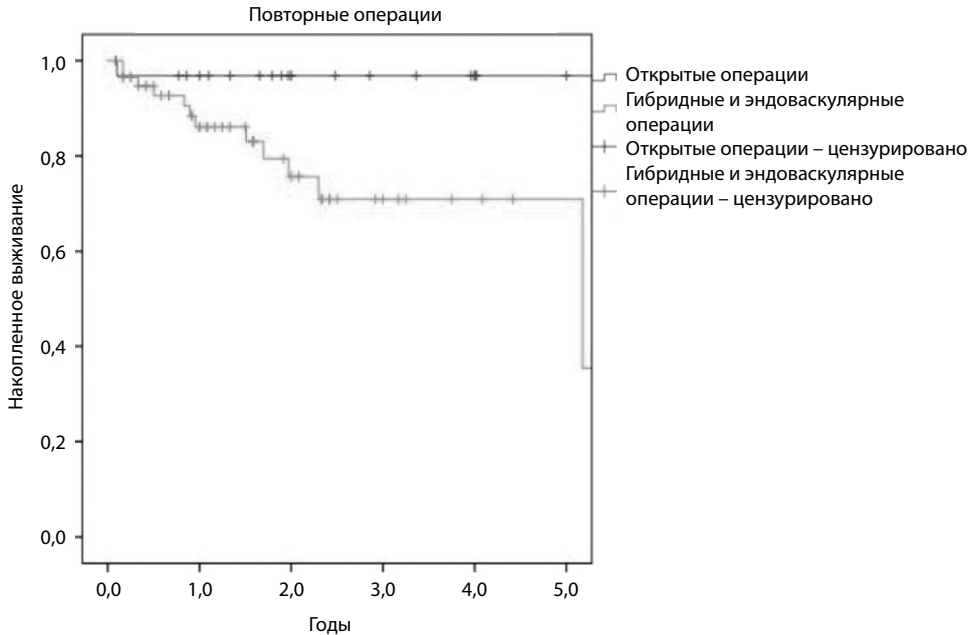


Рис. 7. Кумулятивная свобода от повторного вмешательства у пациентов после открытого и эндоваскулярного лечения в течение 5 лет ($p=0,01$) [11]

Fig. 7. Cumulative freedom from reintervention in patients after open and endovascular treatment over 5 years ($p=0.01$) [11]

Значительные осложнения, требующие повторного хирургического вмешательства, были зафиксированы у 14 пациентов (24%) в течение пяти лет. В случае ОХО повторное вмешательство потребовалось только одному пациенту (3%) с инфекцией протеза грудной аорты на фоне вторичной аортопищеводной фистулы. Процент пациентов, не требующих повторной операции на аорте, составил 97% для открытых и 72% – для эндоваскулярных операций в течение 5 лет (рис. 7).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ между ОХО и EVAR-лечением аневризмы аорты выявил значимые различия в исходах, которые могут влиять на выбор метода лечения в клинической практике. ОХО, несмотря на свои долгосрочные преимущества и эффективность в полном удалении аневризмы, связана с более высоким риском осложнений и более длительным периодом восстановления. В то же время EVAR характеризуется более коротким временем госпитализации и меньшим количеством осложнений, что делает его более предпочтительным для определенной группы пациентов.

Показатель 30-дневной летальности, рассмотренный в работе [10], был более выражен в рандомизированных исследованиях, чем в одноцентровых наблюдениях, что, по-видимому, связано с тенденцией в клинической практике выбирать для хирургических вмешательств более «здоровых» пациентов, в то время как

малоинвазивные методы чаще применяются у пациентов с серьезной сопутствующей патологией. Анализ работы [10] показал, что клинические результаты в группах ОХО и EVAR были схожими и серьезные клинические осложнения, такие как госпитальная летальность, параличи, усугубление пневмонии и необходимость в длительной вентиляции, чаще встречались в группе ОХО. Отдельные сравнения по этим критериям не показали статистически значимой разницы, но совокупный показатель этих осложнений был значительно ниже в группе EVAR.

По результатам других изученных исследований [11, 12] было отмечено, что выживаемость выше у пациентов, проходящих через EVAR, однако при этом нельзя забывать про качество жизни. Улучшение качества жизни чаще отмечалось у пациентов после EVAR, что соответствует меньшей инвазивности и более быстрому восстановлению. Тем не менее, потенциальная потребность в повторных процедурах и миграции стента остается значительным недостатком, который требует дополнительного наблюдения.

Выбор между этими двумя методами должен основываться не только на статистических данных [10–12], но и на клиническом состоянии пациента, его возрасте, сопутствующих заболеваниях и личных предпочтениях. Например, для пациентов высокого риска, таких как пожилые люди или те, у кого есть серьезные сопутствующие заболевания, менее инвазивные эндоваскулярные методы могут быть предпочтительнее, чтобы минимизировать риск и время восстановления.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало, что ОХО и EVAR-метод лечения аневризмы аорты имеют свои преимущества и недостатки, которые должны быть учтены при выборе метода лечения. ОХО, несмотря на более длительный период восстановления и высокий риск осложнений, обеспечивает устойчивые долгосрочные результаты и эффективно устраняет аневризму. EVAR-методы предлагают меньшую инвазивность, более короткое время госпитализации и меньшую частоту осложнений в краткосрочной перспективе, однако могут требовать повторных процедур и дополнительного мониторинга.

С накоплением мирового опыта в проведении ОХО и развитием EVAR-методов лечения возникло новое направление в хирургии – гибридная хирургия. Это направление представляет собой комбинацию обоих подходов с целью минимизации их негативных последствий. В настоящее время уделяется все больше внимания исследованиям в этой области, особенно касательно хирургии грудного и торакоабдоминального отдела аорты без использования искусственного кровообращения, поскольку еще не сформирована четкая позиция относительно оптимального объема вмешательства. К настоящему моменту недостаточно исследований, сравнивающих открытые и гибридные хирургические методы при лечении заболеваний грудного и торакоабдоминального отдела аорты. Кроме того, существующие публикации о долгосрочных результатах после EVAR-протезирования грудного отдела аорты демонстрируют противоречивые данные, что подчеркивает необходимость дополнительного анализа.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Schmitz-Rixen T., Böckler D., Vogl T.J. Endovascular and Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysm. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(48):813–819. doi: 10.3238/arztebl.2020.0813.
- Ulug P., Powell J.T., Martinez M.A. Surgery for small asymptomatic abdominal aortic aneurysms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;7(7):CD001835. doi: 10.1002/14651858.CD001835.pub5.
- Fu X., Yuan J. Endovascular repair for abdominal aortic aneurysms involving visceral arteries: Effectiveness and contributing factors. *Heliyon.* 2023;9(12):e22938. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e22938.
- Garabet W., Arnautovic A., Meurer L. Analysis of Determinants for Suture-mediated Closure Device Failure During EVAR Procedures. *Vasc Endovascular Surg.* 2024;58(2):129–135. doi: 10.1177/15385744231189356.
- Chaikof E.L., Dalman R.L., Eskandari M.K. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2018;67(1):2–77.e2. doi: 10.1016/j.jvs.2017.10.044.
- Golledge J. Abdominal aortic aneurysm: update on pathogenesis and medical treatments. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(4):225–242. doi: 10.1038/s41569-018-0114-9.
- Anagnostakos J., Lal B.K. Abdominal aortic aneurysms. *Prog Cardiovasc Dis.* 2021;65:34–43. doi: 10.1016/j.pcad.2021.03.009.
- Upchurch G.R. Jr, Escobar G.A., Azizzadeh A. Society for Vascular Surgery clinical practice guidelines of thoracic endovascular aortic repair for descending thoracic aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2021;73(1S):S55–S85. doi: 10.1016/j.jvs.2020.05.076.
- Kouvelos G., Spanos K., Eilenberg W.H., Kölbl T. Editorial: Challenges and outcomes of complex endovascular aortic repair. *Front Cardiovasc Med.* 2024;11:1379282. doi: 10.3389/fcvm.2024.1379282.
- Polyakov R.S. *Aortic Endoprosthesis for Aneurysms and Dissections* (PhD Thesis). Moscow. 2019. (in Russian)
- Bondarenko P.B. *Comparative Evaluation of the Results of Various Treatment Methods for Thoracic and Thoracoabdominal Aortic Aneurysms Without the Use of Cardiopulmonary Bypass* (PhD Thesis). Saint Petersburg. 2021. (in Russian)
- Swerdlow N.J., Wu W.W., Schermerhorn M.L. Open and Endovascular Management of Aortic Aneurysms. *Circ Res.* 2019;124(4):647–661. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313186.
- Ferraresi M., Katsarou M., Luigi Molinari A.C. Endovascular repair of ascending aortic pathologies in patients unfit for open surgery: case series and literature review. *J Vasc Surg Cases Innov Tech.* 2024;10(3):101455. doi: 10.1016/j.jvscit.2024.101455.
- Li R.D., Soult M.C. Advanced Endovascular Treatment of Complex Aortic Pathology. *Surg Clin North Am.* 2023;103(4S):e1–e11. doi: 10.1016/j.suc.2023.07.008.
- Tanaka A., Smith H.N., Safi H.J. Open Treatments for Thoracoabdominal Aortic Aneurysm Repair. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2023;19(2):49–58. doi: 10.14797/mdcvj.1178.
- The Lancet. Open versus endovascular repair of aortic aneurysms. *Lancet.* 2020;395(10230):1090. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30759-5.
- Rosenblum J.M., Chen E.P. Thoracoabdominal aortic aneurysm repair: open, endovascular, or hybrid? *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;67(1):175–179. doi: 10.1007/s11748-017-0820-y.
- Baba T., Ohki T., Maeda K. Current status of endovascular treatment for thoracoabdominal aortic aneurysms. *Surg Today.* 2020;50(11):1343–1352. doi: 10.1007/s00595-019-01917-3.
- Qrareya M., Zuhaili B. Management of Postoperative Complications Following Endovascular Aortic Aneurysm Repair. *Surg Clin North Am.* 2021;101(5):785–798. doi: 10.1016/j.suc.2021.05.020.
- Matar A., Arnaoutakis D.J. Endovascular treatment of thoracoabdominal aortic aneurysms. *Semin Vasc Surg.* 2021;34(4):205–214. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2021.10.003.
- Stupin V.A., Bayandin N.L., Vasiliev K.N. Immediate and Long-Term Results of Endoprosthesis in Dissections and Atherosclerotic Aneurysms of the Thoracic Aorta. *Atherothrombosis.* 2018;2. (in Russian)
- Shlomin V.V., Bondarenko P.B., Shlyodo E.A. Repeat Operations After Endoprosthesis of the Thoracic Aorta. *Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2020;13(4):303–308. (in Russian)
- Clinical Guidelines. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases. *Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2018;11(1):7–67. (in Russian)
- Komarov R.N., Vinokurov I.A., Karavaikin P.A. The Staged Hybrid Prosthesis Method for Thoracoabdominal Aorta. *Surgery. N.I. Pirogov Journal.* 2018;2:21–27. (in Russian)



Белоокая А.С.^{1,2}✉, Аверин В.И.^{1,2}, Мелюкова О.В.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр детской хирургии, Минск, Беларусь

Влияние первичной пластики при атрезии пищевода на качество жизни детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Белоокая А.С. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста; Аверин В.И. – редактирование статьи; Мелюкова О.В. – сбор и обработка материала, написание текста.

Подана: 26.06.2024

Принята: 30.08.2024

Контакты: dr.belookay@gmail.com

Резюме

Введение. Наличие системных и патологических состояний может накладывать отпечаток не только на физическое развитие пациента, но и на эмоциональное и психосоциальное состояние.

Цель. Оценить качество жизни детей после эзофаго-эзофагоанастомоза при атрезии пищевода на основании данных клинических обследований и результатов анкетирования.

Материалы и методы. Проанализировано качество жизни 37 респондентов, которым выполнялась первичная пластика при атрезии пищевода. Пациенты наблюдаются и проходят периодическое обследование на базе Республиканского научно-практического центра детской хирургии. Для оценки качества жизни использовалась анкета. Она состояла из 3 блоков вопросов (от 2 до 5 в каждом), включающих оценку общего состояния опрашиваемого, пищеварительной и дыхательной системы.

Результаты. При анализе ответов на первый блок вопросов можно отметить, что большинство пациентов (25 из 37 респондентов) расценивают свое здоровье после операции как хорошее, очень хорошее и отличное. У 12 детей (32%) состояние здоровья посредственное. Родители 20 детей (54%) отметили, что состояние здоровья по сравнению с годом назад не поменялось, у 2 детей (5%) состояние ухудшилось по сравнению с прошлым годом. Улучшение состояния здоровья наблюдается у 15 детей (41%). Среди опрошенных детей у 22 диагностирована гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), с чем можно связать эзофагеальные и экстраэзофагеальные симптомы. При оценке состояния желудочно-кишечного тракта можно отметить, что у 23 детей (62%) были боли в животе в прошедшем месяце, 14 (38%) не жаловались на боль в животе. Срыгивания небольшим объемом наблюдались у 10 пациентов (27%). Отрыжка воздухом в прошедшем месяце была у 24 детей (65%). Беспокойство при глотании твердой пищи отметили родители 10 пациентов (27%). У 2 детей (6%) наблюдалось беспокойство при глотании жидкой пищи. При анализе состояния респираторной системы после операции можно заметить, что у 5 детей (13%) наблюдалось затруднение дыхания в течение дня за последний месяц. Родители 36 пациентов (97%) отметили частые ОРВИ, обструктивные бронхиты, пневмонии, 1 ребенок (3%)



редко болеет ОРИ. У 18 детей (49%) наблюдается кашель в течение недели без признаков респираторной инфекции, у 3 детей (8%) – кашель много раз в день каждый день, ночью в горизонтальном положении.

Заключение. Оценка состояния здоровья и качества жизни детей во многом субъективна, поскольку большинство из них, отвечая на наши вопросы, пользовались помощью родителей. С этим связан тот факт, что оценка состояния здоровья ребенка не всегда совпадает с объективной оценкой результата операции. С другой стороны, у определенной части пациентов с выраженной клинической картиной ГЭРБ могут отсутствовать эндоскопические признаки эзофагита (эндоскопически негативный вариант ГЭРБ). На основании результатов можно сказать, что значимых расхождений между результатами обследований и ответами респондентов нет.

Ключевые слова: атрезия пищевода, первичная пластика, эзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, качество жизни

Anna S. Belookaya^{1,2}✉, Vasily I. Averin^{1,2}, Olga V. Melyukova¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery, Minsk, Belarus

The Effect of Primary Plastic Surgery for Esophageal Atresia on the Quality of Life of Children

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Anna S. Belookaya – concept and design of research, editing, collection of material, writing the text; Vasily I. Averin – editing of the article; Olga V. Melyukova – collection of material, material processing.

Submitted: 26.06.2024

Accepted: 30.08.2024

Contacts: dr.belookaya@gmail.com

Abstract

Introduction. The presence of systemic and pathological conditions can affect not only the physical development of the patient, but also the emotional and psychosocial state.

Purpose. To evaluate the quality of life of children after esophago-esophagoanastomosis with esophageal atresia based on clinical examination data and questionnaire results.

Materials and methods. The quality of life of 37 respondents who underwent primary plastic surgery for esophageal atresia was analyzed. Patients are monitored and undergo periodic examination on the basis of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery. A questionnaire was used to assess the quality of life. It consisted of 3 blocks of questions (from 2 to 5 in each), including the general condition of the interviewee, digestive and respiratory system.

Results. When analyzing the answers to the first set of questions, it can be noted that the majority of patients (25 out of 37 respondents) regard their health after surgery as good, very good and excellent. 12 children (32%) have a mediocre state of health. Parents of 20 children (54%) noted that the state of health has not changed compared to a year ago, 2 children (5%) have a worse condition compared to last year. Improvement in health status is observed in 15 children (41%). Among the children surveyed, 22 were diagnosed

with gastroesophageal reflux disease, which can be associated with esophageal and extraesophageal symptoms. When assessing the condition of the gastrointestinal tract, it can be noted that 23 children (62%) had abdominal pain in the past month, 14 (38%) did not complain of abdominal pain. Regurgitation with a small volume was observed in 10 patients (27%). In the past month, 24 children (65%) had belching with air. Anxiety when swallowing solid food was noted by the parents of 10 patients (27%). In 2 children (6%), anxiety was observed when swallowing liquid food. When analyzing the state of the respiratory system after surgery, it can be noted that 5 children (13%) had difficulty breathing during the day over the past month. Parents of 36 patients (97%) noted frequent ARI, obstructive bronchitis, pneumonia, 1 child (3%) rarely has ARI. 18 children (49%) cough for a week without signs of respiratory infection, 3 children (8%) cough many times a day, every day, at night in a horizontal position.

Conclusion. The assessment of the state of health and quality of life is largely subjective, since most of them, answering our questions, used the help of their parents. This is due to the fact that the assessment of the child's health does not always coincide with an objective assessment of the result of the operation. On the other hand, a certain proportion of patients with a pronounced clinical picture of GERD may lack endoscopic signs of esophagitis (an endoscopically negative variant of GERD). Based on the results, there are no significant discrepancies between the survey results and the respondents' responses.

Keywords: esophageal atresia, quality of life, GERD, esophagitis, primary plastic surgery

■ ВВЕДЕНИЕ

Оценка качества жизни (КЖ) является общепринятым в международной практике высокоинформативным, чувствительным и экономичным методом оценки влияния заболевания на жизнь пациента [1]. Для оценки КЖ пациента используются параметры, которые обладают прогностической значимостью и являются более точным фактором прогноза выживаемости пациента во время лечения, чем общесоматический статус. Для изучения КЖ используются общие и специализированные вопросы. Самым популярным из них является общий «Краткий медицинский вопросник» (Medical Outcome Study SF-36), разработанный в Институте здоровья США [2]. Опросник показывает, что наблюдается существенное снижение уровня КЖ детей, имеющих патологическое состояние, по всем шкалам функционирования по сравнению с КЖ страдающих от хронических заболеваний, а также с КЖ детей без нарушений развития. У детей, имеющих заболевания и патологические состояния, КЖ снижается не только за счет нарушения физического здоровья, но и за счет негативного воздействия на эмоциональное и психосоциальное состояние.

Одновременно зафиксированы серьезные расхождения в восприятии уровня КЖ этими пациентами и их ближайшим окружением (родителями, опекунами). Взрослые участники исследования указывают на большую выраженность эмоциональных и поведенческих проблем со стороны их детей по сравнению с теми, у кого подобных проблем нет. С помощью опросника было выявлено, что системные заболевания и патологические состояния наносят серьезный вред не только состоянию здоровья

отдельных людей, но и целым социальным институтам [3]. Данные исследования показывают, что при лечении различных заболеваний необходимо предусматривать воздействие не только на физическое состояние, но и на все сферы функционирования, обеспечивающие уровень КЖ.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить качество жизни детей после эзофаго-эзофагоанастомоза при атрезии пищевода на основании данных клинических обследований и результатов анкетирования.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно было обследовано 37 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет, находившихся на лечении в РНПЦ детской хирургии, которым была выполнена первичная пластика пищевода при его атрезии. Для оценки КЖ использовалась анкета 1 (см. таблицу). Она состояла из 3 блоков вопросов (от 2 до 5 в каждом). Первый блок вопросов был об общем состоянии ребенка, второй отвечал за пищеварительную систему, третий – за дыхательную систему. Каждый вопрос имел несколько вариантов ответов для объективной оценки динамики патологического состояния пациента.

Анкета пациентов
Patient questionnaire

Вопрос	Ответ	Количество детей (n)	%
Состояние здоровья ребенка на данный момент	– отличное	1	2,7
	– очень хорошее	4	10,8
	– хорошее	22	59,5
	– посредственное	10	27
	– плохое	–	–
Состояние здоровья ребенка сейчас по сравнению с тем, что было год назад	– значительно лучше	5	13,5
	– несколько лучше	10	27
	– примерно так же	20	54,1
	– несколько хуже	2	5,4
	– гораздо хуже	–	–
Боль в животе в течение прошедшего месяца	– нет	14	37,8
	– 1 раз за неделю	9	24,4
	– 2–3 раза за неделю	10	27
	– 4–5 раз за неделю	3	8,1
	– много раз в день, каждый день	1	2,7
Срыгивание небольшим объемом у ребенка в течение последнего месяца	– нет	27	73
	– 1 раз за неделю	3	8,1
	– 2–3 раза за неделю	3	8,1
	– 4–5 раз за неделю	1	2,7
	– много раз в день, каждый день	3	8,1
Отрыжка воздухом у ребенка в течение прошедшего времени	– нет	13	35,1
	– 1 раз за неделю	6	16,2
	– 2–3 раза за неделю	9	8,1
	– 4–5 раз за неделю	5	13,5
	– много раз в день, каждый день	4	10,8
Беспокойство при глотании твердой пищи в течение прошедшего месяца	– нет	27	73
	– 1 раз за неделю	8	21,6
	– 2–3 раза за неделю	2	5,4
	– 4–5 раз за неделю	–	–
	– много раз в день, каждый день	–	–

Окончание таблицы

Вопрос	Ответ	Количество детей (n)	%
Беспокойство при глотании жидкой пищи в течение прошедшего месяца	– нет	35	94,6
	– 1 раз за неделю	1	2,7
	– 2–3 раза за неделю	1	2,7
	– 4–5 раз за неделю	–	–
	– много раз в день, каждый день	–	–
Затруднение дыхания у ребенка во время еды в течение прошедшего месяца	– нет	34	91,9
	– 1 раз за неделю	2	5,4
	– 2–3 раза за неделю	1	2,7
	– 4–5 раз за неделю	–	–
	– много раз в день, каждый день	–	–
Затруднение дыхания у ребенка в течение дня последний месяц	– нет	32	86,5
	– 1 раз за неделю	2	5,4
	– 2–3 раза за неделю	1	2,7
	– 4–5 раз за неделю	2	5,4
	– много раз в день, каждый день	–	–
Часто ли респираторные заболевания?	– да	36	97,3
	– иногда	1	2,7
	– нет	–	–
Кашель без респираторной инфекции	– нет	19	51,4
	– 1 раз за неделю	6	16,2
	– 2–3 раза за неделю	6	16,2
	– 4–5 раз за неделю	3	8,1
	– много раз в день каждый день и ночью в горизонтальном положении	3	8,1

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Первый блок вопросов позволил оценить общее состояние здоровья детей. Первый вопрос оценивал со слов родителей здоровье ребенка на момент опроса. Родители 22 детей (59,5%) считают, что состояние здоровья ребенка после операции хорошее, 4 (10,8%) охарактеризовали здоровье ребенка как очень хорошее, у 1 (2,7%) – как отличное. У 10 детей (27%) родители оценили состояние здоровья как посредственное (рис. 1).



Рис. 1. Распределение пациентов по результатам ответов о состоянии здоровья на момент опроса
Fig. 1. Distribution of patients according to the results of responses on health status at the time of the survey



При сравнении состояния здоровья ребенка на момент опроса и год назад 20 участников опроса (54,1%) отметили следующее: «примерно так же, как год назад». Что состояние ребенка «значительно лучше, чем год назад», отметили 5 (13,5%) человек, 10 (27%) – «несколько лучше, чем год назад», 2 (5,4%) – «несколько хуже, чем год назад» (рис. 2).

Второй блок вопросов позволил оценить состояние желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей после операции.

При сравнении ответов отмечено следующее: родители 14 детей (37,8%) заметили, что жалоб на боль в животе не было, 9 пациентов (24,4%) жаловались на боль в животе 1 раз в неделю, родители 10 детей (27%) отмечают боль в животе 2–3 раза в неделю в прошедшем месяце, 3 (8,1%) – 4–5 раз в неделю, 1 ребенок (2,7%) – много раз в неделю за прошедший месяц.

На вопрос «Отмечали ли Вы срыгивание у ребенка в течение последнего месяца?» 27 родителей (73%) ответили «нет», 6 (16,2%) – от 1 до 3 раз в неделю. Четверо родителей (10,8%) отметили жалобу на срыгивание у детей более 5 раз за неделю и каждый день. По данным обследования, в эту группу входят дети с ГЭР 2–3-й степени и дети до 2 лет жизни.

При ответе на следующий вопрос 6 родителей (16,2%) отметили отрыжку воздухом у детей 1 раз за неделю в прошедшем месяце, у 9 (24,4%) – 2–3 раза, у 5 (13,5%) – 4–5 раз за неделю и у 4 пациентов (10,8%) – каждый день. И 13 родителей (35,1%) отметили отсутствие отрыжки у своих детей.



Рис. 2. Распределение пациентов по результатам ответов о динамике здоровья в сравнении с предыдущим годом

Fig. 2. Distribution of patients based on the results of responses to health dynamics compared to the previous year

Беспокойство при глотании твердой пищи наблюдалось у 8 пациентов (21,6%) 1 раз за неделю, у 2 (5,4%) – 2–3 раза за неделю. Отсутствие данной жалобы было у 27 опрошенных (73%).

На вопрос «Наблюдалось ли у ребенка беспокойство при глотании жидкой пищи в течение прошедшего времени?» 35 родителей (94,6%) ответили «нет», у 2 детей (5,4%) – от 1 до 3 раз за неделю.

Болевой синдром возможен из-за эпизодических спазмов в ЖКТ, носит кратковременный характер и проходит самостоятельно. Часто зависит от характера и режима питания (при спешке в еде, переедании и плохом пережевывании пищи), уровня физической активности ребенка [6].

Также боль в животе могла быть вызвана рефлюксом содержимого желудка в пищевод, следует отметить, что болевой синдром такой интенсивности нередко встречается и у здоровых детей. Так, при обследовании данной группы пациентов ГЭРБ была выявлена в 59% случаев, что может говорить о совпадении объективных и субъективных данных [7, 8].

Третий блок вопросов позволил оценить состояние дыхательной системы у детей после операции.

Затруднение дыхания 1 раз в неделю в течение прошедшего месяца отмечалось у 2 детей (5,4%), у 1 (2,7%) – 2–3 раза в неделю за прошедший месяц. У 34 детей (91,9%) жалоб не было.

Затруднение дыхания 1 раз в неделю отмечалось у 2 опрошенных (5,4%), у 3 (8,1%) – от 3 до 5 раз в неделю за прошедший месяц. Родители 32 пациентов (86,5%) не наблюдали затруднений дыхания у своих детей.

При анализе заболеваемости, такой как ОРВИ, пневмония, бронхит, родители 36 пациентов (97,3%) отметили частоту более 2 раз в год. Родители одного ребенка (2,7%) сообщили, что ОРВИ он болеет редко (не более 1 раза в год).

Кашель без признаков респираторной инфекции наблюдали родители 6 пациентов (16,2%) 1 раз за неделю, 6 (16,2%) – 2–3 раза, 3 (8,1%) – 4–5 раз за неделю, у 3 опрошенных (8,1%) кашель отмечался много раз в день и ночью в горизонтальном положении. Жалоб на кашель не было у 19 детей (51,4%).

Хронический кашель в 10–70% случаев также является легочным проявлением ГЭР [11]. Патогенетические механизмы возникновения кашля у пациентов с ГЭР включают в себя аспирацию желудочного содержимого в бронхиальное дерево, раздражение слизистой оболочки гортани, а также вагус-опосредованные рефлекторные влияния. Рецидивирующие пневмонии и бронхиты отличаются затяжным течением и устойчивостью к антибактериальной терапии [12]. Более того, как указывают отдельные авторы [10], чем ниже pH аспирата, чем тяжелее изменения в легких.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Тот факт, что все оперированные дети самостоятельно принимают пищу через рот, можно рассматривать как успешное решение хирургической задачи по коррекции порока развития – атрезии пищевода.

При анализе ответов на первый блок вопросов можно отметить, что большинство пациентов (25 из 37, 67,6%) расценивают свое здоровье после операции как хорошее, очень хорошее и отличное. У 12 детей (32,4%) состояние здоровья посредственное. Родители 20 детей (54,1%) отметили, что состояние здоровья по сравнению



с годом назад не поменялось, у 2 детей (5,4%) состояние ухудшилось по сравнению с прошлым годом. Улучшение состояния здоровья наблюдается у 15 детей (40,5%).

Среди опрошенных детей у 22 (59,5%) диагностирована ГЭРБ, с чем можно связать эзофагеальные и экстраэзофагеальные симптомы [4]. Страдающие ГЭРБ часто предъявляют жалобы на периодическую боль в животе, дисфагию, рецидивирующую рвоту и срыгивание. Кроме того, у таких детей нередко выявляют «симптомы тревоги»: снижение массы тела, рвоту фонтаном, рвоту с примесью крови или желчи, а также респираторные нарушения вплоть до развития апноэ и синдрома внезапной смерти [5, 7–9]. Экстраэзофагеальные симптомы представлены жалобами, свидетельствующими о вовлечении в процесс бронхолегочной системы [6].

При оценке состояния ЖКТ можно отметить, что у 23 детей (62,2%) были боли в животе в прошедшем месяце, 14 (37,8%) не жаловались на боль в животе.

Срыгивания наблюдались у 10 пациентов (27%). Отрыжка воздухом в прошедшем месяце была у 24 детей (64,9%).

Беспокойство при глотании твердой пищи отметили родители 10 пациентов (27%). У 2 детей (5,4%) наблюдалось беспокойство при глотании жидкой пищи.

При анализе состояния респираторной системы после операции можно отметить, что у 5 детей (13,5%) наблюдалось затруднение дыхания в течение дня за последний месяц.

Как было замечено, родители 36 пациентов (97,3%) назвали частые ОРИ, обструктивные бронхиты, пневмонии, 1 ребенок (2,7%) редко болеет ОРИ.

У 18 детей (48,6%) наблюдается хронический кашель в течение недели без признаков респираторной инфекции, у 3 детей (8,1%) – кашель много раз в день и ночью в горизонтальном положении.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка состояния здоровья и качества жизни детей во многом субъективна, поскольку большинство респондентов, отвечая на наши вопросы, пользовались помощью родителей. Родители, являясь полномочными представителями ребенка, особенно дошкольного возраста и инвалида, имеют право заполнять анкеты со слов детей.

С этим связан тот факт, что оценка состояния здоровья ребенка не всегда совпадает с объективной оценкой результата операции. С другой стороны, у определенной части пациентов с выраженной клинической картиной ГЭРБ могут отсутствовать эндоскопические признаки эзофагита (эндоскопически негативный вариант ГЭРБ).

На основании полученных данных заметим, что значимых расхождений между результатами обследований и ответов респондентов нет.

Таким образом, несмотря на успешность проведения хирургической коррекции атрезии пищевода, в послеоперационном периоде такие пациенты имеют ряд заболеваний, которые могут негативно влиять на качество жизни и требуют диспансерного наблюдения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ringdal K., Ringdal G.I., Olsen H.K. Quality of life in primary school children: The Health Oriented Pedagogical Project (HOPP). *Scand. J. Publ. Hlth.* 2018;46(21):68–73.
2. Hyndman B., Benson A.C., Lester L. Is there a relationship between primary school children enjoyment of recess physical activities and health-related quality of life? A cross-sectional exploratory study. *Hlth Promot. J. Aust.* 2017;28(1):37–43.
3. Moeijes J., Van Busschbach J.T., Wieringa T.H. Sports participation and health-related quality of life in children: results of a cross-sectional study. *Hlth Qual. life Outcomes.* 2019;17(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s12955-019-1124-y>
4. Vandenplas Y., Hassal E. Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease. *J.Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2002; 35:119–136.
5. Belmer S., Privorotsky V. *Gastroesophageal reflux disease in children: domestic working protocol of 2013, Attending physician.* 2013;8:66–71. (in Russian)
6. Gupta S.K., Hassall E., Chiu Y.L. Presenting symptoms of nonerosive and erosive esophagitis in pediatric patients. *Dig Dis Sci.* 2006;51:858–863.
7. Ivanova I., Gnusaev S., Apenchenko Yu. Clinical and pathogenetic characteristics of gastroesophageal reflux in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2006;51(3):25–29. (in Russian)
8. Dumova N. *Clinical and morphological comparisons in gastroesophageal reflux disease in school-age children* (PhD Thesis). St. Petersburg Medical University. St. Petersburg, 2003; 26 p. (in Russian)
9. Troyan V. Clinic and diagnostics of gastroesophageal reflux disease in children. *Medicine.* 2004;1:18–22. (in Russian)
10. Woodley F.M., Mousa H. Acid gastroesophageal reflux reports in infants: a comparison of esophageal pH monitoring and multichannel intraluminal impedance measurements. *Dig. Dis. Sci.* 2006;51(11):1910–1916.
11. Sheptulin A., Kiprianis V. "Extraesophageal" manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Russian journal of gastroenterology, hepatology.* 2005;5:10–14. (in Russian)
12. Spechler S.J. Clinical manifestations and esophageal complications of GERD. *Am. J. Med. Sci.* 2003;326(5):279–284.



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.3.020>



Богдан В.Г.¹✉, Доронькина А.С.², Жаворонок И.П.², Лепешко С.Г.², Маньковская С.В.², Янцевич А.В.³

¹ Национальная академия наук Беларуси, Минск, Беларусь

² Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

³ Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Антиноцицептивная эффективность использования комбинированной плазмидной конструкции VEGF165-ANG-1 у животных с экспериментальной ишемией задних конечностей

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Финансирование: работа выполнялась в рамках задания отдельного проекта фундаментальных и прикладных научных исследований «Изучение безопасности и ангиогенной активности генно-инженерных плазмидных конструкций в условиях моделирования ишемии нижних конечностей в экспериментах in vivo».

Этическое заявление: работа выполнялась в соответствии с этическими нормами, одобрена комитетом по биоэтике Института физиологии Национальной академии наук Беларуси (протокол № 1 от 24 января 2024 г.).

Подана: 22.07.2024

Принята: 03.09.2024

Контакты: bogdan-5@mail.ru

Резюме

Цель. Оценить антиноцицептивные эффекты применения отечественной комбинированной генно-инженерной плазмидной конструкции pDNA_VEGF165/Ang-1 в условиях моделированной хронической ишемии конечности у экспериментальных животных.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования были проведены на 56 белых половозрелых крысах Wistar обоего пола (28 самок, 28 самцов) возрастом 8 месяцев. Моделирование хронической недостаточности артериального кровоснабжения конечности у лабораторного животного выполняли по разработанному способу. Животные первой группы не получали специального лекарственного лечения. Во второй группе в ишемизированную мышцу бедра осуществляли введение физиологического раствора. В третьей группе в пораженную мышцу однократно внутримышечно вводили раствор pDNA_VEGF165/Ang-1 в дозе 100 мкг. У всех животных до операции, а также на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е, 42-е, 56-е и 70-е сутки после оперативного вмешательства оценивали показатели порога ноцицептивной реакции, изменения паттернов походки.

Результаты. Применение разработанной комбинированной плазмидной конструкции с генами фактора роста эндотелия сосудов (VEGF165) и ангиопоэтина-1 (ANG-1) в условиях моделированной хронической ишемии конечности у экспериментальных животных вне зависимости от пола сопровождается выраженным антиноцицептивным эффектом. При однократном локальном введении в ишемизированную

мышцу бедра раствора плазмидной ДНК pDNA_VEGF165/Ang-1 в дозе 100 мкг достоверное повышение значений показателей порога ноцицептивной реакции, площади и интенсивности отпечатка оперированной конечности животного отмечается на 14-е сутки после лечения, с восстановлением ее функционального состояния к 28-м суткам.

Заключение. Положительная динамика регресса симптомов хронической ишемии оперированной конечности после использования генно-инженерной векторной конструкции VEGF165/ANG-1 в эксперименте указывает на высокий потенциал разработки в качестве прототипа первого отечественного комбинированного генотерапевтического средства.

Ключевые слова: хроническая недостаточность артериального кровоснабжения конечности, эксперимент, крысы, ишемия, комбинированная плазмидная конструкция, ноцицептивная реакция

Bogdan V.¹✉, Doronkina A.², Zhavoronok I.², Lepeshko S.², Mankovskaya S.², Yantsevich A.³

¹ National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

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

³ Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Antinociceptive Effectiveness of Use of the Combined VEGF165-ANG-1 Plasmid Construction in Animals with Experimental Hind Limb Ischemia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Bogdan V. – the concept and design of the study, participation in the research, analysis of materials and results, correction of the content of the article; Doronkina A., Zhavoronok I., Lepeshko S., Mankovskaya S., Yantsevich A. – participation in the research, collection, analysis of materials and results, preparation of the article.

Funding: the work was carried out within the framework of the task of a separate project of fundamental and applied scientific research "Studying the safety and angiogenic activity of genetically engineered plasmid structures in conditions of modeling lower limb ischemia in in vivo experiments".

Ethics statement: the work was carried out in accordance with ethical standards, approved by the Bioethics Committee of the Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (Protocol No. 1 dated January 24, 2024).

Submitted: 22.07.2024

Accepted: 03.09.2024

Contacts: bogdan-5@mail.ru

Abstract

Purpose. To evaluate the antinociceptive effects of the use of the domestic combined genetically engineered plasmid construct pDNA_VEGF165/Ang-1 in conditions of simulated chronic limb ischemia in experimental animals.

Materials and methods. Experimental studies were conducted on 56 white mature Wistar rats of both sexes (28 females, 28 males) aged 8 months. Modeling of chronic insufficiency of arterial blood supply to a limb in a laboratory animal was performed according to the developed method. Animals of the first group did not receive any special drug treatment.



In the second group, saline solution was injected into the ischemic thigh muscle. In the third group, the pDNA_VEGF165/Ang-1 solution was injected intramuscularly into the affected muscle at a dose of 100 µg. In all animals before surgery, as well as on days 7, 14, 21, 28, 35, 42, 56 and 70 after surgery, the nociceptive reaction threshold and changes in gait patterns were assessed.

Results. The use of the developed combined plasmid construct with the genes for vascular endothelial growth factor (VEGF165) and angiopoietin 1 (ANG-1) under conditions of simulated chronic limb ischemia in experimental animals, regardless of gender, is accompanied by a pronounced antinociceptive effect. With a single local injection of a solution of plasmid DNA pDNA_VEGF165/Ang-1 into the ischemic thigh muscle at a dose of 100 µg, a significant increase in the values of the threshold of the nociceptive reaction, the area and intensity of the imprint of the operated limb of the animal is noted on the 14th day after treatment, with the restoration of its functional state by 28 days.

Conclusion. The positive dynamics of regression of symptoms of chronic ischemia of the operated limb after using the genetically engineered vector construct VEGF165/ANG-1 in the experiment indicates a high potential for development as a prototype of the first domestic combined gene therapy agent.

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

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одним из методов лечения хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК) является терапевтический ангиогенез, основанный на стимуляции роста новых сосудов в ишемизированных мышцах путем введения ангиогенных факторов роста, их генов или стволовых/прогениторных клеток [1–3].

При этом именно генная терапия считается наиболее перспективной стратегией лечения. На сегодняшний день в мире ведутся активные разработки в направлении создания генотерапевтических (ГТ) лекарственных средств. Первым в мире зарегистрированным в 2011 году невирусным ГТ-препаратом для лечения ХИНК является российский неоваскулген, который представляет собой высокоочищенную сверхскрученную форму плазмидной ДНК, кодирующей ген фактора роста эндотелия сосудов человека (VEGF165). Показание к использованию препарата: комплексная терапия для реваскуляризации при ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза (IIa–III степени по А.В. Покровскому – Фонтейну). В 2019 году в Японии был разрешен к применению для лечения критической ишемии нижних конечностей ГТ-препарат collatogene, который содержит плазмиду, кодирующую фактор роста гепатоцитов HGF [3, 4].

В нашей стране учеными Национальной академии наук Беларуси впервые создана отечественная генно-инженерная векторная конструкция pCDNATM3.1(–) VEGF165. Доказана ее способность индуцировать значимое повышение экспрессии гена VEGF165 в мезенхимальных мультипотентных стромальных клетках и эндотелиоцитах человека и увеличивать наработку клетками белка VEGF165. Впервые в эксперименте *in vivo* установлен положительный сочетанный (ангиогенный

и антиноцицептивный) эффект применения разработанной плазмидной ДНК конструкции в условиях моделированной ишемии мышц конечности [5, 6].

К новой стратегии развития генной терапии, обеспечивающей аддитивный терапевтический эффект при ХИНК, в настоящее время можно отнести моделирование ГТ-препаратов с несколькими генами как в составе одной комбинированной генно-инженерной конструкции, так и в виде совместного применения нескольких отдельных плазмид, представляющих собой кольцевые ДНК, в качестве векторных платформ для доставки проангиогенных генов. В случае терапевтического ангиогенеза примером может служить применение смеси плазмид, кодирующих VEGF165 и HGF, а также использование плазмид, несущих гены HGF и ангиопоэтина-1 (Ang-1) [4].

В доступной нам литературе не было найдено информации о разработке комбинированной генно-инженерной векторной конструкции с генами VEGF165 и ANG-1 и результатах оценки ее эффективности в экспериментальной модели хронической ишемии конечности.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить антиноцицептивные эффекты применения отечественной комбинированной генно-инженерной плазмидной конструкции pDNA_VEGF165/Ang-1 в условиях моделированной хронической ишемии конечности у экспериментальных животных.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования были проведены на 56 белых половозрелых крысах Wistar обоего пола (28 самок, 28 самцов) возрастом 8 месяцев, содержащихся в условиях вивария Института физиологии НАН Беларуси при температуре $22,0 \pm 1,0$ °C и 12/12 ч. цикле ночь/день со свободным доступом к воде и пище. Протокол исследования одобрен комитетом по биоэтике (протокол № 1 от 24.01.2024).

Комбинированная генотерапевтическая конструкция – плазида с экспрессионной кассетой человеческого фактора роста эндотелия сосудов (VEGF165) и ангиопоэтина-1 (ANG-1) – впервые разработана и синтезирована в ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси». Субстанция передана в ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси» в виде стерильного раствора для инъекций.

Моделирование хронической недостаточности артериального кровоснабжения (ишемии) задней конечности у крыс выполняли по разработанному нами способу (заявка на патент № а20230305 от 01.12.2023) [7].

На 28-е сутки после моделирования патологии всех животных методом рандомизации распределили на три группы с одинаковым количеством самцов и самок. Критериями приемлемости рандомизации считали отсутствие внешних признаков заболеваний и гомогенность групп по массе тела ($\pm 10\%$). Животные первой группы ($n=12$; группа «Ишемия») не получали специального лекарственного лечения. Во второй группе на 28-е сутки в ишемизированную мышцу бедра осуществляли однократное введение апиrogenного физиологического раствора в объеме 200 мкл ($n=12$; группа «Ишемия + АФР»). В третьей группе в этот же временной срок в пораженную мышцу однократно внутримышечно вводили раствор pDNA_VEGF165/Ang-1 в дозе 100 мкг ($n=32$; группа «Ишемия + VEGF165/ANG-1»). Общий период наблюдения составил 70 суток.



Исследование функций ишемизированных задних конечностей у экспериментальных животных во всех группах выполняли путем измерения порога ноцицептивной реакции, паттернов походки (площади и интенсивности отпечатков конечности) до операции, а также на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е, 42-е, 56-е и 70-е сутки после оперативного вмешательства.

Оценку порога ноцицептивной реакции (ПНР) у экспериментальных животных проводили с помощью теста Рандалла – Селитто [8]. Процедуру осуществляли поочередно на обеих задних конечностях для каждой особи с применением аппарата PanLab (Испания).

Изменения паттернов походки изучали, используя аппаратно-программный комплекс CatWalk XT версии 10.6 (Noldus, Голландия). Каждое животное тестировали до получения трех адекватных пробежек (вариация <75%, время пробежки <5 с). Площадь отпечатка оценивали в квадратных сантиметрах (см²), а интенсивность отпечатка – в абсолютных единицах измерения (абс. ед.).

Статистическую обработку полученных результатов исследования выполняли с помощью программ Statistica 10. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Me [Q25%; Q75%]). Анализ статистической значимости количественных признаков проводили с помощью непараметрических тестов: Уилкоксона – для зависимых и Манна – Уитни – для независимых выборок в парных сравнениях.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение порога ноцицептивной реакции

Моделирование ишемии задней конечности у крыс приводило к развитию механической гипералгезии на 7-е сутки после операции, что выражалось в снижении значений ПНР ипсилатеральной конечности на 26,5% ($p=0,0277$) у самок и на 28,2% ($p=0,0277$) у самцов по сравнению со значениями фона. К 28-м суткам отмечали окончание формирования модели ишемии задней конечности, в это время фиксировали снижение вышеупомянутого показателя у самок на 32,2% ($p=0,0277$) и у самцов на 34,7% ($p=0,0277$) относительно исходных значений. Дальнейший мониторинг показал незначительное повышение значений ПНР и уменьшение выраженности клинической картины для групп крыс «Ишемия» и «Ишемия + АФР» (рис. 1А, В).

У крыс обоего пола на 35-е сутки после операции / 7-е сутки после инъекции раствора плазмидной ДНК pDNA_VEGF165/Ang-1 в дозе 100 мкг/жив статистически значимых различий ПНР относительно значений на 28-е сутки после операции получено не было (рис. 1А, В).

На 42-е сутки после операции / 14-е сутки после инъекции раствора плазмидной ДНК pDNA_VEGF165/Ang-1 зарегистрировано статистически значимое увеличение значений ПНР ипсилатеральной конечности на 23,4% ($p=0,0431$) у самок и на 23,7% ($p=0,0431$) у самцов относительно 28-х суток, на 20,1% ($p=0,0043$) и 13,2% ($p=0,0172$) соответственно относительно группы «Ишемия» и на 29,6% ($p=0,0087$) и 28,3% ($p=0,0087$) относительно группы «Ишемия + АФР».

К 70-м суткам исследования отмечали статистически значимое увеличение ПНР на 34,0% ($p=0,0431$) у самок и на 40,2% ($p=0,0277$) у самцов относительно значений на 28-е сутки, однако восстановление до исходных значений не происходило, зафиксированы значения ниже данных до операции на 9,1% ($p=0,0277$) и 8,5% ($p=0,0277$) соответственно (рис. 1А, В).

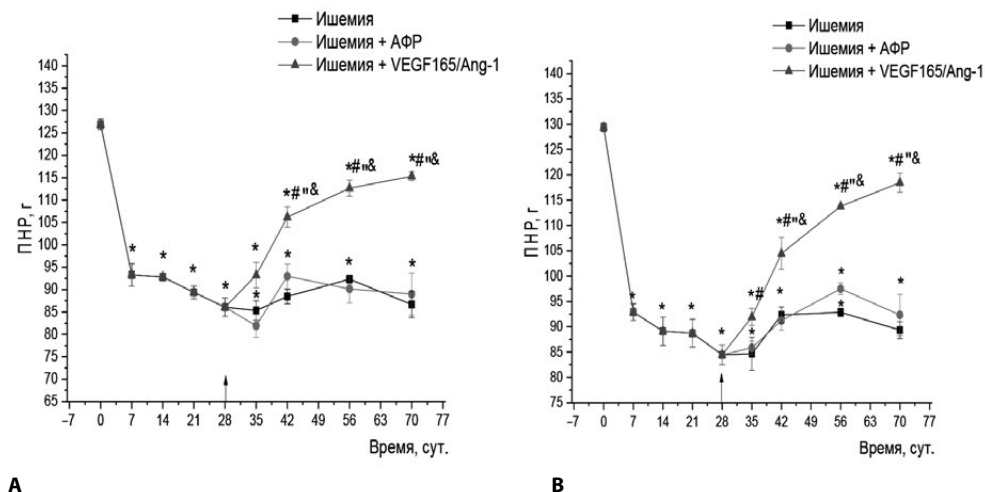


Рис. 1. Изменение порога ноцицептивной реакции (ПНР) оперированной конечности крыс (самки, А; самцы, В) на механический стимул, Me [25%; 75%]

Примечания: * $p < 0,05$ по сравнению со значениями до операции; * $p < 0,05$ по сравнению со значениями на 28-е сутки; " $p < 0,05$ по сравнению с группой «Ишемия»; & $p < 0,05$ по сравнению с группой «Ишемия + АФР».

Fig. 1. Changes in the threshold of nociceptive response (NPR) of the operated limb of rats (female, A; male, B) to a mechanical stimulus, Me [25%; 75%]

Notes: * $p < 0.05$ compared to the values before surgery; * $p < 0.05$ compared to the values on day 28; " $p < 0.05$ compared to the "Ischemia" group; & $p < 0.05$ compared to the "Ischemia + PSS" group.

Изменение паттернов походки. Площадь отпечатка

На 7-е сутки после операции регистрировали снижение значений площади отпечатка на 61,5% ($p = 0,0464$) у самок и на 56,5% ($p = 0,0277$) у самцов относительно фоновых значений (рис. 2А, В). В свою очередь, на 28-е сутки было отмечено повышение уровня гипералгезии, которая выражалась в снижении данного показателя на 67,2% ($p = 0,0277$) у самок и на 73,8% ($p = 0,0431$) у самцов.

У крыс на 35-е сутки после операции / 7-е сутки после введения раствора плазмидной ДНК pDNA_VEGF165/Ang-1 в дозе 100 мг/жив статистически значимых различий относительно 28-х суток после операции получено не было, что согласуется с данными ПНР.

На 42-е сутки после операции / 14-е сутки после введения раствора плазмидной ДНК pDNA_VEGF165/Ang-1 у крыс-самцов регистрировали достоверное увеличение площади отпечатка травмированной конечности на 50,0% ($p = 0,0431$) относительно данных на 28-е сутки (рис. 2В). В это же время у самок с ишемией ипсилатеральной конечности наблюдали повышение вышеупомянутого показателя травмированной конечности на 76,9% ($p = 0,0173$) относительно группы «Ишемия» и на 130,0% ($p = 0,0180$) в сравнении со значениями на 28-е сутки (рис. 2А).

На 56-е сутки эксперимента / 28-е сутки после введения раствора плазмидной ДНК pDNA_VEGF165/Ang-1 регистрировали увеличение значений площади отпечатка

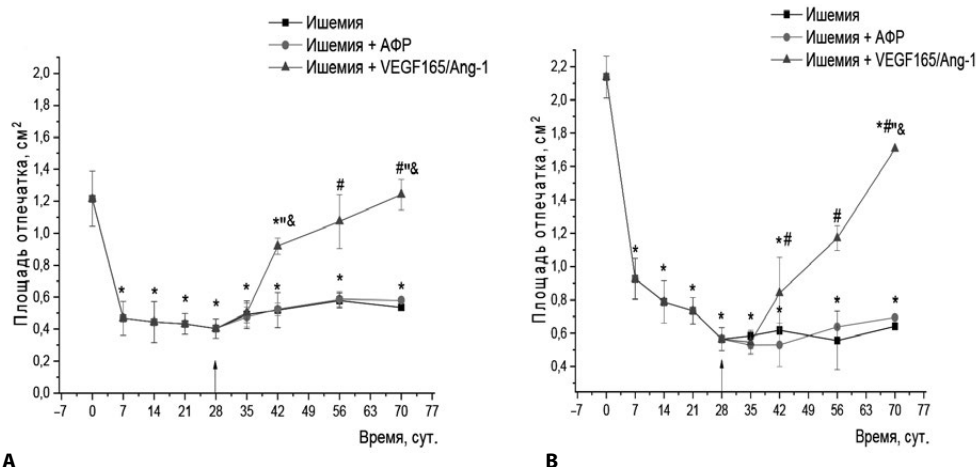


Рис. 2. Изменение площади отпечатка оперированной конечности крыс (самки, А; самцы, В), Ме [25%; 75%]

Примечания: * $p < 0,05$ по сравнению со значениями до операции; * $p < 0,05$ по сравнению со значениями на 28-е сутки; " $p < 0,05$ по сравнению с группой «Ишемия»; § $p < 0,05$ по сравнению с группой «Ишемия + АФР».

Fig. 2. Change in the footprint of the operated limb of rats (female, A; male, B), Me [25%; 75%]

Notes: * $p < 0.05$ compared to the values before surgery; * $p < 0.05$ compared to the values on day 28; " $p < 0.05$ compared to the "Ischemia" group; § $p < 0.05$ compared to the "Ischemia + PSS" group.

на 167,5% ($p=0,0431$) у самок и на 108,9% ($p=0,0431$) у самцов относительно 28-х суток (рис. 2А, В).

При анализе исследуемых показателей на 70-е сутки после операции регистрировали увеличение площади отпечатка ипсилатеральной конечности у самок на 210,0% ($p=0,0277$) и у самцов на 205,4% ($p=0,0431$) относительно значений на 28-е сутки, на 129,6% ($p=0,0043$) и 167,2% ($p=0,0433$) соответственно в сравнении с группой «Ишемия», на 113,8% ($p=0,0022$) и 147,8% ($p=0,0022$) соответственно в сравнении с группой «Ишемия + АФР». Отметим, что у самок после проведенного лечения площадь отпечатка травмированной конечности вернулась к исходным данным на 28-е сутки после введения генно-инженерной конструкции (рис. 2А).

Интенсивность отпечатка

На 7-е сутки после моделирования ишемии задней конечности регистрировали статистически значимое снижение интенсивности отпечатка ипсилатеральной конечности на 25,4% ($p=0,0277$) у самок и на 20,0% ($p=0,0277$) для самцов (рис. 3А, В).

При анализе исследуемых показателей на 28-е сутки отмечали снижение интенсивности ипсилатеральной конечности на 37,3% ($p=0,0464$) у самок и на 29,8% ($p=0,0431$) у самцов относительно полученных данных до моделирования патологии (рис. 3А, В).

На 35-е сутки после операции / 7-е сутки после введения раствора плазмидной ДНК pDNA_VEGF165/Ang-1 у крыс с ишемией правой задней конечности достоверных различий относительно 28-х суток после операции получено не было.

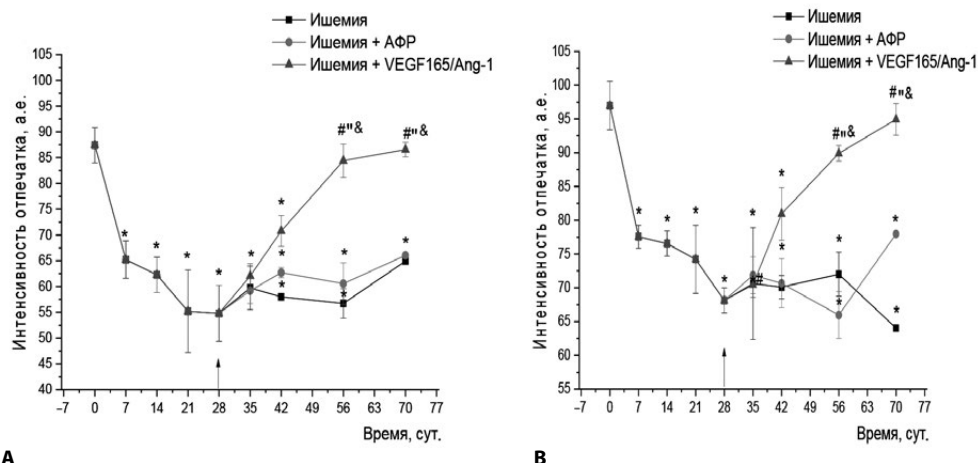


Рис. 3. Изменение интенсивности отпечатка оперированной конечности крыс (самки, А; самцы, Б), Ме [25%; 75%]

Примечания: * $p < 0,05$ по сравнению со значениями до операции; # $p < 0,05$ по сравнению со значениями на 28-е сутки; " $p < 0,05$ по сравнению с группой «Ишемия»; § $p < 0,05$ по сравнению с группой «Ишемия + АФР».

Fig. 3. Change in the intensity of the imprint of the operated limb of rats (female, A; male, B), Me [25%; 75%]

Notes: * $p < 0,05$ compared to the values before surgery; # $p < 0,05$ compared to the values on the 28th day; " $p < 0,05$ compared to the "Ischemia" group; § $p < 0,05$ compared to the "Ischemia + PSS" group.

На 56-е сутки эксперимента / 28-е сутки после введения раствора исследуемой субстанции регистрировали увеличение значений интенсивности отпечатка на 54,0% ($p = 0,0431$) у самок и на 32,0% ($p = 0,0431$) у самцов относительно значений на 28-е сутки, а также в среднем на 48,8% ($p = 0,0043$) и на 24,9% ($p = 0,0043$) в сравнении со значениями контрольных групп животных (группы «Ишемия» и «Ишемия + АФР»; рис. 3А, Б).

Важно констатировать, что процесс полного восстановления функции оперированной конечности (по критерию интенсивности отпечатка) как у самцов, так и у самок завершался (соответствовал показателям до операции) к исходу 28-х суток после введения комбинированной плазмидной конструкции pDNA_VEGF165/Ang-1.

К 70-м суткам после операции / на 42-е сутки после введения раствора плазмидной ДНК pDNA_VEGF165/Ang-1 отмечали статистически значимое увеличение значений вышеупомянутого показателя у самцов на 39,4% ($p = 0,0431$), у самок на 57,9% ($p = 0,0277$) относительно 28-х суток.

■ ВЫВОДЫ

1. Впервые установлено, что применение разработанной комбинированной плазмидной конструкции с генами фактора роста эндотелия сосудов (VEGF165) и ангиопоэтина-1 (ANG-1) в условиях моделированной хронической ишемии конечности у экспериментальных животных вне зависимости от пола сопровождается выраженным антиноцицептивным эффектом.



2. При однократном локальном введении в ишемизированную мышцу бедра раствора плазмидной ДНК pDNA_VEGF165/Ang-1 в дозе 100 мкг достоверное повышение значений показателей порога ноцицептивной реакции, площади и интенсивности отпечатка оперированной конечности животного отмечается на 14-е сутки после лечения.
3. Положительная динамика регресса симптомов хронической ишемии оперированной конечности с восстановлением ее функционального состояния к 28-м суткам после использования генно-инженерной векторной конструкции VEGF165/ANG-1 в эксперименте указывает на высокий потенциал разработки в качестве прототипа первого отечественного комбинированного генотерапевтического средства.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Liu Y., Musetti S., Huang L. Gene therapy with plasmid DNA. *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*. ed. D.J. Abraham., John Wiley & Sons, Inc. 2021:1–35.
2. Chervyakov Yu.V., Vlasenko O.N. Comparison of the effectiveness of gene therapy and standard conservative therapy for patients with chronic lower limb ischemia due to atherosclerosis. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2018;177(2):64–9. (in Russian)
3. Bogdan V.G., Lepeshko S.G. Stimulation of angiogenesis in the complex treatment of patients with chronic arterial insufficiency of the lower extremities. *Military medicine*. 2017;2:117–19. (in Russian)
4. Slobodkina E.A., Karagyaur M.N., Balabanyan V.Yu., Makarevich P.I. Gene therapy in regenerative medicine: latest achievements and actual directions of development. *Genes and Cells*. 2020;15(1):6–16. (in Russian)
5. Bogdan V.G., Doronkina A.S., Zhavoronok I.P., Fedorova E.V., Filippovich T.A., Lepeshko S.G., Mankovskaya S.V. Angiogenic and antinociceptive effects of the genotherapy construction pcDNA_VEGF165 in the conditions of chronic limb ischemia in an in vivo experiment. *Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*. 2024;68(2):138–47. (in Russian)
6. Bogdan V.G., Poleshko A.G., Misiukevich A.Yu., Smirnov A.A., Sukhaveyeva S.V., Yantsevich A.V. Biological potential of a genetic engineering construction encoding the gene for the human vascular endothelium growth factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*. 2024;21(2):95–103. (in Russian)
7. Bogdan V.G., Doronkina A.S., Zhavoronok I.P., Fedorova E.V., Filippovich T.A., Lepeshko S.G., Mankovskaya S.V. Pathogenetic model of chronic arterial insufficiency of blood supply to a limb in an experiment. *Surgery. Eastern Europe*. 2024;13(1):38–48. (in Russian)
8. Randall L.O., Selitto J.J. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1957;111:409–19.



Денисенко В.Л.¹✉, Цыплаков К.Г.¹, Шаппо Г.М.², Табунов А.А.¹, Бухтаревич С.П.¹,
Фролов Л.А.², Малашенко С.В.³, Матусевич Е.А.⁴, Радевич Л.Н.¹

¹ Витебский областной клинический специализированный центр, Витебск, Беларусь

² Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

³ Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро,
Витебск, Беларусь

⁴ Витебская областная клиническая больница, Витебск, Беларусь

Клинический случай лечения гастроинтестинальной стромальной опухоли верхней трети желудка с использованием гибридных технологий

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Денисенко В.Л. – концепция и дизайн исследования, участие в лечении, анализ материалов и результатов, написание статьи; Бухтаревич С.П., Фролов Л.А. – сбор литературы, редактирование; Цыплаков К.Г., Шаппо Г.М., Табунов А.А., Бухтаревич С.П., Радевич Л.Н., Малашенко С.В., Матусевич Е.А. – участие в лечении пациента, сбор материала.

Информированное согласие: пациентом подписано информированное согласие на все медицинские манипуляции и возможность использования результатов лечения в научных исследованиях.

Финансирование. Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей авторы не получали.

Подана: 07.02.2024

Принята: 31.05.2024

Контакты: vl_denisenko@mail.ru

Резюме

Введение. Гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST) составляет примерно 2% от всех злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. За последние десятилетия заболеваемость GIST в европейских странах и Северной Америке выросла в 2–3 раза. Сегодня основным методом лечения GIST является хирургический, при котором стремятся максимально радикально удалить опухолевые узлы. После радикальной операции пациенты несколько лет находятся под наблюдением специалистов с тщательным обследованием 2 раза в год. Распространенные формы заболевания (неудалимые опухоли и/или отдаленные метастазы) достаточно успешно лечат консервативно современным системным химиотерапевтическим препаратом – иматинибом (гливеком).

Цель. Представить клинический случай лечения гастроинтестинальной стромальной опухоли верхней трети желудка с комплексным использованием гибридных технологий.

Материалы и методы. Рассмотрен клинический случай лечения пациентки с гастроинтестинальной стромальной опухолью верхней трети желудка с использованием гибридной технологии.

Результаты. В результате проведенного оперативного лечения удалось радикально выполнить парциальную резекцию участка верхней трети желудка под эндоскопическим контролем с хорошим результатом.



Заключение. Применение гибридных технологий лечения гастроинтестинальной стромальной опухоли желудка позволяет повысить эффективность оказания медицинской помощи пациентам с локализованными формами поражения желудка и радикальность вмешательства со снижением риска развития осложнений.

Ключевые слова: гастроинтестинальная стромальная опухоль, GIST, гибридные технологии, лейомиома желудка, липома желудка

Denisenko V.¹✉, Tsyplakov K.¹, Shappo G.², Tabunov A.¹, Bukhtarevich S.¹, Frolov L.², Malashenko S.³, Matusevich E.⁴, Radevich L.¹

¹ Vitebsk Regional Clinical Specialized Center, Vitebsk, Belarus

² Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

³ Vitebsk Regional Clinical Pathological Bureau, Vitebsk, Belarus

⁴ Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Belarus

A Clinical Case of Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumor of the Upper Third of the Stomach Using Hybrid Technologies

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Denisenko V. – concept and design of the study, participation in treatment, analysis of materials and results, writing the article; Bukhtarevich S., Frolov L. – literature collection, editing; Tsyplakov K., Shappo G., Tabunov A., Bukhtarevich S., Radevich L., Malashenko S., Matusevich E. – participation in patient treatment, collection of material.

Informed consent: the patient signed informed consent for all medical procedures and the possibility of using treatment results in scientific research.

Funding. The work was carried out in accordance with the scientific research plan of the Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University. The authors did not receive financial support from manufacturing companies.

Submitted: 07.02.2024

Accepted: 31.05.2024

Contacts: vl_denisenko@mail.ru

Abstract

Introduction. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) accounts for approximately 2% of all malignant tumors of the gastrointestinal tract. In recent decades, the incidence of GIST in European countries and North America has increased 2–3 times. Today, the main method of GIST treatment is surgical, in which they strive to remove tumor nodes as radically as possible. After radical surgery, patients have been under the supervision of specialists for several years with a thorough examination 2 times a year. Common forms of the disease (intractable tumors and/or distant metastases) are successfully treated conservatively with a modern systemic chemotherapeutic drug – imatinib (glivec).

Purpose. To present a clinical case of treatment of gastrointestinal stromal tumor of the upper third of the stomach using hybrid technologies.

Materials and methods. A clinical case of treatment of a patient with a gastrointestinal stromal tumor of the upper third of the stomach using hybrid technology is presented.

Results. As a result of the surgical treatment, it was possible to radically perform partial resection of the upper third of the stomach under endoscopic control with a good result.

Conclusion. Using hybrid technologies in the treatment of gastrointestinal stromal tumors allows us to provide high-quality medical care to this continent of patients with minimal risk of complications.

Keywords: gastrointestinal stromal tumor, GIST, hybrid technologies, gastric leiomyoma, gastric lipoma

■ ВВЕДЕНИЕ

Гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST) составляет примерно 2% от всех злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. За последние десятилетия заболеваемость GIST в европейских странах и Северной Америке выросла в 2–3 раза. По данным специальной литературы, GIST могут развиваться в любом отделе пищеварительного тракта: в желудке – 60%, в тонкой кишке – 25%, в толстой кишке – 8%, в прямой кишке – 5%, в пищеводе – 2%. GIST представляет собой интрасерозный (подслизистый) опухолевый узел, который выступает в просвет органа (отмечена склонность к экзофитному, экстраорганным росту). Стромальная опухоль желудочно-кишечного тракта является наиболее распространенным новообразованием мезенхимального происхождения, возникающим преимущественно в мышечной стенке желудка и тонкой кишки. Примерно 95% GIST экспрессируют рецепторную тирозинкиназу гена KIT (KIT – proto-oncogene receptor tyrosine kinase – протоонкоген C-Kit, являющийся геном, кодирующим трансмембранный белок – рецепторную тирозинкиназу (receptor tyrosine kinase) или CD117), которая помогает отличить эти опухоли от других сарком, развивающихся в брюшной полости. В последние годы было установлено, что от 75% до 80% GIST содержат мутации гена KIT и что образующиеся мутантные изоформы KIT играют важную роль в развитии этих опухолей, с ежегодной заболеваемостью около 6000 случаев в Соединенных Штатах. Большинство GIST возникают спорадически среди взрослых среднего возраста со средним возрастом от 60 до 65 лет [1, 2].

По литературным данным, наиболее часто метастазы опухоли выявляют в печени (60%), на брюшинном покрове (30%), в костях (6%) и легких (2%). Регионарные лимфоузлы поражаются редко (6–8%). Именно это обстоятельство позволяет хирургам рассчитывать на радикальность вмешательства даже при опухолях больших размеров [3].

Специфических проявлений GIST не существует. Над опухолевым узлом на слизистой оболочке может образоваться язва и послужить источником желудочно-кишечного кровотечения (от скрытого до массивного). После этого естественно развивается вторичная железодефицитная анемия. При прорастании серозного покрова и изъязвления опухоль может стать источником и внутрибрюшного кровотечения [1–3].

Примерно 20% GIST являются случайными находками при проведении стандартной контрастной рентгенографии желудка или эзофагогастродуоденоскопии (в сочетании с эндосонографией). В обязательном порядке берут тонкоигольную биопсию опухоли для гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического анализа. При выявлении опухоли, подозрительной на GIST, показана



рентгеновская компьютерная томография (КТ) брюшной полости с внутривенным контрастированием [4]. Окончательная верификация диагноза GIST возможна только при иммуногистохимическом выявлении специфического маркера CD117 и проведении молекулярно-генетического анализа биопсийного материала. Иммуногистохимический анализ KIT экспрессируется в 95% GIST, DOG-1 (аноктамин 1 – трансмембранный белок, выполняющий функцию кальций-зависимого хлоридного канала) – в 98%, гена PDGFRA (Platelet-derived growth factor receptor alpha) – в 80% и CD34 – в 70–80%, а экспрессия генов SDHA и SDHB обычно сохраняется. Последние характеризуются мутациями с потерей функции генов SDHA, SDHB, SDHC или SDHD (примерно в 80% случаев) или метилированием промотора SDHC (эпимутация гена SDHC составляет примерно 20% случаев). Потеря функции любой из этих субъединиц SDH приводит к потере экспрессии SDHB с помощью иммуногистохимии, что является полезным маркером SDH-дефицитной GIST в рутинных диагностических условиях. Дополнительная потеря экспрессии SDHA с помощью иммуногистохимии наблюдается в подмножестве GIST с мутациями, инактивирующими SDHA. Хотя механизм неизвестен, SDH-дефицитные GIST экспрессируют активированный KIT [4, 5].

Сегодня основным методом лечения GIST является хирургическое удаление опухоли, при котором стремятся максимально радикально иссечь опухолевые узлы. После радикального вмешательства пациенты несколько лет находятся под наблюдением специалистов с тщательным обследованием 2 раза в год. Распространенные формы заболевания (неудалимые опухоли и/или отдаленные метастазы) достаточно успешно лечат консервативно современным системным химиотерапевтическим препаратом – иматинибом (гливек). В настоящее время обсуждается вопрос о целесообразности комбинированного (операция + гливек) лечения GIST. На практике тактика лечения GIST всегда определяется индивидуально в каждом конкретном случае. Так, за опухолями диаметром до 2,0 см наблюдают с контрольным эндоскопическим исследованием 1–2 раза в год. От вылушивания даже небольших опухолей воздерживаются из-за угрозы распространения злокачественных клеток по брюшине. Опухоль более 2,0 см служит показанием к операции. Резекцию желудка выполняют в стандартном объеме в пределах здоровых тканей – отступив не менее 2,0 см от установленного края опухоли. При гигантских опухолях выполняют гастрэктомию. Резекцию органа предпочтительнее дополнять удалением регионарных лимфоузлов (лимфодиссекцией). Установление диагноза GIST может быть затруднено у некоторых пациентов, особенно у пациентов с небольшими опухолями. Компьютерная томография с пероральным и внутривенным контрастированием брюшной полости и таза обычно выявляет хорошо очерченное сосудистое образование, которое часто является экзофитным по отношению к месту происхождения. МРТ (магнитно-резонансная томография) особенно полезна при ректальных GIST, но менее чувствительна при выявлении перитонеальных метастазов. ПЭТ-сканирование (позитронно-эмиссионная томография) с F-фтордезоксиглюкозой практически никогда не требуется, и его следует использовать для научных исследований. Эндоскопическая биопсия под ультразвуковым контролем может не дать информации при получении недостаточного количества ткани для подтверждения диагноза GIST, и в этом случае клиническое подозрение определяет решение о проведении операции. По данным литературы, чрескожная биопсия больше не используется и сопряжена с риском кровотечения и диссеминации опухоли [6]. Алгоритм лечения первичной GIST

без метастазов включает в себя тот принцип, что GIST размером до 8 см можно удалить лапароскопически. Некоторые GIST развиваются в сложных для удаления областях, таких как желудочно-пищеводный переход, двенадцатиперстная кишка или прямая кишка. Неоадьювантная терапия часто показана при таких опухолях, расположенных в труднодоступных местах, очень больших (>10 см) или требующих удаления большого количества нормальной ткани. Если было начато неоадьювантное лечение иматинибом, наша практика заключалась в том, чтобы повторить контрастную КТ через 3 недели с целью оценить уменьшение увеличения и плотности опухоли, что указывало бы на ответ [7].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить клинический случай лечения гастроинтестинальной стромальной опухоли верхней трети желудка с комплексным использованием гибридных технологий.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациентка М. 1961 года рождения поступила 19.01.2023 в хирургическое отделение УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр» (ВОКСЦ) с диагнозом «гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST) проксимального отдела желудка». В анамнезе в 2019 году оперирована по поводу желчнокаменной болезни – произведена холецистэктомия. ФГДС 24.01.2023. Пищевод свободно проходим. На расстоянии 10 см от зубчатой линии по передней стенке желудка имеется подслизистая опухоль 30 мм с эластичной слизистой, не спаяна с подлежащей тканью, которая плотноэластичная при инструментальной пальпации. Заключение: лейомиома верхней трети желудка.

КТ органов брюшной полости (02.12.2023): в стенке желудка по малой кривизне в его верхней трети при болюсном контрастировании визуализируется объемное образование округлой формы с четкими контурами, накапливающее контрастное вещество и деформирующее внутренний контур желудка, размерами 27×27×29 мм. Печень не увеличена в размерах. Контур ее ровные, четкие. Коэффициент абсорбции паренхимы снижен. Желчный пузырь удален. Внутривенные желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа в размерах не увеличена, структура паренхимы диффузно неоднородна, умеренно выражена междольковая жировая клетчатка, дополнительных объемных образований не выявлено. Надпочечники расположены обычно, форма и размеры не изменены. Почки – форма и размеры не изменены. Свободная жидкость в брюшной и плевральной полости не выявлена. КТ – признаки дополнительного объемного образования по малой кривизне в верхней трети желудка (лейомиома, лейомиобластома). Диффузные изменения паренхимы печени по типу жирового гепатоза.

Общий анализ крови (24.01.2023): гемоглобин – 124 г/л; эритроциты – $3,9 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты – 9×10^9 /л; эозинофилы – 1%; палочкоядерные нейтрофилы – 5%; сегментоядерные нейтрофилы – 81%; лимфоциты – 10%; моноциты – 3%; СОЭ – 20 мм/ч. Биохимический анализ крови (24.01.2023): общий белок – 74,8 г/л; альбумин – 40,9 г/л; мочевины – 5,6 ммоль/л; холестерин – 5,9 ммоль/л; билирубин – 19,8 мкмоль/л; АсАТ – 22 Е/л; АлАТ – 25 Е/л. Электрокардиограмма (23.01.2023): ритм синусовый 78 ударов в 1 минуту. Горизонтальное положение электрической оси сердца. Общий анализ



мочи (24.01.2023): белок – нет; глюкоза – нет; эритроциты – нет; эпителий 2–4; лейкоциты 3–4; удельный вес 1023 (в норме).

25.01.2023 выполнено оперативное лечение. Под эндотрахеальным наркозом иссечен послеоперационный рубец, выполнена средне-срединная лапаротомия. При ревизии органов брюшной полости отмечается рыхлый спаечный процесс между большим сальником, петлями тонкой кишки, толстой кишки. Спайки тупым и острым путем разделены. Патологии со стороны диафрагмы, петель тонкой, толстой кишки, большого и малого сальников, поджелудочной железы, селезенки, матки, яичников, мочевого пузыря не выявлено. В правой доле печени в 5-м сегменте определяется образование 3×3 см. Желчный пузырь отсутствует. Печень обычных размеров, цвета; край – острый. Брыжейка тонкой кишки имеет уплотнение жировой ткани. Лимфатические узлы вдоль малой кривизны, большой кривизны желудка, гепатодуоденальной связки, брыжейки тонкой кишки не увеличены. Поэтапно вскрыт малый сальник. Мобилизована малая кривизна, задняя стенка желудка. Выполнена интраоперационная фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) (рис. 1).

На малой кривизне с переходом на заднюю стенку желудка в субкардиальном отделе определяется подслизистое образование 2,5×3,0 см на ножке ($d = 1,0$ см). Выполнена эндоскопическая навигация расположения основания ножки образования с трансллюминацией границ образования и ротацией опухоли в вентрально-сагитальном направлении. Выполнена порциальная (сегментарная) резекция желудка вместе с образованием с отступом от наружных границ опухоли до 2 см. Рана желудка ушита 2-рядным швом в поперечном направлении. Контроль гемостаза. Подпеченочное пространство и область резекции дренированы полипропиленовой трубкой. Рана брюшной стенки послойно ушита. Наложена асептическая повязка. В послеоперационном периоде осложнений не было. Температура тела в пределах 36,7 °C. Болевой синдром в течение 3 суток купировался назначением Sol. Ketanov 1 ml 3 раза в сутки внутримышечно. Пациентка выписана домой на 6-е сутки. В течение 11 месяцев наблюдалась амбулаторно. Жалоб не предъявляла. 22.01.2024 госпитализирована для контрольного обследования, в результате которого рецидива заболевания не выявлено.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании морфологической картины опухоли с низкой митотической активностью, данных ее иммуногистохимического исследования было дано заключение: гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST), веретенноклеточный вариант (код ICD-O: C49.A2; 3936/3), pT2, очень низкий риск прогрессии (рис. 1, 2).

На рис. 3 представлена эндоскопическая картина состояния послеоперационного рубца на 15.03.2023.

23.01.2024 пациентке проведена контрольная ФГДС, при которой рецидива заболевания не выявлено (рис. 4).

По данным специальной литературы, прогноз после резекции первичной локализованной GIST зависит от размера опухоли, локализации и скорости митозов. Наиболее частыми местами рецидива GIST являются печень и брюшина. У некоторых пациентов заболевание ограничивается одним из этих мест. Метастазы в кости встречаются редко, метастазы в легкие редки. Хирургия редко является первой линией терапии метастатической GIST. Хотя GIST широко известна врачам всего мира,



Рис. 1. Гастроинтестинальная стромальная опухоль верхней трети желудка
Fig. 1. Gastrointestinal stromal tumor of the upper third of the stomach

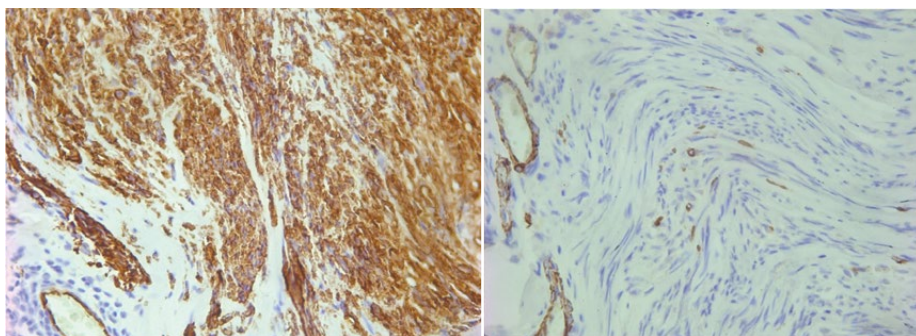


Рис. 2. Низкая митотическая активность по данным иммуногистохимического исследования
гастроинтестинальной стромальной опухоли (ГИСТ), веретеноклеточный вариант (код ICD-0:
C49.A2; 3936/3)

Fig. 2. Low mitotic activity according to immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumor
(GIST), spindle cell variant (ICD-0 code: C49.A2; 3936/3)

это заболевание все еще относительно редко встречается в широкой клинической практике. Решение о выборе тактики ведения таких пациентов должно приниматься междисциплинарными командами, имеющими опыт лечения саркомы, чтобы рекомендовать правильные комбинации системных препаратов и местного лечения. В этом смысле мы призываем клиницистов лечить этих пациентов в клинических испытаниях и тем самым прокладывать путь к новым терапевтическим возможностям для дальнейшего улучшения результатов при GIST. Примененная авторами методика проведения гибридного оперативного вмешательства с использованием



Рис. 3. Эндоскопическая картина состояния послеоперационного рубца на 15.03.2023
Fig. 3. Endoscopic picture of the condition of the postoperative scar on 15.03.2023

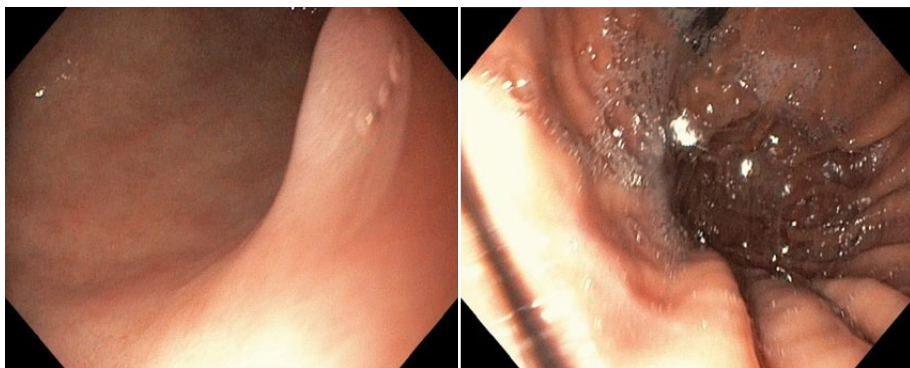


Рис. 4. Эндоскопическая картина состояния послеоперационного рубца на 23.01.2024
Fig. 4. Endoscopic picture of the condition of the postoperative scar on 23.01.2024

возможностей гибкой эндоскопии и открытой хирургии демонстрирует современные перспективы верификации границ опухоли с возможностью повышения радикальности вмешательства при сохранении большей части желудка.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение гибридных технологий лечения гастроинтестинальной стромальной опухоли желудка позволяет повысить эффективность оказания медицинской помощи пациентам с локализованными формами поражения желудка и радикальность вмешательства со снижением риска развития осложнений.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gasparotto D., Rossi S., Polano M. Quadruple-negative GIST is a sentinel for unrecognized neurofibromatosis type 1 syndrome. *Clin Cancer Res.* 2017;23:273–282. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0152
2. Heinrich M.C., Jones R.L., von Mehren M. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:935–946. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30269-2
3. Demetri G.D., Antonescu C.R., Bjerkehaugen B. Diagnosis and management of tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion sarcomas: expert recommendations from the World Sarcoma Network. *Ann Oncol.* 2020;31:1506–1517. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2232
4. Pang Y., Xie F., Cao H. Mutational inactivation of mTORC1 repressor gene DEPDC5 in human gastrointestinal stromal tumors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019;116:22746–22753. doi: 10.1073/pnas.1914542116
5. Cavnar M., Seier K., Curtin C. Outcome of 1000 patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) treated by surgery in the pre and post-imatinib eras. *Ann Surg.* 2021;273:128–138. doi: 10.1097/SLA.0000000000003277
6. Atiq M.A., Davis J.L., Hornick J.L. Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract with NTRK rearrangements: a clinicopathological, immunophenotypic, and molecular study of eight cases, emphasizing their distinction from gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Mod Pathol.* 2021;34:95–103. doi: 10.1038/s41379-020-0623-z
7. Brčić I., Godschachner T.M., Bergovec M. Broadening the spectrum of NTRK rearranged mesenchymal tumors and usefulness of pan-TRK immunohistochemistry for identification of NTRK fusions. *Mod Pathol.* 2021;34:396–407. doi: 10.1038/s41379-020-00657-x



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.3.022>
УДК 577.112.38:616.36-004-005.1



Евсеенко Д.А.¹✉, Дундаров З.А.¹, Чуешова Н.В.², Чешик И.А.², Щемелев В.М.²,
Щурова Е.А.²

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси,
Гомель, Беларусь

Некоторые показатели антиоксидантного статуса до лечения пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Евсеенко Д.А., Дундаров З.А.; сбор материала, лабораторные исследования, обработка и обсуждение данных – Евсеенко Д.А., Дундаров З.А., Чуешова Н.В., Чешик И.А., Щемелев В.М., Щурова Е.А.; проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации – Дундаров З.А., Евсеенко Д.А., Чуешова Н.В.

Подана: 18.04.2024

Принята: 22.07.2024

Контакты: ayvengoo@yandex.ru

Резюме

Введение. Состояние антиоксидантного статуса является неотъемлемым составляющим в регуляции обменных процессов в органах и тканях. При его низких емкостных резервах, обусловленных различными патологическими состояниями, наблюдается развитие окислительного стресса с последующим формированием синдрома полиорганной недостаточности, что является основанием для разработки мер по патогенетически оправданному лечению пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей.

Цель. Изучить некоторые показатели антиоксидантного статуса до лечения пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей.

Материалы и методы. В настоящее исследование было включено 267 пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей различной степени тяжести, а также 20 практически здоровых добровольцев. У пациентов в день поступления в стационар до начала лечения производился забор крови для исследования ключевых показателей антиоксидантной системы: общей антиоксидантной емкости (АОЕ), общих SH-групп (T-SH), восстановленного глутатиона (GSH), продуктов окисления белков (AOPP) и малонового диальдегида (MDA).

Результаты. В зависимости от степени тяжести цирроза печени и острой кровопотери у пациентов наблюдалось снижение показателей общей антиоксидантной емкости, восстановленного глутатиона, общих SH-групп, повышение показателей продуктов окисления белков и малонового диальдегида, что указывало на развитие окислительного стресса.

Заключение. Исследование ключевых показателей антиоксидантного статуса – общей антиоксидантной емкости, общих SH-групп, восстановленного глутатиона, продуктов окисления белков и малонового диальдегида является ключевым индикатором в комплексной оценке глубины протеканий патофизиологических реакций

формирования окислительного стресса у пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей.

Ключевые слова: антиоксидантный статус, окислительный стресс, пациенты, цирроз печени, острая кровопотеря

Dmitry A. Evseenko¹✉, Zelimkhan A. Dundarov¹, Natallya V. Chueshova², Igor A. Cheshik², Vladislav M. Schemelev², Elena A. Shchurova²

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

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

Some Indices of Antioxidant Status before Treatment of Patients with Liver Cirrhosis and Acute Blood Loss

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design – Dmitry A. Evseenko, Zelimkhan A. Dundarov; collection of material, laboratory studies, data processing and discussion – Dmitry A. Evseenko, Zelimkhan A. Dundarov, Natallya V. Chueshova; Igor A. Cheshik, Vladislav M. Schemelev, Elena A. Shchurova; critical content review, approval of the manuscript for publication – Zelimkhan A. Dundarov, Dmitry A. Evseenko, Natallya V. Chueshova.

Submitted: 18.04.2024

Accepted: 22.07.2024

Contacts: ayvengoo@yandex.ru

Abstract

Introduction. The state of antioxidant status is an integral component in the regulation of metabolic processes in organs and tissues. With its low capacity reserves caused by various pathological conditions, the development of oxidative stress with subsequent formation of multi-organ failure syndrome is observed, which is the basis for the development of measures for pathogenically justified treatment of patients with liver cirrhosis and acute blood loss.

Purpose. To study some indices of antioxidant status before treatment of patients with liver cirrhosis and acute blood loss.

Materials and methods. The present study included 267 patients with liver cirrhosis and acute blood loss of varying severity, as well as 20 practically healthy volunteers. Blood was collected from the patients on the day of admission to the hospital before treatment for the study of key indicators of the antioxidant system: total antioxidant capacity (AOE), total -SH groups (T-SH), reduced glutathione (GSH), protein oxidation products (AOPP) and malonic dialdehyde (MDA).

Results. Depending on the severity of liver cirrhosis and acute blood loss, patients showed a decrease in total antioxidant capacity, reduced glutathione, total -SH groups, and an increase in protein oxidation products and malonic dialdehyde, indicating the development of oxidative stress.

Conclusion. The study of key indicators of antioxidant status: total antioxidant capacity, total -SH group, reduced glutathione, protein oxidation products and malonic dialdehyde are the key indicators in the complex assessment of the depth of pathophysiological reactions of oxidative stress formation in patients with liver cirrhosis and acute blood loss.

Keywords: antioxidant status, oxidative stress, patients, liver cirrhosis, acute blood loss



■ ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования динамического баланса в состоянии антиоксидантного статуса (АОС) остается по-прежнему высокой среди исследователей в различных областях медицины [1–4]. Известно, что АОС – эволюционно сформированная, комплексная, многоуровневая, динамичная гомеостатическая система организма, определяющая многие его параметры, влияющие на развитие, течение и исход заболевания [4]. Одним из важных ее составляющих является комплекс системы глутатиона, который активно функционирует за счет тиол-дисульфидного обмена. Основой вне- и клеточного окислительно-восстановительного гомеостаза может являться динамическое состояние небелковых SH-групп (тиоловые, сульфгидрильные, меркаптогруппы), которые являются отношением окисленного (GSSG) к восстановленному (GSH) глутатиону [5].

Система глутатиона является одним из ключевых компонентов общей антиоксидантной системы организма и определяет ряд его физиологических констант. Показано ее участие в передаче межклеточных сигналов, опосредованных различными концентрациями окисленных и восстановленных форм макро- и микромолекул, активности транскрипционных факторов и является ключевым внутриклеточным антиоксидантом, который подобно ловушке улавливает свободные радикалы (оксиданты либо окислители) и нейтрализует их, тем самым купируя проявления окислительного стресса (ОС), или препятствуя его развитию [5].

Окислительно-восстановительная адаптация достигается благодаря активности ряда биологически активных эндогенных антиоксидантов, таких как глутатионпероксидаза (GPx), глутатионредуктаза (GR), глутатион-S-трансфераза (GST) и прочих, что в физиологических условиях протекания реакций является индикатором «антиоксидантного благополучия» и указывает на состояние локального гомеостаза в органах и тканях, в организме в целом. При воспалительных и дегенеративно-дистрофических процессах в тканях наблюдается снижение внутриклеточного пула глутатиона, нарушение баланса между его восстановленными и окисленными формами (GSH/GSSG) [6].

Помимо составляющих системы GSH, также известен ряд иных подвижных параметров, отражающих общее состояние антиоксидантного статуса: общая антиоксидантная емкость (АОЕ), продукты окисления белков (АОРП), малоновый диальдегид (MDA), нитрат-ионы (NO_3^-), нитрит-ионы (NO_2^-), супероксиддисмутаза (SOD), каталаза (Cat) и др. [4, 7].

Известно, что АОЕ показывает суммарную способность ферментов, белков и витаминов подавлять негативное действие свободных радикалов на клеточном уровне. Показано, что АОРП есть продукты окисления белков, которые образуются в ходе реакций с активными формами кислорода (АФК), галогенов (АФГ), азота (АФА) и оксидантами в целом и представляют собой конечные высокомолекулярные агрегаты реакций. MDA – один из вторичных (конечных) продуктов реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) под действием оксидантов и индикатор активности протекания окислительных процессов в организме [8].

Установлено, что дисбаланс в концентрации указанных соединений наступает при широком круге заболеваний, таких как нейродегенеративные, сердечно-сосудистые, муковисцидоз, ВИЧ-инфекция, и характеризуется понятием окислительного стресса за счет чрезмерно высоких концентраций окислителей [8–11]. Активно

продуцируемые АФК, АФГ, АФА вступают во взаимодействие с молекулами ДНК и ведут к ее мутации. Повреждение белковых молекул на разном уровне организации неуклонно ведет к их дисфункции, потенциальному воспалению, которое в отсутствие специфического лечения может приобрести клиническое значение. Существенное превалирование концентраций окислителей над концентрациями эндогенных соединений, обладающих антиоксидантной активностью, неуклонно ведет к инициации каскада патобиохимических реакций, подобно перекисному окислению липидов (ПОЛ), свободно радикальному окислению (СРО), системному мембранодестабилизирующему дистресс-синдрому (СМДДС) и его проявлениям: блеббину, ферроптозу, нетозу, синдрому полиорганной недостаточности (СПОН), что зачастую может стать необратимым состоянием [5, 7].

Однако проблема разностороннего исследования состояния антиоксидантного статуса до лечения пациентов с циррозом печени (ЦП) и острой кровопотерей (ОК) остается открытой и может послужить неотъемлемым основанием для разработки мер по патогенетически оправданному лечению (реабилитации) данной категории пациентов [4].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить некоторые показатели антиоксидантного статуса до лечения пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явились 267 пациентов с циррозом печени, циррозом печени и острой кровопотерей, которые находились на стационарном лечении в УЗ «Гомельская областная специализированная клиническая больница» в период 2020–2021 гг., а также 20 практически здоровых лиц. Лиц мужского пола было 150 (56,1%), женского – 117 (43,9%).

Клиническая и лабораторная диагностика цирроза печени и острой кровопотери осуществлялась на основании жалоб пациентов, анамнеза заболевания, данных объективного осмотра, клинико-лабораторных показателей. Оценку степени тяжести кровопотери осуществляли с помощью формулы Мура (M.D. Moore, 1959) и шокового индекса Альговера – Бурри (M. Allgover, C. Burri, 1967). Степень тяжести цирроза печени определяли с помощью классификации Чайлда – Турко – Пью (C.G. Child, J.G. Turcotte, 1963; R.N. Pugh, 1973).

На основании совокупности полученных клинико-лабораторных данных с использованием классификации кровопотери по Брюсову (П.Г. Брюсов, 1998), классификации по Чайлду пациенты были разделены на три группы по тяжести цирроза печени. В каждой из групп были сформированы подгруппы по тяжести острой кровопотери. Практически здоровые лица (n=20) составили подгруппу № 1.

В группе А (пациенты с ЦП, класс тяжести А по Чайлду) сформированы четыре подгруппы: № 2 – пациенты с ЦП без ОК (n=23); № 3 – пациенты с ЦП и ОК легкой степени тяжести (n=20); № 4 – пациенты с ЦП и ОК средней степени тяжести (n=24); № 5 – пациенты с ЦП и ОК тяжелой степени тяжести (n=25).

В группе В (пациенты с ЦП, класс тяжести В по Чайлду) сформированы четыре подгруппы: № 6 – пациенты с ЦП без ОК (n=20); № 7 – пациенты с ЦП и ОК легкой степени тяжести (n=22); № 8 – пациенты с ЦП и ОК средней степени тяжести (n=23); № 9 – пациенты с ЦП и ОК тяжелой степени тяжести (n=24).



В группе С (пациенты с ЦП, класс тяжести С по Чайлду) сформированы четыре подгруппы: № 10 – пациенты с ЦП без ОК (n=21); № 11 – пациенты с ЦП и ОК легкой степени тяжести (n=20); № 12 – пациенты с ЦП и ОК средней степени тяжести (n=22); № 13 – пациенты с ЦП и ОК тяжелой степени тяжести (n=23).

От всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не вошли пациенты, у которых наблюдалось терминальное состояние, нестабильная гемодинамика, была вазопрессорная поддержка, а также беременные и несовершеннолетние.

В исследовании, которое выполнялось на базе отдела устойчивости биологических систем ГНУ «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси», были изучены некоторые биохимические показатели антиоксидантного статуса: АОЕ, T-SH, GSH, AOPP и MDA, дана им объективная характеристика.

Забор крови осуществлялся в первые сутки поступления пациентов в стационар до начала их лечения. Цельная кровь отбиралась в вакутайнеры VacuLab® SSGT и выдерживалась в течение одного часа. Плазму крови получали центрифугированием при 2000 g, 20 мин., при 4 °C и последующим немедленным переносом супернатанта в чистые микропробирки Eppendorf объемом 0,5 мл. АОЕ плазмы крови определялась спектрофлуориметрическим методом с выражением результатов в эквивалентах Тролокса [11]. В плазме крови спектрофотометрическим методом определяли активности T-SH, GSH [12], AOPP [13]. MDA определяли колориметрическим методом [14]. Для расчета активности и содержания изучаемых показателей в плазме крови был определен общий белок с использованием готовых диагностических наборов (Diasens, Беларусь). Измерения оптической плотности выполнены на микропланшетном ридере Tecan Infinite M200 (Tecan Ltd., Swiss) с использованием 96-луночных плоскодонных микропланшетов (Sarstedt, Germany).

Обработка статистических данных осуществлялась при помощи программы Statistica 13.0 (Trial-версия). Оценку нормальности распределения числовых данных проводили с использованием критерия Shapiro – Wilk test. Распределение числовых значений отличалось от закона нормального распределения. В этой связи цифровые данные были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_1 ; Q_3). Для сравнительного анализа между группами исследуемых использовался критерий Mann – Whitney U-test. Расчет мощности исследования производился с использованием двустороннего t-критерия [16].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При госпитализации в хирургическое отделение у пациентов отмечалась схожая клиническая картина: в разной степени выраженности желтушная окраска кожных покровов за счет цирроза печени в сочетании с их бледностью, обусловленной анемией различной степени тяжести. Асцит, спленомегалия, иногда caput medusae.

Пациенты подлежали обследованию и лечению в соответствии с клиническими протоколами № 46 и № 54 от 01.06.2017 г. «Об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с острыми хирургическими заболеваниями» и «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения».

Некоторые полученные показатели системы антиоксидантного статуса до лечения пациентов с ЦП и ОК объединены в таблице.

Показатели практически здоровых лиц, пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей
Indices of practically healthy individuals, patients with liver cirrhosis and acute blood loss

Класс тяжести ЦП	Степень тяжести ОК	Показатель				
		АОЕ, мкм/л	T-SH, мкМ/г	GSH, нМ/г	AOPP, мкМ/г	MDA, нМ/л
Здоровые (1)		48,4 [26,3; 61,0]	38,1 [21,95; 60,6]	24,8 [13,2; 39,3]	1,6 [0,9; 2,35]	610,6 [214,35; 653,8]
А	Без ОК (2)	40,1 [26,0; 53,4]	35,4 [18,4; 59,5]	22,5 [11,6; 37,3]	2,8 [2,1; 3,6] p<0,001	980,6 [670,1; 1029,7] p<0,001
	Легкая (3)	37,0 [17,7; 49,75]	32,6 [15,3; 55,0]	20,9 [9,05; 36,05]	5,6 [4,9; 6,4] p<0,001	1063,9 [1000,4; 1263,5] p<0,001
	Средняя (4)	35,0 [16,2; 47,75]	29,8 [18,0; 57,3]	19,1 [7,25; 35,5]	6,2 [5,45; 7,0] p<0,001	1311,4 [1192,5; 1621,65] p<0,001
	Тяжелая (5)	33,6 [15,2; 44,3] p=0,030	28,1 [11,3; 51,6] p=0,021	17,2 [4,9; 32,9]	7,3 [6,6; 8,1] p<0,001	1418,2 [1358,7; 1798,3] p<0,001
В	Без ОК (6)	32,0 [25,2; 39,95]	26,55 [18,9; 33,95] p=0,010	16,55 [12,9; 19,05] p=0,017	11,75 [8,35; 14,85] p<0,001	1564,75 [1231,85; 1756,35] p<0,001
	Легкая (7)	27,95 [22,3; 31,2] p=0,004	25,85 [21,2; 32,3] p=0,037	15,8 [13,7; 19,6]	16,15 [14,1; 19,3] p<0,001	1645,0 [1599,8; 1967,2] p<0,001
	Средняя (8)	22,1 [20,0; 29,8] p<0,001	22,2 [16,9; 26,8] p<0,001	15,2 [12,3; 18,9] p=0,018	17,2 [11,2; 24,5] p<0,001	1710,0 [1389,0; 1899,5] p<0,001
	Тяжелая (9)	18,2 [12,95; 21,65] p<0,001	19,6 [16,9; 21,7] p<0,001	14,8 [10,45; 16,15] p=0,005	20,0 [14,5; 28,25] p<0,001	1837,2 [1773,55; 2216,75] p<0,001
С	Без ОК (10)	16,4 [15,9; 20,1] p<0,001	17,2 [16,8; 23,8] p<0,001	12,7 [9,1; 13,1] p<0,001	23,0 [22,4; 26,4] p<0,001	1900,4 [1835,9; 2219,8] p<0,001
	Легкая (11)	14,65 [12,65; 17,15] p<0,001	15,95 [13,75; 18,1] p<0,001	10,75 [6,55; 11,65] p<0,001	27,95 [26,6; 32,95] p<0,001	2112,9 [2049,4; 2312,5] p<0,001
	Средняя (12)	11,6 [10,6; 13,9] p<0,001	5,9 [4,9; 8,2] p<0,001	7,1 [5,0; 9,2] p<0,001	29,45 [22,9; 30,1] p<0,001	2338,35 [2153,1; 2495,4] p<0,001
	Тяжелая (13)	6,3 [5,8; 9,4] p<0,001	4,0 [2,4; 7,0] p<0,001	3,3 [2,2; 5,8] p<0,001	33,0 [31,5; 39,0] p<0,001	2508,8 [2124,1; 2563,7] p<0,001

Примечание: различия являются статистически значимыми по сравнению с практически здоровыми добровольцами при p<0,001.

Из приведенной таблицы видно, что выраженность значений АОЕ сыворотки крови исследуемых лиц уменьшается в 7,7 раза от подгруппы практически здоровых добровольцев: 48,4 [26,3; 61,0] мкм/л до 6,3 [5,8; 9,4] мкм/л, (p<0,001), для пациентов с терминальной стадией цирроза печени и тяжелой кровопотерей. Объяснить это можно интенсификацией цепных реакций СРО, ПОЛ с последующим развитием ОС, СМДДС и, как следствие, формированием СПОН, что подтверждает разносторонность и глубину протекания патофизиологических процессов и частично



продемонстрировано в более ранних исследованиях авторов [17]. Новые полученные нами данные свидетельствуют о том, что уже у пациентов с легкой степенью тяжести ЦП без ОК происходит снижение АОЕ, которая отражает общее количество свободных радикалов, которое может быть нейтрализовано, и свидетельствует о нарушении в состоянии АОС. Дальнейшее увеличение степени тяжести ЦП ведет еще к более выраженному снижению АОЕ и может существенно усугублять уже имеющиеся патологические процессы: замедлить метаболизм ксенобиотиков, пролиферацию и дифференцировку клеток, повысить скорость их старения, способность к аутофагии [1]. По мере увеличения степени кровопотери стремительно снижается АОЕ, отмечается накопление продуктов метаболизма и невозможность их утилизации. У группы пациентов с тяжелой ОК и терминальной стадией ЦП фиксируется экстремальное состояние, опосредованное тяжелым ОС, который многократно повышает риск возникновения СПОН. Полученные нами значения указывают на увеличение констант скоростей реакций активации суммарных окислителей: высокие концентрации АФК, АФГ, АФА вовлекаются в цепные механизмы ПОЛ, что является предикторами развития тяжелых нарушений гомеостаза и подтверждается ранее проведенными исследованиями [4, 8, 9, 17, 18].

T-SH-соединения играют особую роль в функционировании АОС, проявляя антирадикальное и антиперекисное действие, и могут служить количественной характеристикой состояния неферментативного звена АОС. Локализация тиоловых групп внутри элементов вторичной структуры важных белков, содержащих гомоцистеин и метионин, определяет их биологическую функцию. Практически здоровые добровольцы характеризовались высокими значениями T-SH-групп – 38,1 [21,95; 60,6] мкМ/г. У пациентов с ЦП был отмечен выраженный дисбаланс в количестве T-SH-групп: общее количество тиоловых соединений снижалось за счет реакций нейтрализации окислителей. Данный комплекс патофизиохимических реакций вел к редукции и окислению тиоловых соединений, нарушению их транспорта через клеточные мембраны с одновременной инициацией ПОЛ, СРО, блеббинга, формированием ОС, СПОН, что объективно дополняет полученные ранее данные [17]. В свою очередь тяжесть кровопотери у пациентов с ЦП увеличивала глубину протекания патофизиохимических реакций: далее повышала концентрацию окислителей, истощала биологические резервы эндогенных антиоксидантных соединений. Серосодержащие белки были подвержены денатурации под действием ОС, что влекло за собой изменения в окислительно-восстановительной регуляции генов. Обозначенные нарушения потенциально могут инициировать патологические состояния, которые также находятся под контролем активности GPx, GR, относящихся к ферментативным и неферментативным звеньям естественной антиоксидантной системы человека [4, 17, 18].

Концентрация GSH (одного из основных антиоксидантов, присутствующих во всех клетках организма человека) в подгруппе здоровых добровольцев была равной 24,8 [13,2; 39,3] нМ/г и свидетельствовала об «антиоксидантном благополучии». По мере формирования у пациентов ЦП отмечалось снижение концентрации GSH, что, как известно, ведет к нарушениям пролиферации и дифференцировке клеточного пула, фолдинга белковых молекул, ускорению процессов апоптоза, нарушению концентраций трансмембранных белков и извращению межклеточных сигнальных путей передачи информации [4, 8, 9, 17, 18]. Кровопотеря у пациентов с циррозом снижала количество активных ловушек системы глутатиона, способных улавливать

высокие концентрации окислителей. Полученные нами данные могут указывать на повреждение молекул углеводов, липидов, белков, нуклеиновых кислот, что приводит к снижению функциональной способности клеток [1, 2, 4, 19, 20]. Снижение количества GSH в 7,5 раза по отношению к практически здоровым лицам указывало на сформированный ОС и его проявления: СРО, которое может проявляться активным блеббингом, ферроптозом клеточных стенок, ПОЛ, СПОН, что объективно и всесторонне подтверждает и дополняет ранние исследования авторов [17, 19].

АОРР представляют собой преимущественно продукты окисления белков: бити-розиновые сшивки отдельных молекул в надмолекулярные агрегаты, галоген-производные, продукты нитрования и карбонилы белковых молекул, образующиеся в результате реакции белков с АФГ, в первую очередь со свободными радикалами. Сы-воротка крови практически здоровых добровольцев характеризовалась значения-ми АОРР, равными 1,6 [0,9; 2,35] мкМ/г, что также указывало на «антиоксидантное бла-гополучие». Формирование ЦП у пациентов повышало концентрацию АОРР и, как указывает А. Piwowar (2010), закономерно может привести к повышению concentra-ций общих продуктов окисления липопротеинов, альбумина, фибриногена с после-дующим нарушением их физиологической функции [20]. Кровопотеря при циррозе инициировала дальнейший каскад патологических реакций, что в конечном итоге могло соответствовать дегрануляции, разрушению и в том числе гибели нейтрофи-лов, моноцитов под действием блеббинга, ферроптоза, нетоза их клеточной стенки [15, 17, 19, 21]. Также известно, что АОРР у здоровых лиц является продуктом жизне-деятельности и выводится из организма печенью. Однако у пациентов с циррозом данный механизм утилизации продуктов метаболизма затруднен, что ведет к еще большему повышению концентрации окислителей в плазме крови, высокому риску возникновения ОС и его проявлений: СПОН.

Известно, что MDA является одним из конечных (вторичных) метаболитов поли-ненасыщенных жирных кислот, формирующих клеточные мембраны. Повышение концентрации диальдегида наблюдалось у пациентов с циррозом и тесно связано с внутripеченочным воспалением, что может указывать на наличие ферроптоза – специфической клеточной гибели при ОС, подобно блеббину [17, 19]. Обусловлено это снижением L-ферритина, продуцируемого печенью, пораженной циррозом, и селезенкой, вовлеченной в синдром портальной гипертензии [19]. Крайне высокой концентрации MDA достигла группа пациентов с тяжелой степенью тяжести ЦП и ОК, значение в которой равнялось 2508,8 [2124,1; 2563,7] нМ/л ($p < 0,001$), что в совокупности с интерпретацией описанных выше показателей и корреляцией их с клини-ческой картиной указывало на формирование ОС и его последствий: СПОН. Полу-ченные нами данные указывают на активность окислителей в реакциях с двойными связями жирных кислот в мембранах клеток, что приводит к образованию перекисей липидов, которые в свою очередь запускают дальнейший цепной механизм патоло-гического повреждения клеток органов и тканей.

Таким образом, биохимическое исследование концентраций АОЕ, T-SH, GSH, АОРР, MDA является индикатором наличия каскада патобиохимических реакций и глубины их протекания: ОС, который характеризуется СРО, ПОЛ, СМДДС: блеббин-гом ферроптозом, нетозом, СПОН. Полученные значения коррелируют с клиниче-ской тяжестью общего состояния у пациентов с ЦП, осложненным кровопотерей, и всесторонне дополняют проведенные ранее авторами исследования по состоянию антиоксидантного статуса у пациентов данной категории [4, 17].



■ ВЫВОДЫ

1. Исследование показателей антиоксидантного статуса: общей антиоксидантной емкости, общих SH-групп, восстановленного глутатиона, продуктов окисления белков и малонового диальдегида у пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей позволяет оценить разносторонность и глубину протекания патофизиологических процессов при окислительном стрессе.
2. Сыворотка крови практически здоровых лиц характеризуется стойкими физиологическими константами в динамическом балансе антиоксидантного статуса, что обеспечивает должное целостное функционирование системы гомеостаза. По мере увеличения степени тяжести цирроза печени, острой кровопотери отмечается снижение показателей AOE, T-SH, GSH и повышение AOPP, MDA. Данное состояние характеризуется нарушением окислительно-восстановительной адаптации и характеризуется окислительным стрессом, что проявляется свободно радикальным окислением, перекисным окислением липидов, блеббингом, а также синдромом полиорганной недостаточности.
3. Определение ключевых показателей антиоксидантного статуса у пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей до лечения может послужить неотъемлемым основанием для разработки мер по патогенетически оправданному лечению данной категории пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Silvestrini A, Meucci E, Ricerca BM. et al. Total Antioxidant Capacity: Biochemical Aspects and Clinical Significance. *Int J Mol Sci.* 2023 Jul 1;24(13):10978. doi: 10.3390/ijms241310978.
2. Mohideen K, Jeddy N, Krithika C. et al. Assessment of glutathione peroxidase enzyme response and total antioxidant status in oral cancer – Systematic review and meta-analysis. *Cancer Rep (Hoboken).* 2023 Aug;6(8):e1842. doi: 10.1002/cnr2.1842. Epub 2023 Jun 2.
3. Wu M, Zhao A, Yan X. et al. Hepatic AMPK signaling dynamic activation in response to REDOX balance are sentinel biomarkers of exercise and antioxidant intervention to improve blood glucose control. *Elife.* 2022 Sep 26;11:e79939. doi: 10.7554/eLife.79939.
4. Evseenko DA. et al. Pathophysiological aspects of free-radical mechanisms in hepatic tissue in cirrhosis: correction strategies (literature review). *Surgery. Eastern Europe.* 2023;12(2):186–193. (In Russian)
5. Cassier-Chauvat C, Marceau F, Farci S. et al. The Glutathione System: A Journey from Cyanobacteria to Higher Eukaryotes. *Antioxidants (Basel).* 2023 May 31;12(6):1199. doi: 10.3390/antiox12061199.
6. Foyer CH, Noctor G. Redox homeostasis and antioxidant signaling: a metabolic interface between stress perception and physiological responses. *Plant Cell.* 2005 Jul; 17(7):1866–75. doi: 10.1105/tpc.105.033589.
7. Silvestrini A, Meucci E, Ricerca BM. et al. Total Antioxidant Capacity: Biochemical Aspects and Clinical Significance. *Int J Mol Sci.* 2023 Jul 1;24(13):10978. doi: 10.3390/ijms241310978.
8. Morén C, deSouza RM, Giraldo DM. et al. Antioxidant Therapeutic Strategies in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 19;23(16):9328. doi: 10.3390/ijms23169328.
9. Zhang J, Lu X, Wu R. et al. Associations between composite dietary antioxidant index and estimated 10-year atherosclerotic cardiovascular disease risk among U.S. adults. *Front Nutr.* 2023 Aug 10;10:1214875. doi: 10.3389/fnut.2023.1214875.
10. Ntimbane T, Krishnamoorthy P, Huot C. et al. Oxidative stress and cystic fibrosis-related diabetes: a pilot study in children. *J Cyst Fibros.* 2008 Sep;7(5):373–84. doi: 10.1016/j.jcf.2008.01.004.
11. Voufo RA, Koufou AE, Tatak NJ. et al. Relation between interleukin-6 concentrations and oxidative status of HIV infected patients with /or at risk of Kaposi disease in Yaounde. *Viral J.* 2023 Jul 25;20(1):165. doi: 10.1186/s12985-023-02109-9.
12. Dávalos A., Gómez-Cordovés C., Bartolomé B. Extending applicability of the oxygen radical absorbance capacity (ORAC-fluorescein) assay. *Journal of agricultural and food chemistry.* 2004;52(1):48–54.
13. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Analytical biochemistry.* 1968;25:192–205.
14. Gérard-Monnier D. Reactions of 1-methyl-2-phenylindole with malondialdehyde and 4-hydroxyalkenals. Analytical applications to a colorimetric assay of lipid peroxidation. *Chemical research in toxicology.* 1998;11(10):1176–1183.
15. Witko-Sarsat V et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney international.* 1996;49(5):1304–1313.
16. Rebrova OY. Statistical analysis of medical data. Application of the package of applied programs Statistica. Moscow: MediaSphere, 2000; 312 p. (In Russian)
17. Evseenko DA. et al. Blebbing of the cell wall of lymphocytes of patients with liver cirrhosis and acute blood loss. *Surgery. Eastern Europe.* 2020;9(3):237–249. (In Russian).
18. Klaunig JE, Kamendulis LM. The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2004;44:239–67. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121851.
19. Endale HT, Tesfaye W, Mengstie TA. ROS induced lipid peroxidation and their role in ferroptosis. *Front Cell Dev Biol.* 2023 Aug 1;11:1226044. doi: 10.3389/fcell.2023.1226044.
20. Piwowar A. Advanced oxidation protein products. Part I. Mechanism of the formation, characteristics and property. *Pol Merkuri Lekarski.* 2010 Feb;28(164):166–9. (In Polish).
21. Iba T, Hashiguchi N, Nagaoka I et al. Neutrophil cell death in response to infection and its relation to coagulation. *J Intensive Care.* 2013 Dec 4;1(1):13. doi: 10.1186/2052-0492-1-13.



Яковенко А.С.¹✉, Дундаров З.А.²

¹ Гомельский областной клинический онкологический диспансер, Гомель, Беларусь

² Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Роль фотодинамической терапии в лечении хронических ран: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, поиск и обзор литературы по теме, обсуждение полученных данных, редактирование – Яковенко А.С.; концепция и дизайн исследования, обсуждение полученных данных, проверка критически важного содержания, редактирование, утверждение рукописи – Дундаров З.А.

Подана: 19.04.2024

Принята: 31.07.2024

Контакты: dr.yakovenkoas@yandex.by

Резюме

Введение. Хронические раны являются серьезной проблемой в современной хирургии. Согласно действующей статистике, до 2% населения СНГ страдают хроническими ранами различного происхождения. Данная патология оказывает существенное влияние на физическое, функциональное и психологическое состояние пациента, тяжело поддается лечению, требует значительных экономических и временных затрат и надолго нарушает трудоспособность. Фотодинамическая терапия – относительно новый и перспективный метод лечения, который может оказывать положительный эффект на заживление хронических ран различной этиологии, в том числе и наиболее сложных в терапии – лучевых повреждений кожи и мягких тканей.

Цель. Проанализировать и систематизировать современные литературные данные о патогенезе раневого процесса и влиянии фотодинамической терапии на заживление хронических ран.

Материалы и методы. Изучены оригинальные статьи, содержащие информацию об общих принципах течения раневого процесса и о влиянии фотодинамической терапии на заживление хронических ран.

Результаты. Выделены наиболее важные аспекты современной литературы, касающиеся способности фотодинамической терапии стимулировать заживление хронических ран.

Заключение. Фотодинамическая терапия оказывает выраженный антибактериальный эффект, стимулирует местный иммунитет и репаративные процессы в хронических ранах, является активатором ангиогенеза и способствует образованию грануляций. Метод не имеет системных побочных эффектов, способен воздействовать на полирезистентную микробную флору, экономически целесообразен. Вместе с этим влияние фотодинамической терапии на заживление хронических ран требует дополнительного изучения.

Ключевые слова: хроническая рана, лучевая язва, раневой процесс, фотодинамическая терапия



Yakovenko A.¹✉, Dundarov Z.²

¹ Gomel Regional Clinical Oncology Dispensary, Gomel, Belarus

² Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Role of Photodynamic Therapy in the Treatment of Chronic Wounds

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, search and review of literature on the topic, discussion of the data obtained, editing – Yakovenko A.; concept and design of the study, discussion of the data obtained, verification of critical content, editing, approval of the written text – Dundarov Z.

Submitted: 19.04.2024

Accepted: 31.07.2024

Contacts: dr.yakovenkoas@yandex.by

Abstract

Introduction. Chronic wounds are a serious problem in modern surgery. According to current statistics, up to 2% of the CIS population suffers from chronic wounds of various origins. This pathology has a significant impact on the physical, functional and psychological state of the patient, is difficult to treat, requires significant economic and time costs and permanently impairs working capacity. Photodynamic therapy is a relatively new and promising treatment method that can have a positive effect on the healing of chronic wounds of various etiologies, including the most difficult in therapy – radiation damage to the skin and soft tissues.

Purpose. To analyze and systematize modern literature data on the pathogenesis of the wound process and the effect of photodynamic therapy on the healing of chronic wounds.

Materials and methods. Original articles containing information on the general principles of the wound process and the effect of photodynamic therapy on the healing of chronic wounds have been studied.

Results. The most important aspects of modern literature concerning the ability of photodynamic therapy to stimulate the healing of chronic wounds are highlighted.

Conclusion. Photodynamic therapy has a pronounced antibacterial effect, stimulates local immunity and reparative processes in chronic wounds, is an activator of angiogenesis and promotes the formation of granulations. The method has no systemic side effects, is able to affect the polyresistant microbial flora, and is economically feasible. At the same time, the effect of photodynamic therapy on the healing of chronic wounds requires additional study.

Keywords: chronic wound, radiation ulcer, wound process, photodynamic therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Рана – повреждение тканей, характеризующееся нарушением анатомической целостности кожи или слизистых оболочек на всю их толщу, часто сопровождающееся повреждением глубжележащих тканей или органов, вызванное, как правило, внешним воздействием [1]. Традиционное медицинское определение ран было основано

на этиологии, где причиной раны (сейчас она называется острой) было приложение внешней силы (нож, пуля и т. д.), а патологический процесс на коже, вызванный «внутренней патологией» (венозный застой с гипертензией и др.), называли язвой (сейчас она называется хронической раной) [2].

Все раны классифицируются на острые и хронические. Острые раны – результат одномоментного высокоэнергетического воздействия, нарушающего целостность кожи [2].

Единого определения термина «хроническая рана» (ХР) на сегодняшний день не существует. Можно встретить определения «длительно не заживающая рана», «проблемная» или «сложная» рана, «трофическая язва» и др. Одни только трофические язвы нижних конечностей по этиологическому фактору могут быть венозные, артериальные, на фоне диабетической нейропатии и ангиопатии, гипертонические (синдром Марторелла), при системных заболеваниях, нейротрофические, рубцово-трофические, застойные (на фоне недостаточности кровообращения), пиогенные, специфические и инфекционные, малигнизированные (опухоль Маржолена), лучевые, искусственные и язвы, развившиеся вследствие воздействия физических факторов [3]. Единого временного критерия, позволяющего назвать рану хронической, сегодня нет. Разные авторы устанавливают сроки от 4 [4] до 8 недель [5] и более. Согласно мнению Европейского общества репарации тканей, хроническую рану можно охарактеризовать как рану, не заживающую в срок, являющийся нормальным для ран подобного объема и локализации, на фоне проводимого лечения. Также высказывается мнение, что хроническая рана – это рана, регенерация которой нарушена из-за неблагоприятных фоновых состояний [3].

Основные патологии, приводящие к возникновению хронической раны – ХВН, ХАН, СДС. В 90% случаев хронические раны локализуются на нижних конечностях. По глубине язвенного дефекта различают: I степень – поверхностная язва (эрозия) в пределах дермы; II степень – язва, достигающая подкожной клетчатки; III степень – язва, проникающая до фасции или субфасциальных структур (мышцы, сухожилия, связки, кости), в полость суставной сумки или сустав [3].

■ ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

Длительно не заживающие раны проходят на своем пути все те же стадии, что и острые: гемостаз, воспаление, регенерация и пролиферация и ремоделирование [6].

Фаза гемостаза, в отличие от острых ран, выражена меньше за счет меньшей интенсивности кровотечения, при поверхностных эрозиях кожи она вообще выражена незначительно. В эту фазу происходит активация коагуляционного каскада, направленного на образование первичного тромботического сгустка. В ответ на нарушение целостности кожи происходит первичный контакт коллагена с кровью. Альфа-гранулы тромбоцитов содержат факторы роста, такие как тромбоцитарный фактор роста (ФРТ), инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), эпидермальный фактор роста (ЭФР), трансформирующий фактор роста бета (ТФР- β) [7–9]. Эти протеины инициируют процесс раневого заживления. Содержащиеся в тромбоцитах микроактивные амины, такие как серотин, вызывают экссудацию жидкости в окружающие рану ткани и местный отек [10].

Фаза воспаления играет ведущую роль в патогенезе хронических ран. Цель ее состоит в том, чтобы ликвидировать или инактивировать эти повреждающие факторы,



очистить ткань и создать предпосылки для последующих пролиферативных процессов [11]. После остановки кровотечения в рану мигрируют лейкоциты, созревая в лимфоциты и раневые макрофаги. Выбрасывая в рану гидролитические ферменты, они уничтожают бактерии. Макрофаги могут оставаться в ране в течение всего раневого процесса, однако их количество все равно постепенно снижается, что сопровождается замедлением очищения раны и истощением внеклеточного матрикса. Выраженные нейротрофические нарушения вместе с уменьшением числа лейкоцитов в ране создают предпосылки для присоединения вторичной инфекции и циклического перезапуска фазы воспаления. Длительность и интенсивность воспалительной реакции определяет количество и плотность формирующейся рубцовой ткани [3, 11].

Ведущий компонент фазы пролиферации – неоангиогенез и образование грануляций и реэпителизация. Образование сосудов начинается от интактных капилляров у края раны. В результате стимуляции факторами роста клетки эндотелия приобретают способность разрушать свою базальную мембрану, мигрировать в окружающие рану ткани и сгусток фибрина. В ходе дальнейших клеточных делений они образуют там трубковидное образование, которое снова делится на своем конце, имеющем вид почки. Отдельные сосудистые почки растут по направлению друг к другу и соединяются, образуя капиллярные сосудистые петли, которые в свою очередь продолжают ветвиться до тех пор, пока они не наткнутся на более крупный сосуд, в который могли бы впасть [11]. Процесс сопровождается синтезом коллагена и образованием рыхлой грануляционной ткани. В норме она прозрачна, розовый цвет ей придает выраженная капиллярная сеть. Если неоангиогенез недостаточен – процесс заживления приостанавливается [3].

Основной процесс фазы ремоделирования – контракция рубца. Это центростремительное сближение краев раны за счет перестройки направления коллагеновых волокон с хаотичного на анатомически правильное, что обеспечивает прочность рубца. Параллельно с этим прекращается ангиогенез [11].

Особенностью выступает то, что при хронических ранах восстановительные процессы накладываются друг на друга и протекают параллельно в разных участках раневого поля. Наиболее часто в хронических ранах процесс тормозится на этапе фазы воспаления и/или регенерации [12].

Перспективным методом лечения хронических ран на сегодняшний день является фотодинамическая терапия (ФДТ).

■ ПРИНЦИПЫ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Фотодинамическая терапия – эффективный метод лечения злокачественной и предопухолевой патологии, а также инфекционной патологии кожи и подкожно-жировой клетчатки. ФДТ была первой комбинацией лекарственных средств и приборов, одобренной Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) почти 2 десятилетия назад, но и по сей день остается недостаточно используемой в клинической практике [13].

Фотодинамическая терапия – метод лечения, основанный на избирательной фотодеструкции предварительно sensibilizированной ткани под воздействием светового луча определенной длины волны, соответствующей максимуму поглощения препарата. Механизм действия представлен несколькими этапами:

1. Введение фотосенсибилизатора в организм (внутривенно, аппликационно).
2. Накопление фотосенсибилизатора в заинтересованной ткани.
3. Облучение сенсibilизированной ткани при помощи световой установки.
4. Непосредственная реализация терапевтического эффекта [14].

Обязательное условие для достижения фотодинамического эффекта – наличие фотосенсибилизатора, света и кислорода.

В качестве источника света в настоящее время используются лазерные установки, позволяющие излучать свет определенной длины волны и высокой интенсивности. Поглощение молекулами фотосенсибилизатора квантов света в присутствии кислорода приводит к фотохимическим реакциям, в результате которых образуется большое количество высокоактивных кислородсодержащих радикалов, в частности – синглетного кислорода [14, 15]. Механизмы, приводящие к заживлению ран после ФДТ, до конца не изучены.

Развивающееся в облученной зоне асептическое воспаление запускает процессы фагоцитоза. В результате повреждения клеточных и митохондриальных мембран, ферментативной инактивации и остановки процессов клеточного дыхания, а также высвобождения цитохрома С происходит активация каскада каспаз [16, 17]. До момента полного «выгорания» фотосенсибилизатора данная биохимическая цепь повторяется. Этот эффект называется фотобличингом [18]. Оставшееся межклеточное вещество и обломки клеток согласно теории Е.Н. Starling удаляются через венозные и лимфатические капилляры.

На сегодняшний день применение ФДТ в лечении хронических ран ограничено, несмотря на имеющиеся исследования эффективности данного метода. Это обусловлено недостаточной осведомленностью врачей о данном методе оказания медицинской помощи, отсутствием его в клинических протоколах.

■ ПРОТИВОМИКРОБНЫЙ ЭФФЕКТ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Согласно современным литературным данным, ФДТ оказывает существенное влияние на купирование воспалительного процесса, как острого, так и хронического. Все больше публикаций посвящаются антибактериальному эффекту ФДТ. Метод имеет ряд существенных преимуществ в сравнении с системной антибиотикотерапией. Так, фотодинамическая терапия абсолютно лишена побочных эффектов, в то время как системное применение антибактериальных препаратов является довольно токсичным. Метод остается одинаково эффективен при многократном применении [19, 20].

Z. Luksiene, C. Wilder-Smith описали бактерицидный эффект ФДТ в отношении наиболее часто встречающихся представителей полирезистентной микрофлоры: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli* [21–23].

Важным преимуществом антимикробной фотодинамической терапии (АФДТ) является тканевая специфичность. В клетках, не обработанных фотосенсибилизатором, не подвергшихся воздействию света, не проявляется антибактериальный эффект. Это связано с преимущественным поглощением фотосенсибилизатора клетками-мишенями, в то время как необлученная либо лишенная фотосенсибилизатора ткань остается фармакодинамически пассивной [19, 24]. Таким образом, метод можно эффективно применять локально, не повреждая резидентную флору или здоровую ткань.



Имеются литературные данные о том, что, помимо антибактериального, ФДТ оказывает и антигрибковый эффект. Так, A. Zambounis в эксперименте описал биологический эффект фотосенсибилизатора фагопитина на оомицете *Phytophthora citrophthora*. Автор описывает выраженный фунгистатический эффект после четырехкратного применения ФДТ с интервалом 2 сут. [26]. Данное направление является новым в фотодинамической медицине и, несомненно, подлежит дополнительному изучению.

A.L. Monjo исследовал противовирусный эффект ФДТ. Автором в исследовании был описан выраженный эффект ФДТ с ортохином в отношении вируса простого герпеса [24]. Помимо этого, есть данные об эффективном использовании ФДТ в отношении коронавирусной инфекции COVID-19 при помощи фотосенсибилизаторов метиленового синего и порфиринового ряда [27].

Несколько исследований продемонстрировали использование ФДТ на основе хлорина с антибактериальной целью на животных моделях с раневой инфекцией. Фотосенсибилизаторы хлорина обеспечивают лучшее проникновение в бактерии и достаточное образование АФК, что было подтверждено в эксперименте *in vivo* [28]. Кроме того, ФДТ, опосредованная хлорином, также снижает гипервоспалительные цитокиновые реакции в ранах, инфицированных *Pseudomonas aeruginosa*, и снижает активность бактериальных протеаз, что приводит к снижению уровня IL-6 и TNF- α (важнейших медиаторов воспаления при хронических ранах) [29].

U. Romeo в эксперименте эффективно лечил периимплантит ротовой полости методом ФДТ. Фотосенсибилизатором выступал метиленовый синий, лазерная установка работала на следующих параметрах: длина волны – 670 нм, мощность – 75 МВт/см², плотность энергии – 25 Дж/см², поглощенная энергия – 1592 Дж, движения световода – круговые. По мнению автора, этот тип движений способствует наилучшей активации молекул красителя лазерным излучением и передает их энергию местному кислороду [30]. По данным A.B. Ишук, оптимальная длина волны должна составлять 800 нм, что будет способствовать наибольшему проникновению излучения в ткани. Однако используемые на сегодняшний день фотосенсибилизаторы 1-го и 2-го поколения могут обеспечить эффект лишь на длине волны 620–680 нм, что ограничивает глубину проникновения на 4–6 мм [31].

Z. Zhao *in vivo* продемонстрировал способ лечения хронической раны, инфицированной метициллинрезистентным стафилококком, полирезистентными *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, сочетанием ФДТ и антибиотикотерапии. В выводах автор обосновывает местный антибактериальный эффект ФДТ в сочетании с системным антибактериальным эффектом [32].

Согласно M. Fernández-Guarino, ФДТ купирует острую воспалительную реакцию, увеличивая в ране количество нейтрофилов, TNF-альфа и IL6. Кроме этого, индуцируется неоваскуляризация в фазе пролиферации [33]. Исследования показали, что ранняя активация фибробластов и повторная эпителизация, а также увеличение индекса дегрануляции тучными клетками играют решающую роль в заживлении хронических ран. Взаимодействие иммунной и нервной систем играет значительную роль в регуляции процессов заживления ран. Недавние исследования продемонстрировали воздействие фотосенсибилизатора на выработку нейротрансмиттеров. Недостаток последних часто встречается в хронических ранах [34, 35].

Следует отметить, что ФДТ на основе фотосенсибилизаторов хлоринового ряда обладает меньшей эффективностью против грамотрицательной флоры. Так, S.T. Alam в исследовании описал более низкую эффективность ФДТ против *Pseudomonas aeruginosa* в монорежиме. В то же время комбинация антибактериальной ФДТ с мембраноповреждающими антибиотиками значительно увеличивала эффективность лечения [35].

В ранний период после ФДТ заметна реакция клеточного инфильтрата в обрабатываемой хронической ране. Предполагается, что максимальный эффект наблюдается на ранних стадиях заживления, особенно в зоне эпителиально-мезенхимального перехода. Следствием этого является миграция кератиноцитов от границ раны к ее основанию. Также были обнаружены межклеточные взаимосвязи между плазмоцитоподобными дендритными клетками и Т-регуляторными клетками [36].

Некоторые исследования сообщают, что ФДТ увеличивает количество фибробластов по сравнению с контрольной группой с необработанными ранами. Это подтверждает, что одним из механизмов этого метода может быть купирование хронического воспаления через активацию ферментативных систем, которые продуцируются клетками-мишенями, стимулируемыми ФДТ, и в конечном итоге приводят к заживлению хронической раны [37].

С другой стороны, ФДТ обладает антибактериальной активностью, воздействуя на биопленку, которая является непосредственным участником хронического воспалительного процесса [38]. Биопленки – это подвижные, непрерывно изменяющиеся гетерогенные сообщества. Они могут состоять из одного вида бактерий или грибов или, что встречается более часто, могут быть полимикробными, например, содержать многочисленные разнообразные виды микроорганизмов [39]. В основном биопленки можно охарактеризовать как бактерии, внедренные в толстый слизистый слой, состоящий из сахаров и протеинов. Этот пленочный барьер защищает микроорганизмы от внешних воздействий [40]. Биопленки также обнаруживают в ранах, и предполагается, что они в некоторых случаях замедляют процесс заживления. Электронная микроскопия показала, что 60% биоптатов, взятых из хронических ран, содержали биопленки, в то время как образцы из свежих – лишь 6% [29, 31]. И.Г. Тиганова доказала эффективность ФДТ в отношении *Pseudomonas aeruginosa* в биопленках. После облучения раны лазером с длиной волны 675–715 нм число жизнеспособных бактерий в биопленке снижалось в 105 раз [40].

Нерациональное применение антибиотиков привело к появлению новых штаммов микроорганизмов, устойчивых к основным группам препаратов. Чаще всего это относится к *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*. Зачастую данные микробы бывают чувствительны лишь к антибиотикам резерва, которые относятся к дорогостоящим препаратам [41].

А. Варьер изучил влияние ФДТ на полирезистентного *Streptococcus mutans* в составе биопленок на поверхности ран. Он описал способность ФДТ преодолевать традиционные механизмы резистентности, тем самым снижая частоту развития лекарственной устойчивости за счет уменьшения количества колониеобразующих единиц и общей биомассы [42]. М. Гарсия также описывала ФДТ как эффективный метод в борьбе со *Streptococcus mutans* в составе биопленок зубной эмали. Лазерное облучение в отсутствие фотосенсибилизатора не снижало количество клеток *Streptococcus mutans*, что указывает на то, что лазер сам по себе не обладает антимикробной активностью [43].



Г.М. Исмаилов в своем исследовании описал эффективность ФДТ в отношении вторично инфицированных послеоперационных ран. Основной группой выступили 40 пациентов с инфицированными ранами кожи и мягких тканей, которые помимо дебридмента и антибиотикотерапии были пролечены методом ФДТ с мощностью 1500 мВт и плотностью 40 мВт/см². Группой сравнения являлись 40 пациентов с аналогичной патологией, в лечении которых метод ФДТ не применялся. В качестве критериев эффективности были выделены общие (интоксикация, гипертермия) и местные проявления (гиперемия, отечность, инфильтрация мягких тканей, характер и объем раневого отделяемого). В 1-й группе сроки полного очищения составили $7,3 \pm 0,8$ сут., появления грануляций – $10,4 \pm 1,2$ сут., во 2-й группе $10,6 \pm 1,1$ и $15,3 \pm 1,4$ сут. соответственно. По данным автора, в основной группе удалось закрыть дефект хирургическим путем на $5,2 \pm 0,2$ сут. раньше в сравнении с контрольной группой [19]. Сходные данные приводит П. Толстых в применении ФДТ в отношении первичной гнойно-воспалительной патологии мягких тканей. В основной группе инфильтрация и перифокальное воспаление, интоксикация и гипертермия купировались быстрее [20].

Анализируя данные авторов, можно сделать вывод, что ФДТ обладает мощным противомикробным действием, что может быть особенно актуально в отношении полирезистентной бактериальной микробной флоры.

■ ВЛИЯНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА МЕХАНИЗМ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ

Согласно S. Roy, одной из основных причин возникновения труднозаживающих ран является хронический окислительный стресс, при котором уровень активных форм кислорода остается высоким в течение продолжительного времени [8]. Окислительный стресс развивается из-за действия целого ряда факторов, характерных для большинства хронических ран: бактериального обсеменения, локальной гипоксии тканей и старческих изменений [9]. Старение практически всегда сопровождается окислительным стрессом и изменениями в иммунной системе [7]. На ранних стадиях раневые ткани всегда находятся в состоянии гипоксии. Это происходит из-за повреждения сосудов, что приводит к нарушению кровоснабжения, а также активному потреблению кислорода метаболически активными клетками. Временная гипоксия после повреждения запускает процесс ранозаживления, однако длительная или хроническая гипоксия приводит к нарушению этого процесса [44]. Если оксигенация раны не восстанавливается, то процесс эпителизации затягивается. На молекулярном уровне гипоксия тканей приводит в первую очередь к нарушению окислительного фосфорилирования в митохондриях, что снижает выработку АТФ, необходимой для осуществления практически всех метаболических процессов в клетках. В результате высвобождаются цитокины воспаления и хемокины, привлекающие к месту повреждения иммунные клетки.

По данным Р.А. Зиновкина, концентрация пероксида водорода в раневом экссудате на фазе воспаления достигает сотен микромолей на литр и затем постепенно снижается [18]. В фазе регенерации активные формы кислорода (АФК) в низких концентрациях стимулируют образование грануляционной ткани и ангиогенез [7]. Значительное превышение уровня активных форм кислорода является причиной окислительного стресса в ране. Автор отмечает, что для нормального ранозаживления требуется тонкий баланс между положительной ролью АФК и его потенциально деструктивным

действием. Помимо этого, гипоксия приводит к индукции экспрессии эндотелиальных молекул клеточной адгезии. Основной их компонент – кластер дифференцировки 54 (CD54), который способствует проникновению нейтрофилов и макрофагов к месту повреждения [7]. Длительная экспрессия этих молекул останавливает репаративные процессы в зоне воспаления за счет избыточной инфильтрации иммунных клеток.

Н. Красносельский описал способность ФДТ поддерживать системный антиоксидательный гомеостаз при локальном применении фотодинамической терапии на область инфицированной *Staphylococcus aureus* лучевой язвы в экспериментальном исследовании. Установлено, что активность супероксиддисмутазы (СОД) на ранних сроках после облучения не изменялась по сравнению с нормой. В более отдаленные сроки наблюдения (14–21 сут.) показатель снижался в среднем на 25–50%. По мере заживления лучевой язвы отмечалась тенденция к восстановлению фермента. Инфицирование лучевой язвы снижало активность СОД как по отношению к норме, так и к показателям в только облученном контроле. После проведения сеанса ФДТ на инфицированную лучевую язву *Staphylococcus aureus* активность СОД не снижалась, а сохранялась на уровне нормальных значений вплоть до конца наблюдений, значимо превышая соответствующий показатель в нелеченых группах. Локальное облучение сопровождалось с первых суток выраженным подъемом уровня активности каталазы (K) на 34% и развитием грануляций. Богатая сосудами грануляционная ткань заполняла практически всю область раневого дефекта, в ней располагались более зрелые и регулярно ориентированные коллагеновые волокна, в то время как очаги лейкоцитарной инфильтрации выявлялись значительно реже [45].

При инфицировании лучевой язвы *Staphylococcus aureus* не наблюдалось существенного изменения активности каталазы по сравнению с группой, только подвергшейся лучевому воздействию. У животных с инфицированной язвой и лечением с помощью ФДТ наблюдалось восстановление уровня активности антиоксидантного фермента каталазы вплоть до 45-х суток наблюдения. Из этого следует, что применение ФДТ на область инфицированной лучевой язвы способствует восстановлению потенциала антиоксидантной защиты с нормализацией показателей как антирадикального, так и антиперекисного звена (СОД, K) [35].

■ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ХРОНИЧЕСКИХ РАНАХ ПОСЛЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

По данным П. Толстых, в масштабном исследовании влияния ФДТ на гнойные раны стенки последних представлены некротическими тканями. В большом количестве присутствуют полиморфоядерные лейкоциты, отмечается отеочность тканей, выраженное венозное и капиллярное полнокровие. Встречаются точечные периваскулярные кровоизлияния. Причем описанные изменения сохраняются на протяжении длительного периода, фазы раневого процесса накладываются одна на другую, воспалительные процессы преобладают над процессами репарации. Все это создает предпосылки для нарушения развития грануляций и эпителизации. При морфологическом исследовании биоптатов из стенок хронических ран выявляются следующие закономерности: гистологическое исследование трофической язвы нижней конечности при варикозном расширении вен демонстрирует наличие утолщенного и находящегося в состоянии гиперплазии края эпидермиса, примыкающего к основанию язвы, покрытому экссудатом, содержащим некротический детрит [20].



П. Толстых отмечает ускоренное очищение ран после ФДТ, уменьшение выраженности расстройств микроциркуляции. Поверхность раны представлена фиброзно-лейкоцитарным слоем, бактериальные биопленки отсутствуют. На 3-и сутки появляются первые грануляции. На 5-е сутки описано истончение фиброзно-лейкоцитарного слоя, начинаются процессы замещения грануляций отдельными коллагеновыми волокнами. Выявленная метахромазия межучасточного вещества свидетельствует об усилении синтеза гликозаминогликанов и начале процессов контракции. На 7-е сутки отмечается начало дифференцировки краевого эпителия на слои, базальная мембрана становится более выраженной. Количество капилляров снижается, изолированные коллагеновые волокна трансформируются в зрелые пучки. К 10-м суткам остаются единичные локусы грануляций, преобладает слой фуксифильных коллагеновых пучков.

При цитологическом исследовании отмечается выраженное уменьшение микроорганизмов в препаратах. Процент нейтрофилов уменьшается с 93,6 до 80,2 от общего числа клеток. Доля фибробластов среди клеточных форм составляет в исследуемой группе 8,7% в сравнении с контрольной 2,2%. Данные изменения цитогрaмм характеризуются как воспалительно-регенераторные. Начиная с 5-х суток при цитологическом исследовании в мазках-отпечатках практически не встречаются микроорганизмы. Доля макрофагов и фибробластов составляет 11,8% и 13,2%. С 7-х суток в мазках основными клеточными элементами становятся макрофаги и фибробласты, встречаются эпителиальные клетки, что позволяет отнести мазки к регенераторному типу [20].

Анализируя представленные данные, можно предположить, что ФДТ значительно ускоряет заживление раны за счет более быстрого ее очищения, раннего и более активного появления грануляций, стимуляции неоангиогенеза, ускорения появления коллагена.

■ ВЛИЯНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ЛУЧЕВЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ КОЖИ

Отдельно следует остановиться на лучевых язвах. Патогенез данных повреждений отличается от хронических ран. На начальных этапах наблюдается повреждение капиллярного звена, сопровождающееся первоначально функциональными (стаз, спазм), а затем и морфологическими нарушениями. Увеличение давления в капиллярном русле сопровождается нарушением микроциркуляции. В результате часть крови, минуя капилляры, попадает из артериального русла в венозное, что вызывает тканевую гипоксию. Развившийся в результате этого склероз окружающих тканей только усиливает ишемию, поддерживая порочный круг [46].

Основной проблемой заживления лучевых повреждений кожи является выраженное нарушение трофики в краях и стенках дефекта. Осложнения лучевой терапии трудно поддаются лечению, поскольку облучение способствует ишемии, вызывает фиброз и непосредственно ухудшает потенциал клеточной репарации в облученных тканях. В лучевых язвах отмечались снижение ангиогенеза и устойчиво высокие концентрации матриксной металлопротеиназы, которые отражают неблагоприятную молекулярную среду для репликации клеток после повреждения [46]. Заживление их всегда идет путем образования грануляционной ткани и эпителизации. Репаративная фаза лучевой язвы сопровождается выраженной воспалительной

экссудативной реакцией и цикличностью на данном этапе. Исходом таких язв выступает атрофический кожный рубец, который выраженно пигментирован, истончен. Микроскопически отмечается гиперкератоз, фактически отсутствует сетчатый слой, коллагеновые волокна располагаются более редко, неупорядоченно, гипертрофированы. При повреждениях глубже дермы, т. е. классических лучевых язвах, грануляционная ткань некротизируется и образуется вновь и процесс «заключивается» на данном этапе. Количество фибробластов низкое [46].

Н. Красносельский в эксперименте на животных показал, что использование метода ФДТ на область инфицированной лучевой язвы способствует ее заживлению за счет стимуляции антиоксидантной защиты с нормализацией показателей как антирадикального, так и антиперекисного звена. Автор доказал, что уровень СОД и каталазы остается в нормальных пределах на всех периодах заживления ран в сравнении с контрольной группой. В среднем заживление лучевых дерматитов и лучевых ран у исследуемой группы животных произошло на 28% и 17% быстрее соответственно [45].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФДТ может быть полезной при лечении хронических ран за счет множества механизмов (прямое уничтожение бактерий и снижение гипервоспалительной реакции). Метод имеет ряд преимуществ, среди которых отсутствие системного эффекта, резистентность, возможность многократного применения, безопасность. Недостатком может служить отсутствие метода в клинических протоколах по лечению ран. Как метод лечения хронических ран фотодинамическая терапия используется мало и имеет ряд нерешенных проблем, что осложняется малым количеством исследований, посвященных данной теме. В частности, требует дополнительного изучения эффект в отношении постлучевых повреждений кожи, эффективность метода в разные периоды раневого процесса, сравнительный анализ внутривенных и аппликационных сенситизаторов, эстетических и функциональных результатов данного лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gain Y., Tretyak S., Bogdan V. *Chronic wound*. The National Academy of Sciences of Belarus, Department of Medical Sciences. Minsk: Belarusskaya navuka. 2023;367. (in Russian)
2. Zavrazhnov A., Gvozdev M., Krutova V. Wounds and wound process. *Educational and methodical manual*. Krasnodar, 2016;29. (in Russian)
3. Obolensky V., Rodoman G., Nikitin V. Trophic ulcers of the lower extremities – an overview of the problem. *RMJ*. 2009;25:1647. (in Russian)
4. Khramilin V. Modern aspects of local treatment of chronic wounds of the lower extremities in patients with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2005;8(4):26–30. Available at: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5962> (in Russian)
5. Abaev Yu. Biology of acute and chronic wound healing. *Medical News*. 2003;6:3–10. (in Russian)
6. Harding K.G., Morris H.L., Patel G.K. Healing chronic wounds. *BMJ*. 2002;324:160. doi: 10.1136/bmj.324.7330.160
7. Zinovkin R., Popova E., Pletushkina O. Prospects for Drugs Based on the Mitochondria-Targeting Antioxidant SKQ1 in Treatment of Wounds with Impaired Healing. *General Reanimatology*. 2018;14(2):69–86. Available at: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-2-69-86> (in Russian)
8. Roy S., Khanna S., Sen C.K. Redox regulation of the VEGF signaling path and tissue vascularization: Hydrogen peroxide, the common link between physical exercise and cutaneous wound healing. *Free Radic Biol Med*. 2008;44(2):180–92. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.01.025.
9. Mustoe T.A., O'Shaughnessy K., Kloeters O. Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(7 Suppl):35S–41S. doi: 10.1097/01.prs.0000225431.63010.1b
10. Torre J.J., Chambers J.A. *Wound healing, chronic wounds* [Electronic resource]. 2008. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/1298452> (accessed 08.04.2024)
11. Bordakov V. Wound. Wound process. *Principles of wound treatment*. Studies. – the method. manual. Minsk, BSMU. 2014;30. (in Russian)
12. Vinnik Yu., Salmina A., Drobushkevskaya A. Features of the pathogenesis of long-term non-healing wounds. *News of surgery*. 2011;3. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-patogeneza-dlitelno-nezazhivayuschih-ran> (accessed 04.05.2024). (in Russian)
13. Stranadko E. A historical sketch of the development of photodynamic therapy. *Laser medicine*. 2002;6(1):4–8. (in Russian)
14. Kashchenko V., Raspereza D., Tvorogov D. Photodynamic therapy: from fundamental research to practice. *Bulletin of St. Petersburg University. Medicine*. 2015;11(1). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/fotodinamicheskaya-terapiya-ot-fundamentalnyh-issledovaniy-k-praktike> (accessed 04.07.2024). (in Russian)



15. Ishchuk A. Photodynamic therapy: the history of the development of the method and its practical application in the treatment of purulent wounds and trophic ulcers of the lower extremities. *Medical Journal*. 2007;4:120–125. Available at: <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/3540> (in Russian)
16. Grandi V., Corsi A., Pimpinelli N. Cellular Mechanisms in Acute and Chronic Wounds after PDT Therapy: An Update. *Biomedicines*. 2022;10(7):1624. doi: 10.3390/biomedicines10071624.
17. Nesi-Reis V., Lera-Nonose D.S.S.L., Oyama J. Contribution of photodynamic therapy in wound healing: A systematic review. *PhotodiagnosisPhotodynTher*. 2018;21:294–305. doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.12.015
18. Maximova N., Tikhonov V. Evaluation of the effectiveness of photodynamic antibacterial therapy in the complex treatment of chronic generalized periodontitis in patients in need of orthodontic treatment. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2016;11(83):99–107. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-fotodinamicheskoy-antibakterialnoy-terapii-v-kompleksnom-lechenii-hronicheskogo-generalizovannogo> (accessed 04.07.2024). (in Russian)
19. Ismailov G., Slovokhodov E., Yarema V. Results of infection treatment in the field of surgical intervention by photodynamic therapy. *Endoscopic surgery*. 2016;22(3):28–36. Available at: <https://doi.org/10.17116/endoskop201622328-36> (in Russian)
20. Tolstykh P., Derbenev V., Kuleshov I. Laser photodynamic therapy of septic wounds. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2010;12:17–22. (in Russian)
21. Luksiene Z. New Approach to Inactivation of Harmful and Pathogenic Microorganisms by Photosensitization. *Food Technology and Biotechnology*. 2005;43(4):411–418.
22. Wilder-Smith C.H., Wilder-Smith P., Grosjean P. Photoeradication of *Helicobacter pylori* using 5-aminolevulinic acid: preliminary human studies. *Lasers Surg Med*. 2002;31(1):18–22. doi: 10.1002/lsm.10066
23. Salmin R., Stenko A., Zhuk I. The main directions of photodynamic therapy in medicine. *News of surgery*. 2008;39(1636):155–162. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-napravleniya-fotodinamicheskoy-terapii-v-medicine> (accessed 04.07.2024). (in Russian)
24. Monjo A.L.A., Pringle E.S., Thornbury M. Photodynamic inactivation of herpes simplex viruses. 2018;10:532. doi: 10.20944/preprints201809.0125.v1
25. Nesi-Reis V., Lera-Nonose D.S.S.L., Oyama J. Contribution of photodynamic therapy in wound healing: A systematic review. *PhotodiagnosisPhotodynTher*. 2018;21:294–305. doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.12.015
26. Zambounis A., Sytar O., Valasiadis D. Effect of photosensitisers on growth and morphology of phytophthoracitrophthora coupled with leaf bioassays in pear seedlings. *Plant Protection Science*. 2020;56:74–82. doi: 10.17221/102/2019-PPS
27. Almeida A., Faustino M.A.F., Neves M.G.P.M.S. Antimicrobial Photodynamic Therapy in the Control of COVID-19. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(6):320. doi: 10.3390/antibiotics9060320
28. Polat E., Kang K. Natural Photosensitizers in Antimicrobial Photodynamic Therapy. *Biomedicines*. 2021;9(6):584. doi: 10.3390/biomedicines9060584
29. Sahu K., Sharma M., Bansal H. Topical photodynamic treatment with poly-L-lysine-chlorin p6 conjugate improves wound healing by reducing hyperinflammatory response in *Pseudomonas aeruginosa*-infected wounds of mice. *Lasers Med Sci*. 2013;28(2):465–71. doi: 10.1007/s10103-012-1083-6
30. Romeo U., Nardi G.M., Libotte F. The Antimicrobial Photodynamic Therapy in the Treatment of Peri-Implantitis. *Int J Dent*. 2016;2016:7692387. doi: 10.1155/2016/7692387
31. Mironova N. Functional modeling of the production of a new third-generation photosensitizer for photodynamic cancer therapy. *Bulletin of the Lomonosov Moscow Art Institute*. 2013;8(2):95–100. (in Russian)
32. Zhao Z., Ma J., Wang Y. Antimicrobial Photodynamic Therapy Combined With Antibiotic in the Treatment of Rats With Third-Degree Burns. *Front Microbiol*. 2021;12:622410. doi: 10.3389/fmicb.2021.622410
33. Fernández-Guarino M., Bacci S., Pérez González L.A. The Role of Physical Therapies in Wound Healing and Assisted Scarring. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7487. doi: 10.3390/ijms24087487
34. Bacci S. Fine Regulation during Wound Healing by Mast Cells, a Physiological Role Not Yet Clarified. *Int J MolSci*. 2022;23(3):1820. doi: 10.3390/ijms23031820
35. Alam S.T., Le T.A.N., Park J.S. Antimicrobial Biophotonic Treatment of Ampicillin-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* with Hypericin and Ampicillin Cotreatment Followed by Orange Light. *Pharmaceutics*. 2019;11(12):641. doi: 10.3390/pharmaceutics11120641
36. Afnogenova A., Darovskaya E. Microbial biofilms of wounds: the status of the issue. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2011;3:119–125. (in Russian)
37. Corsi A., Lecci P.P., Bacci S. Early activation of fibroblasts during PDT treatment in leg ulcers. *G ItalDermatolVenereol*. 2016;151(3):223–9.
38. Oyama J., Fernandes Herculano Ramos-Milare Á.C., Lopes Lera-Nonose D.S.S. Photodynamic therapy in wound healing in vivo: a systematic review. *PhotodiagnosisPhotodynTher*. 2020;30:101682. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101682
39. James G.A., Swogger E., Wolcott R. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 2008;16(1):37–44. doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00321.x
40. Tiganova I., Meerovich G., Negrimovsky V. Photodynamic therapy of bacterial biofilms using holosens. *Photodynamic therapy and photodiagnostics*. 2014;3(1):26–27. (in Russian)
41. Jusupov Zh., Abdullazhanov B. Theoretical and practical aspects of photodynamic therapy of long-term non-healing purulent wounds of soft tissues (literature review). *Re-health journal*. 2021;1(9):181–186. doi: 10.24411/2181-0443/2021-10032
42. Warrior A., Mazumder N., Prabhu S. Photodynamic therapy to control microbial biofilms. *PhotodiagnosisPhotodynTher*. 2021;33:102090. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.102090
43. Terra Garcia M., Correia Pereira A.H., Figueiredo-Godoi L.M.A. Photodynamic therapy mediated by chlorin-type photosensitizers against *Streptococcus mutans* biofilms. *PhotodiagnosisPhotodynTher*. 2018;24:256–261. doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.08.012
44. Bishop A. Role of oxygen in wound healing. *J Wound Care*. 2008;17(9):399–402. doi: 10.12968/jowc.2008.17.9.30937
45. Krasnoselsky N., Pushkar E. The effect of photodynamic therapy on the state of the AO system of the body in animals with infected radiation ulcers. *Ukrainian Radiological Journal*. 2019;27(4):244–249. (in Russian)
46. Alyabyev F., Skorokhodova M., Lyubina T. *Forensic medical examination of radiation injury. A study guide*. Tomsk. SibSMU. 2016:92. Available at: <http://hdl.handle.net/20.500.12701/2431> (in Russian)



Hasanova U.
National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

Use of Protein Mixture for Therapeutic Nutrition in Patients with Gastric Cancer during Surgical Treatment

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

Submitted: 21.06.2024
Accepted: 27.08.2024
Contacts: kaka3@list.ru

Abstract

Introduction. Gastric cancer remains one of the most common forms of malignant tumors in humans. In patients with gastric cancer during surgical treatment an important role belongs to the elimination of protein-energy deficiency.

Purpose. Comparison of laboratory test results in patients with gastric cancer who received a protein mixture during surgery.

Materials and methods. Clinical outcomes were investigated in 95 patients Including 52 main group patients who received therapeutic nutrition and 43 comparison group who received only standard medical nutrition.

Results. Upon admission of patients, the level of total protein, albumin and transferrin in both study groups was the same. From the 1-st day after surgery until discharge, total protein levels in the main group were higher than in the comparison group. When examining patients after one month treatment a difference was noted in the levels of total protein, albumin and transferrin. Total protein in the main group was 3.5 g/l, albumin was 3.8 g/l, transferrin was 0.4 g/l higher than in the comparison group.

Conclusion. The use of protein composite mixture in medical nutrition for patients with gastric cancer during surgical treatment, amount of protein, transferrin and albumin were increased.

Keywords: gastric cancer, protein-energy malnutrition, therapeutic nutrition, protein mixture



Гасанова У.Ф.

Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджан

Применение белковой смеси для лечебного питания у пациентов с раком желудка

Конфликт интересов: не заявлен.

Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 21.06.2024

Принята: 27.08.2024

Контакты: kaka3@list.ru

Резюме

Введение. Рак желудка остается одной из самой распространенных форм злокачественных опухолей человека. При хирургическом лечении у пациентов с раком желудка важная роль принадлежит устранению белково-энергетической недостаточности.

Цель. Сравнение результатов лабораторных исследований у пациентов с раком желудка, получавших белковую смесь во время хирургического лечения.

Материалы и методы. Клинические результаты изучены у 95 пациентов, в том числе 52 лиц основной группы, получавших лечебное питание, и 43 пациентов, получавших только стандартное питание.

Результаты. При поступлении пациентов уровень общего белка, альбумина и трансферрина в обеих группах был одинаковым. С 1-го дня после операции и до выписки уровень общего белка в основной группе был выше, чем в группе сравнения. При обследовании пациентов через месяц лечения отмечалась разница в уровнях общего белка, альбумина и трансферрина. Общий белок в основной группе составил 3,5 г/л, альбумин – 3,8 г/л, трансферрин – на 0,4 г/л выше, чем в группе сравнения.

Заключение. При использовании белково-композитной смеси в лечебном питании у пациентов с раком желудка во время хирургического лечения количество белка, трансферрина и альбумина заметно увеличилось.

Ключевые слова: рак желудка, белково-энергетическая недостаточность, лечебное питание, белковая смесь

■ INTRODUCTION

Gastric cancer is one of the most common forms of human malignant tumors [1]. Despite some successes in combined treatment methods, the surgical methods remains the gold standard for radical treatment of malignant gastric tumor [2, 3].

Patients undergoing major surgery are at high risk of malnutrition because of fasting, stress and subsequent metabolic disorders [4]. Modern methods of surgical treatment and conservative methods (chemotherapy, radiation, therapy) are becoming more and more aggressive from year to year. Radical programs require increasing doses of radiation and chemotherapy [5].

Tumor localization plays an important role in the occurrence of exhaustion And cachexia in patients with cancer in particular gastric cancer: exhaustion was established

in 68 and 75% of patients with tumor localization in the cardiac and antral regions, respectively and 18% of patients with damage to the body of the stomach. Cancer of the cardia or the antrum part of the stomach of stage 1–2 causes a greater degree of depletion than a tumor of the body of the stomach of stage 3–4 [6].

In cancer patients, there is always a discrepancy between the energy received and required, this is especially evident in hypermetabolism-hypercatabolism [7]. Hypermetabolism is regarded as a sharp increase in energy needs and is one of the leading reasons development of cachexia in cancer patients [8]. Features of nutritional support for the treatment of cancer patients are determined by specific pathophysiological mechanisms, primarily the anorexia-cachex syndrome, which often complicates the course of malignant neoplasm.

As a result of the impact of a tumor on the body, inflammatory mediators are released: tumor necrosis factor (TNF α), interleukin (IL) 1, IL-6, IL-8, IL-15, interferon-gamma (IFN- γ) leading to the development of a systemic inflammatory response [7, 9, 12].

Gastric resection significantly changes the secretory, motor-evacuation and other functions of the gastrointestinal tract.

The loss of the reservoir function and complex pyloric mechanism by the stomach the direct rapid discharge of food into the small intestine in the absence of hydrochloric acid and normal duodenal reflux lead to a decrease in the functions of the pancreas and liver, disrupt the processes of digestion and absorption and change metabolic processes and hematopoiesis redistribute the intestinal microflora, disrupt the coordinated activity. Organs and the body's compensatory mechanisms fail in new conditions after gastrectomy or gastric resection [5, 13].

One of the main components of postoperative rehabilitation of patients who have undergone operations on the digestive organs is therapeutic nutrition, which largely satisfies the plastic and energy needs of the body, helping to reduce the incidence of complications and faster recovery. The most important task of diet therapy, both in the patient and outpatient stages of rehabilitation is considered to be the overcoming of protein, vitamin, mineral and energy deficiency [13]. Nutritional support for patients is a complex measures aimed at ensuring relatively stable trophological homeostasis.

These methods include the enrichment of ready – made meals or products with powdered nutritional mixtures [10]. When prescribing nutritional support, it is necessary to determine the degree and severity of nutritional status disorders in cancer patients as an integral indicator reflecting the adequacy of providing the body with energy, macro-micronutrients, and also allowing to assess the risk of developing concomitant nutrition dependent diseases.

For an adequate assessment of multifactorial nutritional disorders, their early diagnosis and monitoring of treatment a multi-level methodological approach is used, based on the results of screening assessment of malnutrition; assessing the patient's actual nutrition determining body composition using both traditional anthropometric and modern research methods (bioimpedancemetry).

Assessment of the patient's metabolic status using the method of indirect calorimetry; determination of resting energy levels, energy expenditure during physical and nutritional exercise, calculating the rate of oxidation of macronutrients with determination of the energy and plastic needs of the body [11].



Studies of biochemical markers of nutritional and metabolic status. The administration of nutritional support brings tangible benefits, improving the patient's adaptive capabilities [14].

■ PURPOSE OF THE STUDY

Comparison of laboratory test results in patients with gastric cancer who received a protein mixture during surgery.

■ MATERIALS AND METHODS

The work is based on data on 95 patients with malignant neoplasms of the stomach undergoing planned treatment at the Azerbaijan National Center of Oncology in the period of 2020–2023.

The criteria for inclusion of patients in the study were:

- Malignant neoplasms of the stomach, surgical interventions involving gastrectomy.
- Subtotal proximal or distal gastrectomy.
- Patients were allocated in a blind randomized manner using the method into 2 group:
- The main group included 52 patients who, along with standard therapeutic nutrition were additionally prescribed enrichment of the diet, for which a dietary food product was used - a protein mixture.
- The comparison group consisted of 43 patients who received only standard medical nutrition.

There were 33 (63.4%) men and 19 (36.5%) women in the main group.

There were 25 (58.1%) men and 18 (41.8%) women in the comparison group.

Most patients were aged from 49 to 70 years.

Of the 52 patients in the main group 25 (48.0%) had ulcerated saucer-shaped cancer. In the comparison group of 43 patients it was observed in 20 (46.51%). Ulcerated infiltrative cancer in the main group was in 20 (38.6%) of the 52 patients, in the comparison group was in 18 (41.8%) of 43 patients.

In the main group stage 2 was diagnosed in 12 (23.07%) patients, stage 3 was diagnosed in 33 (63.46%), stage 4 was diagnosed in 7 (13.47%) patients In the comparison group, stage 2 was diagnosed in 10 (23.2%), stage 3 was diagnosed in 29 (67.44%), stage 4 in 4 (9.30%) patients. The main group and the comparison group were statistically identical in terms of the stage of prevalence of gastric cancer.

Predominant damage to the lower third of the stomach was noted; in the main group in 25 (48.0%) patients, in the comparison group in 22 (51.1%) patients (Table 1).

Table 1
Analysis of the localization of the gastric cancer process

Localization of gastric cancer	Group of patients			
	Main group		Comparison group	
	abs	%	abs	%
Upper third	16	30.7%	13	30.2%
Middle third	11	21.1%	8	18.6%
Lower third	25	48.0%	22	51.1%
Total patients	52	100.0%	43	100%

Most often intestinal and diffuse types of histological tumor variants prevailed in the gastric cancer patients; intestinal type in the main group was in 25 (48.0%) patients, in the comparison group was in 20 (46.5%) patients. The diffuse type of histological variant of the tumor in the main group was in 22 (43.3%) patients, in the comparison group was in 21 (48.8%) patients.

In the main group was performed: 1. Subtotal proximal gastrectomy in 11 (21.1%) patients; 2. Subtotal distal gastrectomy in 16 (30.76%) patients; 3. Total gastrectomy in 25 (48.07%) patients.

In the comparison group was performed:

1. Subtotal proximal gastrectomy in 9 (20.9%) patients;
2. Subtotal distal gastrectomy in 12 (27.9%) patients;
3. Total gastrectomy in 22 (51.16%) patients.

Radical surgical interventions were performed with lymph node dissection at a level not lower than D2. Upon admission of patients to the hospital therapeutic dietary nutrition was prescribed-gentle version of the diet. In the main group of patients, in order to increase the nutritional and biological value of an individual dish and diet, the diet was enriched by including protein component of dishes with the chemical composition per 100 ml of product; fat – 5.9 units; proteins – 6.0 units; carbohydrates (49% kcal) – 18.2 units. In the main group of patients, the energy value was higher than in the comparison group 226.2 kcal/day ($p<0.001$).

Protein consumption in the main group was higher than in the comparison group by 15.4 g/day ($p<0.001$). Fat consumption in the main group was higher than comparison group by 10.6 g/day ($p<0.001$).

Carbohydrate consumption between patients in the main group and comparison group, in the postoperative period was statistically the same, the data are presented in table 3.

Table 2
Assessment of the actual nutrition of patients before surgery

Index	Group of patients	
	Main (n=52)	Comparison (n=43)
Energy value, kcal/day	2480.1±10.2	2253.8±10.4
Protein intake, g/day	100.8±0.7	82.5±0.6
Fat consumption, g/day	87.4±0.6	75.8±0.4
Carbohydrate consumption, g/day	329.5±3.9	300.7±3.7

Table 3
Assessment of the actual nutrition of patients postoperative period

Index	Group of patients	
	Main (n=52)	Comparison (n=43)
Energy value, kcal/day	2450.3±9.4	2285.2±10.1
Protein intake, g/day	99.7±0.8	88.6±0.7
Fat consumption, g/day	87.1±0.6	78.6±0.4
Carbohydrate consumption g/day	325.1±4.1	320.3±4.5

Biochemical parameters of laboratory tests were assessed in the studied patients and also body composition indicators. The biochemical methods were carried out before surgery, on the 1st, 3rd, 5th day after surgery.

Biochemical studies necessary to assess the protein state (total protein, albumin, transferrin) were performed on a Sapphire-400 analyzer (Japan) using DiaSys reagent (Germany).

Studies of body composition indicators (content of fat mass, muscle mass, bone mass) of patients were carried out using the bioimpedansometry method. The study was carried out on an empty stomach or no earlier than 2 hours after a meal.

The results obtained were subjected to statistical processing. Statistical processing of the study results was carried out using the SPSS Statistic 17.0 program.

■ RESULTS

Upon admission of patients, the level of total protein, albumin, and transferrin in both study groups was the same (table 4). From the 1st day after surgery until discharge, total protein levels in the main Group were higher than in the comparison group. On the 1st day – by 3,3g/l ($p<0.001$), on the 3rd day by 4.2 g/l ($p<0.001$), on the 5th day by 5.2g/l ($p<0.001$), with discharge – by 6.3 g/l (0.001).

The albumin level in the main group was higher than in the comparison group, On the 1st day after surgery by 2.7g/l ($p<0.001$), on the 3rd day – by 3.7 g/l ($p<0.001$), on the 5th day by 4.6 g/l ($p<0.001$), at the discharge by 5.9 g/l ($p<0.001$). The level of transferrin in the main group become higher than in the comparison group, on the 3rd day after surgery by 0.4g/l ($p<0.001$) and remained higher until discharge. On the 5th day by 0.3 g/l ($p<0.005$), at discharge by 0.4g/l.

Body mass and fat mass indices in patients of the main group and the comparison group during the entire observation period were statistically the same (table) There was no difference in muscle and bone mass, total fluid between patients in the main group and the comparison group upon admission. At discharge in the main group of patients, indicators of muscle mass, bone mass were higher than in the comparison group, respectively significantly at 2.6 kg, 0.4 kg.

When examining patients 1 month after treatment, a difference was noted in the levels of total protein, albumin and transferrin. Total protein in the main group was 3.5 g/l higher than in the comparison group, albumin by 3.8 g/l, transferring – by 0.4 g/l (table 4).

1 month after treatment, the difference in total fluid and muscle mass remained unchanged. Muscle mass in the main group was 3 kg higher than in the comparison group (table 5).

Table 4
Dynamics of changes in protein metabolism in patients with gastric cancer

index	Group of patients							
	On admission		On the 1st day surgery		On the 5th day after surgery		Upon discharge	
	Main	Comparison	Main	Comparison	Main	Comparison	Main	Comparison
Total protein, g/l	78.7±0.7	77.8±0.6	66.8±0.8	61.7±0.7	67.8±0.8	61.6±0.7	74.7±0.7	66.7±0.5
Albumin g/l	44.3±0.4	43.3±0.3	35.5±0.5	30.3±0.6	38.7±0.5	30.9±0.7	41.5±0.3	35.2±0.2
Transferrin g/l	2.6±0.2	2.5±0.2	2.1±0.1	1.7±0.1	2.1±0.2	1.7±0.1	2.4±0.1	1.8±0.2

Table 5
Anthropometric and body composition indicators in patients with gastric cancer

Index	Group of patients			
	On admission		Upon discharge	
	Main group (n=52)	Comparison group (n=43)	Main group (n=52)	Comparison group (n=43)
Fat mass, kg	25.9±0.6	25.3±0.6	25.2±0.5	24.7±0.5
Muscle mass, kg	21.4±0.7	20.4±0.7	18.1±0.7	17.5±0.6
Bone mass, kg	25.7±0.5	24.5±0.2	24.3±0.7	22.3±0.1

■ CONCLUSION

The use of a protein composite mixture in medical nutrition for patients with gastric cancer during surgical treatment in the amount of subtotal proximal or distal resection stomach and gastrectomy increases the visceral protein, transferrin and albumin.

■ REFERENCES

1. Torre J., Chen Z-C., Hang L-F., et al. Global Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87–108.
2. Watanabe A., Maehara Y., Okuyama T. et al. Gastric carcinoma with pyloric stenosis. *Surgery.* 1998;48(3):1030–1036.
3. Johnson L.R., Barrett K.E., Ghishan F.K. *Physiology of the gastrointestinal tract, fifth edition.* Boston: Academic Press. 2012959-76.
4. Baracos V.E., Martin L., Korc M. et al. Cancer-associated cachexia. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018;4(1):17105.
5. Early oral feeding (sipping) after esophageal and stomach cancer surgery/ V.M.Khomyakov, A.D.Segienko, V.E.Khoronenko [et al.]/ Herzen Journal of Oncology-2021 -Vol. 10 No-2-P 68-74
6. Makeeva T.K., Galkin A.A. Nutritional status in patients with gastric cancer. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta.* 2008;1:105–17. (in Russian).
7. Yamagata Y., Yoshikawa T., Yura M. et al. Current status of the "Enhanced Recovery After Surgery" Program in gastric cancer surgery. *Ann Gastroenterol Surg.* 2019;3:231–8.
8. Shoar S., Naderan M., Mahmoodzadeh H. et al. Early oral feeding after surgery for upper Gastrointestinal malignancies : a prospective cohort study. *Oman Med J.* 2016;31:182–7.
9. Arends J., Bachmann P., Baracos V., Barthelemy N., Bertz H., Bozzetti F., et al. Espen guideline On nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017;36(1):11–48.
10. Gupta R., Gan T.J. Preoperative Nutrition and Prehabilitation. *Anesthesiol Clin.* 2016;34(1):143–153.
11. Boyarintsev V.V., Evseev M.A. Metabolism and Nutrition Support in Surgical Patients; Doctor's Manual. St Petersburg; Only press. 2017 (in Russ).
12. Nelson G., Altman A.D., Nick A., Meyer L.A., Ramirez P.T., Ahtari C., et al. Guidelines for pre- and intraoperative care in gynecologic/oncology surgery; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations. Part 1. 2016;140(2):313–332.
13. Yoon S.L., Kim J.A., Kelly D.L. et al. Predicting unintentional weight loss in patients with Gastrointestinal cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10(3):526–535.
14. Sobotka L., Allison S.P., Forbes A. et al. *Basics in clinical nutrition. Fourth Edition.* 2018; 751 p.



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.3.025>



Шовкет Рустам-Зал гызы Алиева
Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджан

Особенности эпидемиологии и хирургического лечения трижды негативного рака молочной железы в Азербайджане

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 03.06.2024
Принята: 22.08.2024
Контакты: olganasirova@list.ru

Резюме

Цель. Изучение особенностей распространения трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) в Азербайджанской Республике, определение эффективности хирургических методов лечения заболевания.

Материалы и методы. В исследование были включены 769 пациентов в возрасте от 21 года до 87 лет с диагнозом ТНРМЖ, проходивших обследование и лечение в Национальном центре онкологии (НЦО) Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики в течение 2015–2019 гг. Молекулярные подтипы опухолей у пациентов определяли на основании иммуногистохимического исследования опухолевой ткани, полученной методом tru-cut биопсии.

Результаты. По данным эпидемиологических исследований, в Азербайджанской Республике показатель экстенсивности заболевания ТНРМЖ составил 9,4%, показатель интенсивности – $3,7^0/_{0000}$, а показатель травматичности – $22,3^0/_{0000}$. Показатель летальности по республике составил 12,0%, а общий коэффициент смертности – $1,5^0/_{0000}$. Статистический анализ показал, что у 63 (12,0%) пациентов, перенесших органосохраняющие операции, зафиксирован рецидив, а у 51 (9,7%) – летальный исход. В зависимости от вида операции статистически значимой разницы между частотой рецидивов и летальностью у оперированных пациентов не выявлено ($p=0,169$). Так, у 38 (16,5%) пациентов с ТНРМЖ, перенесших мастэктомию, наблюдался рецидив, а у 28 (12,1%) – летальный исход.

Заключение. В Азербайджанской Республике экстенсивность ТНРМЖ составляет 9,4%, а летальность – 12,0%. У пациентов с ТНРМЖ тип операции (органосохраняющая операция и мастэктомия) не влияет на процент отдаленного рецидива заболевания и летальности.

Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы, эпидемиология, органосохраняющие операции, мастэктомия, рецидив

Aliyeva Shovkat Rustam-zal
National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

Features of Epidemiology and Surgical Treatment of Triple Negative Breast Cancer in Azerbaijan

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 03.06.2024

Accepted: 22.08.2024

Contacts: olganasirova@list.ru

Abstract

Purpose. To study the characteristics of the prevalence of triple-negative breast cancer (TNBC) in the Republic of Azerbaijan, to determine the effectiveness of surgical methods in treatment of the disease.

Materials and methods. The study included 769 patients aged 21 to 87 years with a diagnosis of triple negative breast cancer who underwent examination and treatment at the National Center of Oncology (NCO) of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan during 2015–2019. The molecular subtypes of tumors in patients were determined based on immunohistochemical examination of tumor tissue obtained by tru-cut biopsy.

Results. Epidemiological studies in the Republic of Azerbaijan determined that the extensiveness of TNBC was 9.4%, the intensity was 3.7^{0}_{0000} , and the injury rate was 22.3^{0}_{0000} . The lethality rate in the Republic was 12.0%, and the total mortality rate was 1.5^{0}_{0000} . Statistical analysis showed that 63 (12.0%) patients who underwent organ-preserving surgery had recurrences, and 51 (9.7%) had a lethal outcome. Depending on the type of surgery, there was no statistically sign if incant difference between the recurrence rate and lethality in operated patients ($p=0.169$). Thus, 38 (16.5%) patients with TNBC who underwent mastectomy had a relapse, and 28 (12.1%) had a lethal outcome.

Conclusion. In the Republic of Azerbaijan, the extensiveness of TNBC is 9.4%, and the lethality rate is 12.0%. In patients with TNBC, the type of surgery (organ-preserving surgery and mastectomy) does not affect he percentage of long-term recurrency of the disease and mortality.

Keywords: triple-negative breast cancer, epidemiology, breast-conserving surgery, mastectomy, recurrence

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенной формой рака среди женщин. В мире в течение года наблюдается 2,3 миллиона случаев заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) и 685 тысяч случаев смерти. За последние 10 лет количество пациентов с РМЖ увеличилось на 21,6%, что связано, прежде всего, с выявлением заболевания на ранней стадии [1, 2]. Для снижения смертности от РМЖ представляются важными изучение его эпидемиологических особенностей



и разработка новых протоколов диагностики и лечения. Изучение иммуногистохимических и молекулярно-биологических аспектов РМЖ имеет большое научно-практическое значение для совершенствования протоколов лечения, в том числе хирургических методов лечения. Современная молекулярная классификация РМЖ дана на основании экспрессии стероидных рецепторов (рецепторов эстрогена-α и прогестерона) и рецепторов (HER2/neu или ERBB2) эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2) на поверхности опухолевых клеток. В 2013 г. эксперты Международной комиссии Санкт-Галлена на основе иммуногистохимической оценки этих рецепторов выделили 5 подтипов РМЖ: люминальный А (ER+ и/или PR+/-, HER2, Ki-67<14%), люминальный В/HER2- (ER+ и/или PR+/-, HER2-, Ki-67≥14%), люминальный В/HER2+ (ER+ или PR+/-, HER2+, любой Ki-67), HER2+ (HER2+, ER-, PR-, любой Ki-67) и трижды негативный подтип (TNBC) (ER-, PR-, HER2-, любой Ki-67) [3, 4].

Впервые в 2011 г. Лехман и соавторы выделили 6 подтипов ТНРМЖ: 1) базально-подобный-1; 2) базальноподобный-2; 3) иммуномодулирующий; 4) простой мезенхимальный; 5) стволовой клеточно-мезенхимальный; 6) андрогенно-люминальный. Однако в практической работе трижды негативный рак органа изучается только в 2 основных группах: базальноподобные и небазальноподобные. Из них базальноподобные опухоли составляют 70–75% от их общего числа [5–7].

На ТНРМЖ приходится 10–17% случаев РМЖ, выявляемых во всем мире, и встречается он преимущественно у молодых женщин [8, 9]. В отличие от других подвидов РМЖ, ТНРМЖ характеризуется высоким уровнем клеточной инвазивности, агрессивным клиническим течением и висцеральным метастазированием в органы (обычно в мозг, легкие и печень), со средней продолжительностью жизни 18 месяцев [5, 9, 10].

Поскольку в опухолях ТНРМЖ отсутствуют гормональные рецепторы, эти пациенты менее чувствительны к гормональной терапии, направленной на HER2. В настоящее время при лечении ТНРМЖ до или после операции широко используется неоадьювантная химиотерапия (КДМ). После операции при необходимости проводят КДМ или лучевую терапию. Химиотерапия антрациклинами/таксанами была стандартом лечения системной неоадьювантной и адьювантной терапии во всех вновь выявленных случаях. Цель неоадьювантной терапии – уменьшение опухоли до основного лечения, тогда как адьювантная терапия проводится после основного лечения. Выполнение КДМ перед операцией не только позволяет оценить эффективность препаратов, но и приводит к уменьшению размеров опухоли. Патологоанатомическое исследование опухоли, удаленной в результате хирургической операции, позволяет определить эффект лечения. Разрушение опухолевых клеток в удаленном производном считается «патоморфозом полного излечения» и снижает риск возникновения в будущем рецидивов и метастазов [5, 10, 11].

Операции, выполняемые при ТНРМЖ, можно объединить в 4 группы: радикальная мастэктомия; органосохраняющая хирургическая операция; простая мастэктомия; реконструктивная хирургия [12, 13]. Лампэктомия – удаление опухоли и небольшого количества окружающей ткани, мастэктомия – удаление всей груди (во многих случаях мышцы, лежащие под грудью, остаются неповрежденными). Кроме этого, иногда выполняется диссекция подмышечных лимфатических узлов (удаление лимфатических узлов проводится одновременно с процедурой лечения первичной опухоли). Принятие решения врачом при выборе и назначении подходящей схемы лечения обычно основывается на клинических и патологических параметрах, таких

как возраст пациента, стадия (TNM; размер и локализация опухоли, состояние лимфатических узлов, метастазы), степень опухоли и гистология опухоли. Объем выполняемых операций может варьировать от малообъемных, таких как лампэктомия и секторальная резекция, до расширенной радикальной мастэктомии [5, 10].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей распространения ТНРМЖ в Азербайджанской Республике, определение эффективности хирургических методов лечения заболевания.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 769 пациентов в возрасте от 21 года до 87 лет с диагнозом ТНРМЖ, проходивших обследование и лечение в Национальном центре онкологии (НЦО) Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики в период с 2015 по 2019 г. Молекулярные подтипы опухолей у пациентов определяли на основании иммуногистологического исследования опухолевой ткани, полученной методом tru-cut биопсии. Клетки, уровень ER и PR которых составляет $\geq 1\%$, на поверхности опухоли признаны ER+ и PR+ опухолями. Если результаты иммуногистохимического анализа на HER2 вызвали сомнения (HER2++), применяли метод амплификации гена HER2 с помощью метода флуоресцентной гибридизации in situ (FISH).

Расчет статистических показателей проводился согласно рекомендациям ВОЗ по методике определения эпидемиологических показателей и нормам медицинской статистики. Анализировались количественные показатели заболеваемости ТНРМЖ – экстенсивность (%), интенсивность ($^0/_{0000}$), стандартизованные ($^0/_{0000}$), коэффициент общей смертности и коэффициент летальности (%), травматичность ($^0/_{0000}$) и показатели агрессивности.

Категориальные переменные описывались с использованием абсолютного числа и процента, а связь между ними оценивалась с помощью теста хи-квадрат. Все статистические оценки были двусторонними и считались значимыми, если значение $p < 0,05$. Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS ver. (26.0) при помощи Microsoft Excel 2017.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным эпидемиологических исследований в Азербайджанской Республике, показатель экстенсивности заболевания ТНРМЖ составил 9,4%, показатель интенсивности – $3,7^0/_{0000}$, а показатель травматичности – $22,3^0/_{0000}$. Показатель летальности по республике составил 12,0%, а общий коэффициент смертности – $1,5^0/_{0000}$. Индекс агрессивности (достоверность) по республике составил 0,4 (рис. 1, 2).

Среди регионов самые высокие показатели экстенсивности (7,4%), интенсивности ($11,7^0/_{0000}$), травматичности ($92,8^0/_{0000}$) и коэффициент смертности ($4,5^0/_{0000}$) зафиксированы в городе Баку. Самый низкий показатель экстенсивности выявлен в регионе Губа-Хачмаз (1,3%), показатель интенсивности – в Нагорно-Ширванском ($1,9^0/_{0000}$), показатель травматичности – в Ленкоране ($4,1^0/_{0000}$), коэффициент смертности – в Губа-Хачмазском экономическом районе ($1,1^0/_{0000}$).

Самый высокий показатель коэффициента смертности зафиксирован в Шеки-Загатайском и Нагорно-Ширванском экономических районах (35,7 и 33,3% соответственно), а самый низкий – в Абшеронском и Аранском экономических районах (10,0 и 10,3%

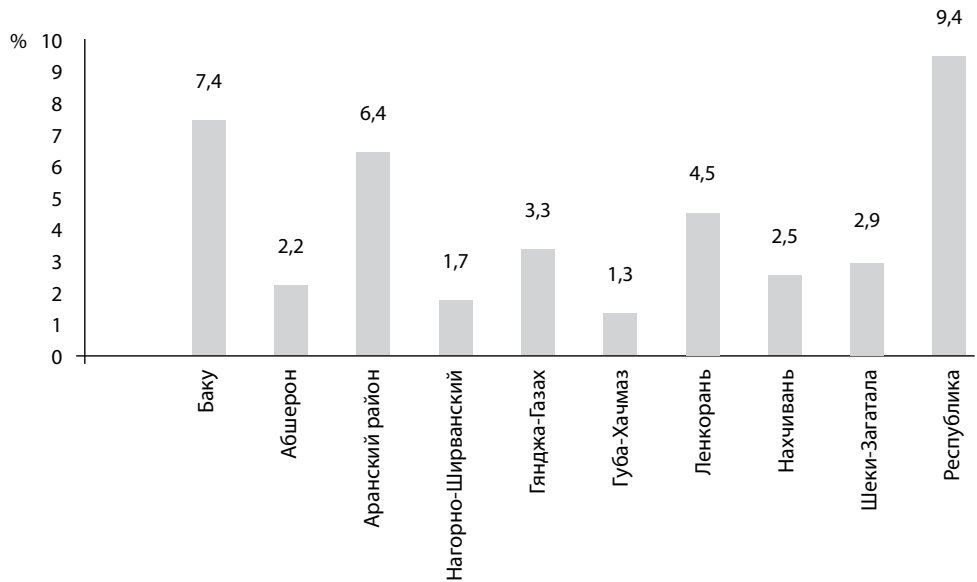


Рис. 1. Показатель экстенсивности заболевания ТНРМЖ в отдельных регионах Азербайджанской Республики (%)

Fig. 1. Indicator of the extent of TNBC disease in certain regions of the Republic of Azerbaijan (%)

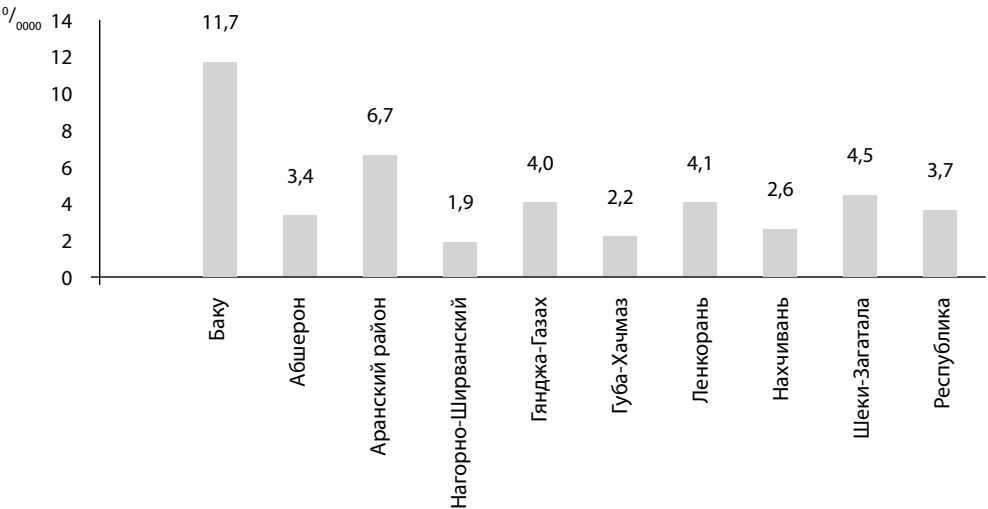


Рис. 2. Показатель интенсивности заболевания ТНРМЖ в отдельных регионах Азербайджанской Республики (‰/0000)

Fig. 2. Indicator of the intensity of TNBC disease in certain regions of the Republic of Azerbaijan (‰/0000)

соответственно). Самый высокий коэффициент агрессивности зафиксирован в Нагорно-Ширванском экономическом районе (1,5%).

Стандартизованный показатель заболеваемости ТНРМЖ по всей республике, независимо от возраста, составил $3,7^{0/}_{0000}$. В нашей стране у женщин в возрасте до 18 лет ТНРМЖ не зарегистрирован, заболеваемость этой патологией в основном определяется начиная с возрастной группы 30–39 лет. Самый высокий уровень заболеваемости ТНРМЖ по республике наблюдался в возрастной группе 50–59 лет, стандартизированный показатель для этой возрастной группы составил $1,3^{0/}_{0000}$. Наименьшее количество случаев заболеваемости зафиксировано в возрастных группах 17–29 и 30–39 лет, что составило 1,6 и 5,5% соответственно.

В исследовании отдаленные метастазы в различные органы (кости, легкие, печень, мозг) зарегистрированы у 38 (5,0%) из 769 пациентов с ТНРМЖ. У 345 (44,9%) пациентов были классифицированы местнораспространенные опухоли T1, у 409 (53,1%) – T2, у 15 (2,0%) – T3–T4. Пациенты были разделены на хирургические и нехирургические группы на основе базы данных Surveillance, Epidemiology, and End Results с 2010 по 2018 г. [9]. Из 769 пациентов 14 (1,8%) не оперировались: 8 из них были пациентами в стадии T4, еще у 6 были метастазы в головной мозг.

Из 755 пациентов у 524 (69,4%) были выполнены органосохраняющие операции, а у 231 (30,6%) – мастэктомия. Радикальная мастэктомия выполнена у 73 (31,6%) пациентов, простая мастэктомия – у 158 (68,4%) пациентов. Из 524 пациентов, перенесших органосохраняющую операцию, 303 (57,8%) подверглись дополнительной онкопластической операции. У 86 (37,3%) пациентов с мастэктомией были выполнены реконструктивные операции.

320 (41,6%) пациентам с ТНРМЖ была проведена предоперационная химиотерапия.

Несмотря на комплексные методы лечения, среди пациентов с ТНРМЖ были зафиксированы рецидивы, метастазы и летальные исходы. В соответствии с целью исследования для определения того, какой из хирургических методов лечения, примененных у пациентов с ТНРМЖ, имеет меньшее количество осложнений и отрицательный прогноз, был проведен сравнительно-статистический анализ частоты рецидивов и летальности среди пациентов.

Статистический анализ показал, что у 63 (12,0%) пациентов, перенесших органосохраняющие операции, зафиксирован рецидив, а у 51 (9,7%) – летальный исход. В зависимости от вида операции статистически значимой разницы между частотой рецидивов и летальностью у оперированных пациентов не выявлено ($p=0,169$). Так, у 38 (16,5%) пациентов с ТНРМЖ, перенесших мастэктомию, наблюдался рецидив, а у 28 (12,1%) – летальный исход.

7 пациентам (46,7%) из 15, находящихся в стадии T3–T4, была выполнена мастэктомия с последующей реконструкцией. Следует отметить, что рецидив зарегистрирован только у 3 пациентов с РМЖ с местно-распространенными опухолями T3–T4. Среди этих пациентов уровень смертности (2 пациента – 28,5%) был значительно ниже ($p=0,048$) по сравнению с теми, у кого не было хирургического вмешательства (6 пациентов – 75,5%).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно проведенным исследованиям, РМЖ в последние 5 лет стабильно занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения



Азербайджанской Республики (31,4–32,8%). Так, количество случаев РМЖ в последние 10 лет увеличилось на 65,0%. У 12–20% пациентов выявлен ТНРМЖ [13]. По данным проведенного исследования, показатель экстенсивности заболеваемости ТНРМЖ в Азербайджанской Республике составил 9,4%, показатель интенсивности – $3,7 \text{ }^0/_{0000}$, показатель летальности – 12,0%. По количеству смертей среди женщин РМЖ занимает второе место в мире. Самая высокая заболеваемость зафиксирована в США и Западной Европе [14]. По прогнозам, распространенность РМЖ будет расти. Общее число пациентов в мире может увеличиться с 2,26 млн в 2020 г. до 3,19 млн человек к 2040 г., т. е. в 1,4 раза. К 2040 г. ожидается также заметный рост смертности – в 1,5 раза (до 1,04 млн с 685 тыс. в 2020 г.). В 2020 г. в России РМЖ был зарегистрирован среди женщин в 64 951 случае (21,7% среди всех видов рака). По стандартизованному и «грубому» показателям заболеваемости всего населения (27,04 и 44,7 случая на 100 тыс.) РМЖ в России среди женщин лидирует (47,39 случая на 100 тыс., что сопоставимо с мировыми значениями – 47,8 случая). При этом «грубый» показатель у женщин существенно выше: если в мире он составляет 58,5 случая на 100 тыс. человек, то в России – 82,77 случая [15]. ТНРМЖ составлял 12% случаев рака молочной железы, диагностированных в Соединенных Штатах с 2012 по 2016 г., при этом 5-летняя выживаемость на 8–16% ниже, чем при раке, положительном по гормональным рецепторам [16, 17]. Как видно, наши результаты совпадают с данными мировой статистики [17–19].

Мы проанализировали эффективность различных хирургических методов, применяемых при ТНРМЖ. Органосохраняющая операция с последующей лучевой терапией считается золотым стандартом местного лечения инвазивного рака молочной железы. Кроме того, органосохраняющая операция приводит к снижению уровня инвалидности, особенно у пожилых женщин. Mburu W. и его сотрудники (2022) в своей работе, проведенной среди 4333 женщин, пришли к выводу, что женщины с ТНРМЖ, которым проведены органосохраняющие операции в сочетании с лучевой терапией, имели лучший прогноз, чем те, кто лечился мастэктомией или мастэктомией в сочетании с лучевой терапией [20]. Исследование, проведенное А. Барановой и ее сотрудниками (2022), показало, что хирургическое лечение является неотъемлемой частью комплексной терапии [10]. Хирургическое вмешательство продлевает медиану выживаемости и улучшает выживаемость пациентов с ТНРМЖ на стадии Т3 или Т4 [8]. В настоящее время внимание исследователей сосредоточено не только на радикальности операции, обеспечивающей длительную выживаемость, но и на достижении хорошего косметического результата, определяющего качество жизни пациентов [10]. Di Leone A. и его сотрудники (2023) провели наблюдение в течение 9 лет (медиана периода наблюдения 49,7; 22,2–74,3) в группе с 289 пациентами с ТНРМЖ, перенесшими органосохраняющую операцию (247/289; 85,5%) и мастэктомию (42/289; 14,5%). Они не нашли никаких существенных различий в зависимости от типа хирургического лечения с точки зрения безрецидивной и общей выживаемости. Полученные нами данные также указывают на одинаковую эффективность при лечении ТНРМЖ с точки зрения рецидива и общей выживаемости при использовании предварительной органосохраняющей хирургии по сравнению с радикальной хирургией [21]. Saifi O. и его сотрудники (2022) проанализировали данные 12 761 пациента с ТНРМЖ (Т1–2N0M0) после операции. Из них 7237 была выполнена лампэктомия с лучевой терапией, а 5524 – только мастэктомия. 5-летняя

выживаемость была значительно выше у пациентов с лампэктомией и лучевой терапией (89%) по сравнению с только мастэктомией (84,5%) ($p < 0,001$). При анализе подгрупп пациенты моложе 40 лет имели схожие результаты выживаемости между мастэктомией и лампэктомией с лучевой терапией. Однако у пациенток старше 60 лет наблюдались лучшие результаты выживаемости при лампэктомии и лучевой терапии [22]. Fancellu A. и его сотрудники (2022) в своей работе доказали, что среди женщин, которым была проведена органосохраняющая операция, коэффициент риска смертности был значительно меньше по сравнению с мастэктомией [23].

В нашем исследовании число пациентов, перенесших органосохраняющую операцию, было намного больше, чем число пациентов с мастэктомией (69,4 против 30,6%). Это объясняется широким использованием методов онкопластической хирургии, включая процедуры уровня I и уровня II, даже когда объемы иссечения рака были больше, а размер груди позволял провести масштабную онкопластическую операцию по изменению формы [21].

Однако на сегодняшний день нет конкретных исследований, в которых сравнивались бы результаты между органосохраняющей операцией и мастэктомией в соответствии с подтипом ТНРМЖ. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальной стратегии лечения для конкретных подгрупп пациентов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Азербайджанской Республике экстенсивность ТНРМЖ составляет 9,4%, а летальность – 12,0%. У пациентов с ТНРМЖ тип операции (органосохраняющая операция и мастэктомия) не влияет на процент отдаленного рецидива заболевания и летальности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA. Cancer J. Clin.* 2021;71:209–249. doi: 10.3322/caac.21660
2. Recommendations of the Association of Oncologists of Russia (AOR), approved by the Ministry of Health of Russia. *Breast cancer*. 2022. (in Russian)
3. Cho N. Imaging features of breast cancer molecular subtypes: state of the art. *J Pathol Transl Med.* 2021;55(1):16–25. doi: 10.4132/jptm.2020.09.03
4. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., Gelber R.D., Piccart-Gebhart M., Thürlimann B., Senn H.J. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013; 24(9): 2206–2223. doi: 10.1093/annonc/mdt303
5. Obidiro O., Battogtokh G., Akala E.O. Triple Negative Breast Cancer Treatment Options and Limitations: Future Outlook. *Pharmaceutics*. 2023 Jun 23;15(7):1796. doi: 10.3390/pharmaceutics15071796
6. Di Leone A., Fragomeni S.M., Scardina L., Ionta L., Mulè A., Magno S., Terribile D., Masetti R., Franceschini G. Androgen receptor expression and outcome of neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021;25:1910–1915. doi: 10.26355/eurrev_202102_25087
7. Abramson V.G., Lehmann B.D., Ballinger T.J., Pietenpol J.A. Subtyping of triple-negative breast cancer: Implications for therapy. *Cancer*. 2015;121(1):8–16. doi: 10.1002/cncr.28914
8. Hu J., Dai C., Zhang Y., Chen W., Sun L., Zhang X., Duan M., Fu H., Long T., Kang W., Yin C., Liu X., Yu J. Effect of surgical treatment on patients with stage T3 or T4 triple-negative breast cancer: a SEER-based retrospective observational study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 May 26;14:1184173. doi: 10.3389/fendo.2023.1184173
9. De Santis C., Bray F., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Anderson B.O., Jemal A. International variation in female breast cancer incidence and mortality rates. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2015;24:1495–1506. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0535
10. Baranova A., Krasnoselskiy M., Starikov V., Kartashov S., Zhulkevych I., Vlasenko V., Oleshko K., Bilodid O., Sadchikova M., Vinnyk Y. Triple-negative breast cancer: current treatment strategies and factors of negative prognosis. *J Med Life*. 2022 Feb;15(2):153–161. doi: 10.25122/jml-2021-0108
11. Triple negative breast cancer. All-Russian Association cancer patients. Available at: <https://www.russcpa.ru/patsientam/o-rake/troynoy-negativnyy-rak-molochnoy-zhelezy>.
12. Mortada V.V., Krivorot'ko P.V., Semiglazov V.F. et al. Breast can-cer. De-escalating breast cancer surgery. *Problems of Oncology*. 2022;68(3):273–285. doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-3-273-285. (in Russian)
13. Aliyev J.A., Mardanli F.A., Aliyeva Sh.R., Aliyeva F.K., Mansurov E.B. Morbidity and mortality from breast cancer in the Republic of Azerbaijan for the period 2000–2016. *Medical news*. 2018;2(281):66–68. (in Russian)



14. WHO. Breast cancer: prevention and control. 2018. (in Russian)
15. Breast cancer in numbers: epidemiology, charts, videos. June 1, 2022. Available at: <https://protiv-raka.ru/analytics/epidemiologiya-rmzh-v-interaktivnyh-diagrammah>. (in Russian)
16. Howard F.M., Olopade O.I. Epidemiology of Triple-Negative Breast Cancer: A Review. *Cancer J.* 2021 Jan-Feb 01;27(1):8–16. doi: 10.1097/PPO.0000000000000500
17. Karim A.M., Eun Kwon J., Ali T., Jang J., Ullah I., Lee Y.G., Park D.W., Park J., Jeang J.W., Kang S.C. Triple-negative breast cancer: epidemiology, molecular mechanisms, and modern vaccine-based treatment strategies. *Biochem Pharmacol.* 2023 Jun;212:115545. doi: 10.1016/j.bcp.2023.115545
18. Almansour N.M. Triple-Negative Breast Cancer: A Brief Review About Epidemiology, Risk Factors, Signaling Pathways, Treatment and Role of Artificial Intelligence. *Front Mol Biosci.* 2022 Jan 25;9:836417. PMID: 35145999/ PMCID: PMC8824427. doi: 10.3389/fmolb.2022.836417
19. Adrada B.E., Moseley T.W., Kapoor M.M., Scoggins M.E., Patel M.M., Perez F., Nia E.S., Khazai L., Arribas E., Rauch G.M., Guirguis M.S. Triple-Negative Breast Cancer: Histopathologic Features, Genomics, and Treatment. *Radiographics.* 2023 Oct;43(10):e230034. doi: 10.1148/rg.230034
20. Mburu W., Kulasingam S., Hodges J.S., Virnig B.A. Breast-conserving surgery versus mastectomy for older women with triple-negative breast cancer: population-based study. *J Comp Eff Res.* 2022 Sep;11(13):953–967. doi: 10.2217/ce-2021-0273
21. Di Leone A., Franco A., Zotta F., Scardina L., Sicignano M., Di Guglielmo E., Castagnetta V., Magno S., Terribile D., Sanchez A.M., Franceschini G., Masetti R. Local Treatment of Triple-Negative Breast Cancer: Is Mastectomy Superior to Breast-Conserving Surgery? *J Pers Med.* 2023 May 21;13(5):865. doi: 10.3390/jpm13050865
22. Saifi O., Chahrour M.A., Li Z., Hoballah J., Panoff J., Vallow L.A., Zeidan Y.H. Is breast conservation superior to mastectomy in early stage triple negative breast cancer? *Breast.* 2022 Apr;62:144–151. doi: 10.1016/j.breast.2022.02.006
23. Fancellu A., Houssami N., Sanna V., Porcu A., Ninniri C., Marinovich M.L. Outcomes after breast-conserving surgery or mastectomy in patients with triple-negative breast cancer: meta-analysis. *Br J Surg.* 2021 Jul 23;108(7):760–768. doi: 10.1093/bjs/znab145



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

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Минск, Беларусь

³ Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук
Беларуси, Минск, Беларусь

Прогнозирование развития ДВС-синдрома в ранних периодах ожоговой болезни

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Скакун П.В. – концепция и дизайн исследования, сбор данных, расчеты показателей и выявление тенденций, написание обзора литературы; Жилинский Е.В. – концепция исследования, редактирование статьи; Алексеев С.А. – концепция исследования, редактирование статьи; Красько О.В. – статистический анализ данных.

Подана: 26.06.2024

Принята: 30.08.2024

Контакты: skakun.p.v@ya.ru

Резюме

Введение. Патофизиологические изменения в организме, запускаемые при тяжелой термической травме, приводят к развитию ДВС-синдрома, который вносит существенный вклад в развитие синдрома полиорганной недостаточности, возникающего у 30–50% тяжелообожженных. Развитие ДВС-синдрома в ранних периодах ожоговой болезни (ожоговый шок и острая ожоговая токсемия) приобретает особую значимость в условиях планирования объема оперативного вмешательства. Ввиду динамичности развивающихся процессов лечение пациентов с ожоговой болезнью требует персонализированного подхода, учитывающего стадию термической травмы, состояние пациента и причины травмы.

Цель. Разработать метод прогнозирования ДВС-синдрома в ранних периодах ожоговой болезни.

Материалы и методы. В когортном ретроспективном исследовании проанализированы истории болезни 432 пациентов с ожоговой болезнью, находящихся на стационарном лечении в Республиканском ожоговом центре на базе УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» в 2019–2024 гг.

Результаты. На основании логистической регрессии осуществлено построение модели прогнозирования ДВС-синдрома на ранних стадиях ожоговой болезни. Предложенная нами модель включает простые в определении параметры (характеристики травмы, физикальные данные и лабораторный маркер – Д-димер), обладает высокой дискриминационной способностью (модель отличного качества).

Заключение. Разработанная модель прогнозирования ДВС-синдрома в ранних периодах ожоговой болезни учитывает мультипликативный эффект характеристик травмы, возраста, физикальных данных и лабораторного показателя деградации фибрина, обладает высокой дискриминационной способностью и является прогностической моделью отличного качества. Использование данной модели позволит уже на этапе поступления выделять пациентов с высоким риском развития ДВС-синдрома в раннем периоде после травмы, что даст возможность своевременно и эффективно



осуществлять его профилактику, терапию самого ДВС-синдрома и корректировать другие (в том числе хирургический) аспекты лечения пациента.

Ключевые слова: прогнозирование, ДВС-синдром, коагулопатия, ожоговая болезнь, тяжелая ожоговая травма

Pavel V. Skakun^{1,2}✉, Eugene V. Zhyllinski¹, Sergey A. Alekseev¹, Olga V. Krasko³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² City Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Minsk, Belarus

³ United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Predicting Development of Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) in Early Stages of Burn Disease

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Pavel V. Skakun – concept and design of the study, data collection, calculations of indicators and identification of trends, writing a literature review; Eugene V. Zhyllinski – concept of the study, editing the article; Sergey A. Alekseev – concept of the study, editing the article; Olga V. Krasko – statistical analysis.

Submitted: 26.06.2024

Accepted: 30.08.2024

Contacts: skakun.p.v@ya.ru

Abstract

Introduction. Pathophysiological changes in body triggered by severe thermal injury lead to development of DIC, which makes a significant contribution to development of multiple organ failure syndrome, which occurs in 30–50% of severely burned patients. Development of DIC in early periods of burn disease is of particular importance in terms of planning volume of surgical intervention. Due to dynamic nature of developing processes, treatment of patients with burn disease requires a personalized approach that takes into account the stage of thermal injury, the patient's condition and the causes of injury.

Purpose. Prediction of DIC in early periods of burn disease.

Materials and methods. In a cohort retrospective study, medical histories of 432 patients with burn disease who were hospitalized at the Republican Burn Center based on the UZ "City Clinical Hospital of Emergency Medicine" in 2019–2024 were analyzed.

Results. Based on logistic regression, a model for predicting DIC in early stages of burn disease was built. Our proposed model includes easy-to-determine parameters (injury characteristics, physical data and laboratory marker - D-dimer), has a high discriminatory ability (excellent quality model),

Conclusion. Developed model for predicting DIC in early periods of burn disease takes into account multiplicative effect of injury characteristics, age, physical data and laboratory indicator of fibrin degradation, has a high discriminatory ability and is a prognostic model of excellent quality. Use of this model will allow, already at admission stage, to identify patients with a high risk of developing DIC in early period after injury, which will make it possible to timely and effectively carry out its prevention, therapy of DIC itself and adjust other (including surgical) aspects of patient's treatment.

Keywords: prediction, DIC, coagulopathy, burn disease, severe burn injury

■ ВВЕДЕНИЕ

Патофизиологические изменения в организме, запускаемые при тяжелой термической травме, приводят к развитию ожоговой болезни, которая сопровождается нарушением функции различных органов и систем, иммунной и воспалительной реакцией, метаболическими изменениями и распределительным шоком. Данные изменения приводят к полиорганной недостаточности и смерти [1–3]. Число умерших пациентов на разных стадиях ожоговой болезни продолжает оставаться стабильно высоким, занимая одно из первых мест среди всех пациентов хирургического профиля [4].

Компенсаторно-приспособительные процессы, развивающиеся в ответ на тяжелую ожоговую травму, зачастую приобретают патологический характер и создают условия для развития угрожающих жизни осложнений. Одним из таких осложнений является ДВС-синдром, который вносит существенный вклад в развитие синдрома полиорганной недостаточности, возникающего у 30–50% тяжелообожженных [4, 5].

Ввиду динамичности развивающихся процессов лечение пациентов с ожоговой болезнью требует персонализированного подхода, учитывающего индивидуальные особенности пациента и термической травмы. Персонализация и междисциплинарное сотрудничество являются ключом к успешному ведению ожоговых пациентов.

Одним из вариантов персонализированного подхода является разработка и внедрение прогностических моделей. Медицинские прогностические (предиктивные) модели относят к одной из двух основных категорий: диагностические медицинские модели для оценки состояния здоровья человека в текущий момент времени, например, риска заболевания, и прогностические медицинские модели, которые помогают рассчитать вероятность развития того или иного исхода в течение определенного периода времени [6]. Надежная прогностическая информация, предоставляемая моделью, может стать определяющим фактором для изменения тактики лечения пациента.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать метод прогнозирования ДВС-синдрома в ранних периодах ожоговой болезни.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование и лечение пациентов с ожоговой болезнью проводилось в соответствии с клиническим протоколом диагностики, лечения и медицинской реабилитации пациентов с термическими поражениями и их последствиями, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 07.08.2009 № 781 (с учетом дополнения, внесенного приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27.01.2011 № 69), и клиническим протоколом лечения глубоких ожогов кожи методом трансплантации аутологичной (собственной, аутокожи) или донорской консервированной кадаверной кожи (аллокожи), утвержденным приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24.03.2011 № 293.

Критерии включения пациентов в исследование представлены в табл. 1.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г., информированное

Таблица 1
Критерии включения/невключения и исключения пациентов из исследования
Table 1
Inclusion and patients exclusion criteria for the study

Критерии включения	
Возраст	Старше 18 лет
Тяжесть ожоговой травмы	Индекс тяжести поражения (ИТП) более 30 единиц тяжести поражения
Время от травмы до госпитализации	Не более 24 часов
Сопутствующая патология	Отсутствие у субъекта исследования на момент выполнения исследования коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, врожденных заболеваний системы гемостаза, злокачественных новообразований
Критерии невключения	
Возраст	Менее 18 лет
Тяжесть ожоговой травмы	ИТП менее 30 единиц тяжести поражения
Сочетанная травма	Ожоги, осложненные тяжелой травмой (тяжелая ЧМТ, травмы грудной клетки, брюшной полости, таза или длинных трубчатых костей)
Сопутствующая патология и прием антикоагулянтов	Предрасполагающая склонность к кровотечениям или применение антикоагулянтов до получения ожоговой травмы, наличие в анамнезе заболеваний крови (например, гемофилия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и болезнь фон Виллебранда) и злокачественных новообразований, диагностированная коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 в период исследования
Лечение до госпитализации в РОЦ	Лечение концентрированными добавками факторов свертывания крови (например, криопреципитатом и концентрированными тромбоцитами) перед госпитализацией
Критерии исключения	
Летальный исход в раннем периоде	Смерть субъекта исследования в период ожогового шока (1–3-е сутки с момента травмы)

согласие субъекта исследования (представителя) на участие в исследовании будет содержать сведения согласно закону «О защите прав и достоинств человека в биомедицинских исследованиях в государствах – участниках СНГ» (принят Межпарламентской Ассамблеей СНГ 18.11.2005 № 26-10).

Данное исследование рассмотрено и одобрено независимым этическим комитетом учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи».

Дизайн исследования

Исследование являлось когортным ретроспективным. В ходе исследования проанализированы истории болезни 432 пациентов с ожоговой болезнью, находящихся на стационарном лечении в Республиканском ожоговом центре на базе УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» в 2019–2024 гг. После применения критериев включения/невключения (табл. 1) и исключения пациентов с отсутствием исследуемых показателей в когортное исследование вошло 175 пациентов с ожоговой болезнью.

Все пациенты (n=175) случайным образом были разделены на 2 группы: обучающая выборка (n=88) и тестовая выборка (n=87). Для диагностики ДВС-синдрома у пациентов с ожоговой болезнью использовали шкалу, предложенную Японской ассоциацией неотложной медицины (JAAM-DIC) [7]. Диагностику ДВС-синдрома

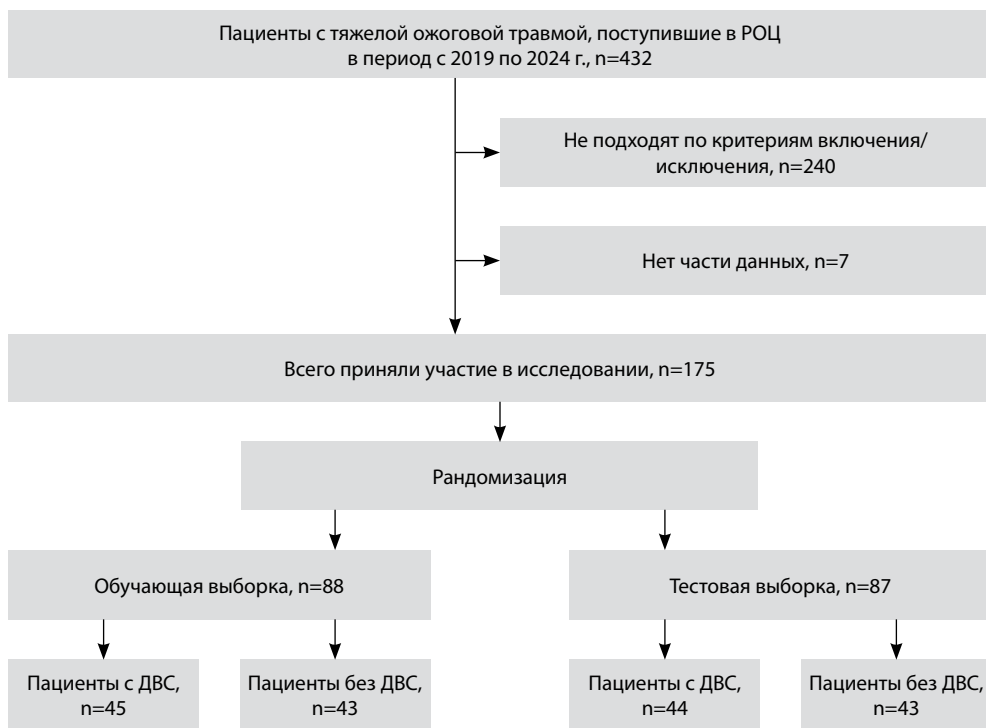


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

осуществляли с 3-х по 9-е сутки с момента поступления пациента в стационар. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Статистический анализ

Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me (Q25; Q75). Сравнение количественных показателей проводилось с помощью критерия Манна – Уитни. Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. При исследовании таблиц сопряженности использовался критерий хи-квадрат, в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат, использовался точный критерий Фишера.

Согласно дизайну исследования определение возможных предикторов развития ДВС-синдрома в ранних периодах ожоговой болезни определяли на обучающей выборке путем однофакторного анализа. Учитывая небольшой объем обучающей выборки и большое число показателей – кандидатов в предикторы, в предварительную модель включены только те показатели, которые в однофакторном анализе показали статистическую значимость на уровне $p < 0,005$, а также конфаундеры возраст и пол. Построение модели прогнозирования осуществляли на основании логистической регрессии. Внешняя валидация полученной модели осуществлена на тестовой выборке. Рассматривались параметры производительности модели: ранговая

корреляция Соммерса Dху, площадь под кривой AUC, индекс Нагелькерке – Кокс – Снелл-Маддала-Маги R², индекс дискриминации D, индекс ненадежности U, индекс качества модели Q=D–U, оценка Брайера, скорректированное на тестовую выборку пересечение и уклон модели, ошибки прогноза (максимальная Emax, 90 перцентиль E90, средняя Eavg) и тест Шпигельхальтера [8]. Также результаты представлены графически ROC-кривой и калибровочным графиком на тестовой выборке.

При проверке статистических гипотез вероятность ошибки первого рода α была принята равной 0,05.

Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.3.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты (n=175) случайным образом были разделены на 2 группы: обучающая выборка (n=88) и тестовая выборка (n=87). Различий по социально-эпидемиологическим показателям (возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ)) и характеристикам

Таблица 2
Социально-эпидемиологические показатели и характеристики травмы пациентов обучающей и тестовой выборок
Table 2
Socio-epidemiological indicators and characteristics of injuries in patients of training and testing cohorts

Признак	Обучающая выборка, n=88	Тестовая выборка, n=87	p
Социально-эпидемиологические показатели			
Возраст, лет	54 (39, 64)	53 (39, 62)	0,586
Пол (мужчины/женщины), n (%)	57/31 (64,8/35,2)	60/27 (69,0/31,0)	0,668
ИМТ, кг/м ²	25,9 (22,7, 29,6)	25,8 (22,6, 30,0)	0,580
Характеристики травмы			
Общая площадь ожоговых ран, % п. т.	35 (31, 48)	36 (32, 54)	0,241
Площадь глубоких ожоговых ран, % п. т.	15,5 (9,5, 25)	18 (11, 33)	0,351
ТИТ, n (%): Отсутствовала I степени II степени III степени	22 (25,0) 31 (35,2) 7 (8,0) 28 (31,8)	16 (18,4) 30 (34,5) 11 (12,6) 30 (34,5)	0,590
ОВДП, n (%)	63 (71,6)	68 (78,2)	0,408
ДТИ, n (%)	45 (51,1)	50 (83,9)	0,491
Отравление СО, n (%): Отсутствовало I степени II степени III степени	75 (85,2) 6 (6,8) 5 (5,7) 2 (2,3)	73 (83,9) 10 (11,5) 4 (4,6) 0 (0,0)	0,372
Травмирующий агент, n (%): Пламя Горячая жидкость Горячий пар Контактный ожог Термохимический Электротермический	73 (83,0) 5 (5,7) 3 (3,4) 2 (2,3) 1 (1,1) 4 (4,5)	71 (81,6) 6 (6,9) 1 (1,1) 2 (2,3) 3 (3,4) 4 (4,6)	0,833
Локализация ожоговых ран, n (%): Голова и шея Туловище Верхние конечности Нижние конечности	72 (81,8) 83 (94,3) 83 (94,3) 68 (51,1)	73 (83,9) 83 (96,6) 85 (97,7) 66 (36,8)	0,868 0,730 0,450 0,967

Таблица 3
Физикальные и лабораторные признаки у пациентов обучающей и тестовой выборок
Table 3
Physical and laboratory findings in patients of training and testing cohorts

Признак	Обучающая выборка, n=88	Тестовая выборка, n=87	p
Физикальные данные			
ЧСС, уд/мин	96 (84; 110)	98 (88; 110)	0,519
Дыхательная недостаточность, n (%)	59 (67,0)	55 (63,2)	0,709
Показатели общего анализа крови			
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	14,9 (11,3; 21,0)	15,2 (10,0; 19,4)	0,450
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,6 (4,0; 5,2)	4,8 (4,1; 5,3)	0,207
Гемоглобин, г/л	146 (130; 160)	151 (129; 167)	0,299
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	219 (152; 297)	235 (173; 327)	0,126
Биохимический анализ крови и КОС			
Общий белок, г/л	62,4 (53,9; 68,0)	63,3 (53,2; 68,8)	0,578
Альбумин, г/л	36,2 (30,1; 39,5)	35,0 (30,1; 39,5)	0,734
Глюкоза, ммоль/л	6,9 (5,4; 8,3)	7,3 (5,2; 9,4)	0,284
Лактат, ммоль/л	3,2 (2,1; 4,9)	3,2 (2,2; 5,7)	0,731
pH	7,3 (7,2; 7,3)	7,3 (7,2; 7,3)	0,187
Исследование системы гемостаза			
АЧТВ, сек.	23,3 (20,4; 27,8)	24,3 (20,4; 30,9)	0,346
ПТВ, сек.	11,7 (11,1; 12,9)	12,1 (11,1; 13,1)	0,370
МНО	1,0 (0,9; 1,1)	1,0 (0,9; 1,1)	0,187
Фибриноген, г/л	3,1 (2,3; 3,8)	3,1 (2,5; 3,8)	0,912
D-димеры, нг/мл	647 (370; 1545)	788 (325; 1976)	0,570

травмы (общая площадь ожоговых ран, площадь глубоких ожоговых ран, термоингаляционная травма (ТИТ), ожог верхних дыхательных путей (ОВДП), дымовая токсическая ингаляция (ДИ), отравление монооксидом углерода (СО), травмирующий агент и локализация ран) среди пациентов обучающей и тестовой выборок не выявлено (табл. 2).

В проведенном исследовании в качестве потенциальных предикторов развития ДВС-синдрома у пациентов с ожоговой болезнью, помимо социально-эпидемиологических признаков и характеристик травмы, рассматривались физикальные и лабораторные критерии на момент поступления в стационар: частота сердечных сокращений (ЧСС), наличие дыхательной недостаточности, уровень лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, гематокрит, уровни общего белка, альбумина, глюкозы, лактата, показатели АЧТВ, протромбиновое время, МНО, уровни фибриногена и Д-димеров, уровень pH крови. По перечисленным характеристикам различий между пациентами обучающей и тестовой выборки обнаружено не было (табл. 3).

У пациентов обучающей и тестовой выборок ДВС-синдром развивался в 45 (51,1%) и 45 (51,7%) случаях соответственно. Выборки были сопоставимы по частоте развития ДВС-синдрома ($p>0,99$).

Для поиска предикторов развития ДВС-синдрома в ранних периодах ожоговой болезни был проведен однофакторный анализ социально-эпидемиологических критериев и характеристик ожоговой травмы, показателей общего анализа крови,

Таблица 4
Социально-эпидемиологические критерии, характеристики травмы, физикальные и лабораторные признаки у пациентов обучающей выборки
Table 4
Socio-epidemiological criteria, injury characteristics, physical and laboratory findings in patients of training cohort

Признак	Пациенты без ДВС, n=43	Пациенты с ДВС, n=45	p
Социально-эпидемиологические показатели			
Возраст, лет	54 (41; 62)	53 (38; 66)	0,914
Пол (мужчины/женщины), n	26/17	31/14	0,546
ИМТ, кг/м²	25,7 (22,4; 30,1)	26,9 (23,5; 29,3)	0,881
Характеристики травмы			
Общая площадь ожоговых ран, % п. т.	32 (25; 39)	44 (32; 57)	0,002
Площадь глубоких ожоговых ран, % п. т.	15 (5; 18)	23 (15; 35)	<0,001
ТИТ, n (%): Отсутствовала I степени II степени III степени	15 (34,9) 20 (46,5) 1 (2,3) 7 (16,3)	7 (15,6) 11 (24,4) 6 (13,3) 21 (46,7)	0,001
ОВДП, n (%)	27 (62,8)	36 (80,0)	0,120
ДТИ, n (%)	15 (34,9)	30 (66,7)	0,006
Отравление СО, n (%): Отсутствовало I степени II степени III степени	40 (93,0) 2 (4,7) 0 (0,0) 1 (2,3)	35 (77,8) 4 (8,9) 5 (11,1) 1 (2,2)	0,114
Травмирующий агент, n (%): Пламя Горячая жидкость Горячий пар Контактный ожог Термохимический Электротермический	34 (79,1) 3 (7,0) 1 (2,3) 2 (4,7) 0 (0,0) 3 (7,0)	39 (86,7) 2 (4,4) 2 (4,4) 0 (0,0) 1 (2,2) 1 (2,2)	0,437
Физикальные показатели			
ЧСС, уд/мин	89 (80; 100)	100 (95; 118)	<0,001
Дыхательная недостаточность, n (%)	7 (16,3)	22 (48,9)	0,002
Общий анализ крови			
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	14,6(11,6; 17,2)	18,5 (11,2; 24,5)	0,051
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,4 (3,8; 5,0)	4,8 (4,0; 5,4)	0,233
Гемоглобин, г/л	145 (123; 158)	152 (132; 162)	0,125
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	208 (173; 286)	219 (141; 317)	0,960
Биохимический анализ крови и КОС			
Общий белок, г/л	64,6 (56,5; 69,2)	60,0 (45,5; 66,9)	0,038
Альбумин, г/л	37,5 (33,0; 41,1)	33,3 (27,3; 39,0)	0,010
Глюкоза, ммоль/л	6,3 (5,1; 7,9)	7,4 (5,4; 9,4)	0,093
Лактат, ммоль/л	2,6 (2,0; 3,6)	3,7 (2,7; 5,6)	0,008
pH	7,3 (7,2; 7,3)	7,3 (7,2; 7,3)	0,396
Исследование системы гемостаза			
АЧТВ, сек.	23,3 (20,4; 27,9)	24,2 (20,5; 27,7)	0,779
ПТВ, сек.	11,7 (11,1; 12,8)	11,9 (11,2; 12,9)	0,491
МНО	1,0 (0,9; 1,1)	1,0 (0,9; 1,1)	0,335
Фибриноген, г/л	3,0 (2,4; 3,5)	3,3 (2,3; 4,1)	0,570
D-димеры, нг/мл	475 (308; 756)	1109 (572; 2108)	<0,001

биохимического анализа крови, рН, коагулограммы и данных физикального исследования обучающей выборки, которая состояла из 45 пациентов с ДВС-синдромом и 43 пациентов без ДВС-синдрома (табл. 4).

В результате многофакторного анализа мы получили модель, учитывающую возраст, общую площадь ожоговых ран, площадь глубоких ожогов, наличие тяжелой (II–III) степени ТИТ, ЧСС и уровень D-димеров (табл. 5).

Таблица 5
Модель, полученная на обучающей выборке, и модель с использованием алгоритма снижения размерности

	Предварительная модель		Модель после снижения размерности		
	Коэффициент b	p	Коэффициент b	Отношение шансов (95% ДИ)	p
Возраст на 1 год	0,08	0,006	0,06	1,06 (1,01–1,12)	0,009
Пол: м vs ж	0,69	0,330			–
Общая площадь ожоговых ран, на 1%	0,05	0,015	0,05	1,05 (1,01–1,10)	0,019
Площадь глубоких ожоговых ран, на 1%	0,06	0,040	0,06	1,06 (1,01–1,13)	0,042
ЧСС, на 1 удар в сек	0,08	0,003	0,07	1,07 (1,03–1,13)	0,003
Уровень D-димеров, на 100 ед. шкалы	0,04	0,051	0,04	1,04 (1,01–1,08)	0,032
ТИТ тяжелая (II–III степени vs 0–I степени)	0,81	0,370	1,36	3,9 (1,04–15,9)	0,048
Дыхательная недостаточность	0,82	0,428		–	

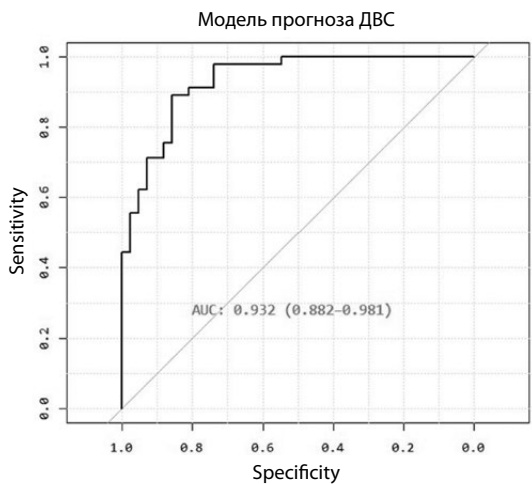


Рис. 2. ROC-анализ разработанной модели прогнозирования ДВС-синдрома у пациентов в ранних периодах ожоговой болезни на тестовой выборке
Fig. 2. ROC analysis of the developed model for predicting DIC syndrome in patients during early stages of burn disease in the testing cohort

Далее выполнена валидация полученной модели на тестовой выборке. Для оценки дискриминационной способности предложенной модели выполнен ROC-анализ данной модели на тестовой выборке с построением ROC-кривой и расчетом площади под кривой (AUC). При валидации на тестовой выборке AUC составила 0,932 (0,882–0,981), $p < 0,001$ (модель отличного качества [9]). ROC-кривая представлена на рис. 2.

Калибровка модели на тестовой выборке с расчетом показателей производительности модели представлена на рис. 3.

По результатам моделирования с учетом высокой дискриминационной способности модели и калибрования модели на тестовых данных построена номограмма прогнозирования развития ДВС-синдрома в ранних периодах ожоговой болезни (рис. 4). Номограмма представляет собой двумерную диаграмму, предназначенную для приблизительного графического вычисления математической функции. Результат получается путем наложения линейки поперек известных значений на шкалах и считывания неизвестного значения с того места, где оно пересекает шкалу для этой переменной. Затем осуществляется суммирование полученных баллов и определение прогноза. Вероятность развития ДВС-синдрома оценивается как низкая при 0,1 и менее, как средняя при 0,1–0,3 и высокая при 0,3 и более.

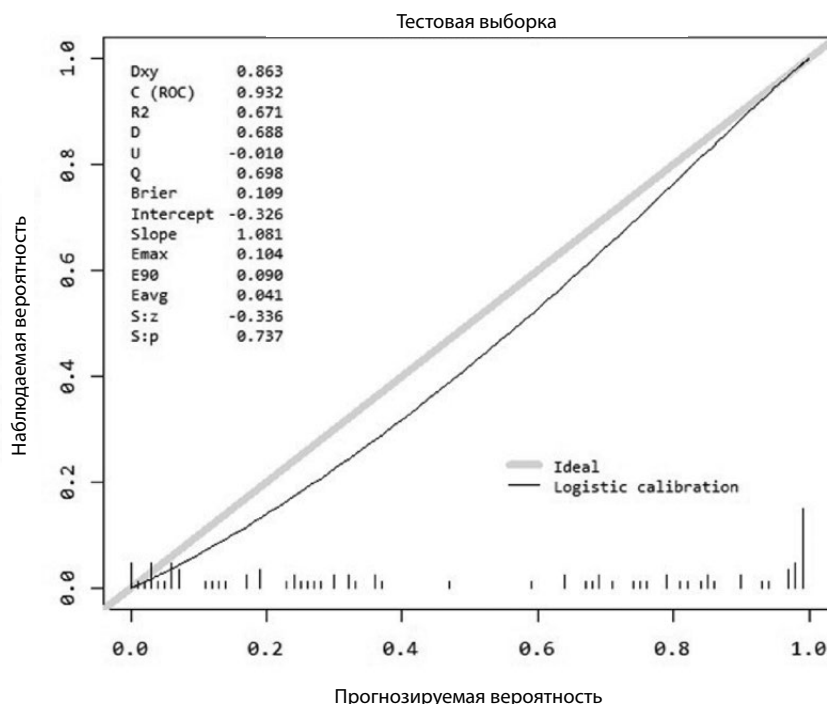


Рис. 3. Калибровочный график разработанной модели прогнозирования ДВС-синдрома у пациентов в ранних периодах ожоговой болезни на тестовой выборке
Fig. 3. Calibration plot of the developed model for predicting DIC syndrome in patients during the early stages of burn disease in the testing cohort

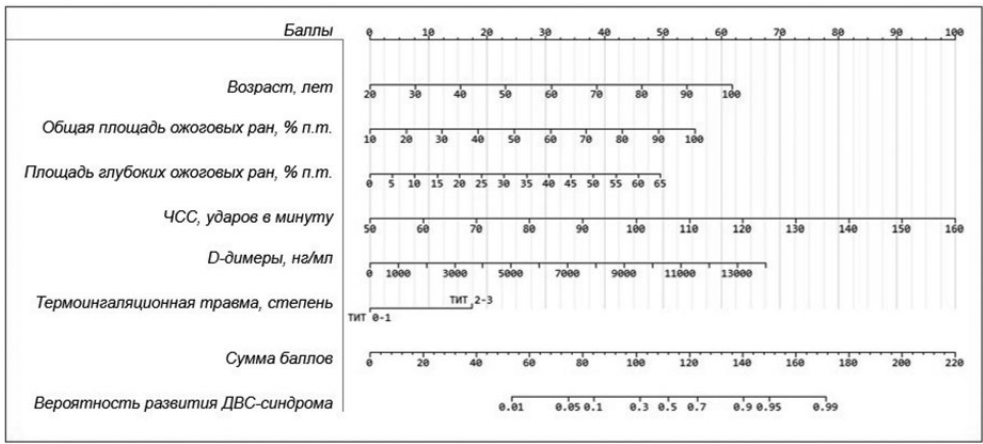


Рис. 4. Номограмма прогнозирования развития ДВС-синдрома в ранних периодах ожоговой болезни

Fig. 4. Nomogram for predicting development of DIC in early stages of burn disease

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Начиная с момента травмы на каждом этапе лечения пациентов с ожоговой болезнью внутренние и внешние факторы оказывают значительное влияние на гомеостаз системы гемостаза. Воспалительный механизм, инициированный самой травмой, транспортировка пациента, интенсивная терапия и хирургические вмешательства ведут к тяжелым нарушениям в работе свертывающей и противосвертывающей систем крови и развитию ДВС-синдрома. Даже после выхода пациента из ожогового шока на гемостаз оказывает значительное влияние дальнейшее лечение (инфузионно-трансфузионная терапия, оперативное лечение (этапные некрэктомии и ауто- и аллодермопластика и другие хирургические вмешательства) и т. д. [5, 9, 10]. Также существенное значение приобретает переход в период ожоговой токсемии и септикопиемии, когда гиперметаболический синдром и инфекция оказывают значительное влияние на функционирование системы гемостаза [5, 9].

Нет единого мнения относительно того, какой фенотип ДВС-синдрома преобладает в ранних периодах ожоговой болезни. Однако последние исследования указывают на то, что ранние изменения при тяжелых ожогах включают активацию путей свертывания крови, снижение уровня естественных антикоагулянтов (белок С и белок S) и начало фибринолиза [9, 10]. Данные изменения приводят к гипокоагуляционному состоянию в ранних периодах ожоговой болезни, что особенно важно в условиях планирования объема оперативного вмешательства. Учитывая вышесказанное, а также тот факт, что изменения коагуляции тесно связаны с летальностью [10], одними из ключевых задач становятся прогнозирование развития ДВС-синдрома у пациентов с ожоговой болезнью в каждом конкретном случае, способность своевременно и эффективно осуществлять его профилактику, лечение самого ДВС-синдрома и корректировать другие аспекты лечения пациента [4, 10].



Однако до сих пор нет единого мнения об объективных критериях прогнозирования риска ДВС-синдрома у пациентов с тяжелой ожоговой травмой. Существующие модели громоздки и требуют определения специфических маркеров, что зачастую доступно не во всех лечебных учреждениях, где осуществляется первичное лечение пациентов данной категории, а также не учитываются патофизиологические особенности ожоговой болезни [4, 10–14]. Предложенная нами модель включает простые в определении параметры (характеристики травмы, физикальные данные и лабораторный маркер – D-димер), обладает высокой дискриминационной способностью (AUC 0,932 (0,882–0,981), $p < 0,001$), модель отличного качества [8], а номограмма обеспечивает удобство в использовании в клинической практике.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная модель прогнозирования ДВС-синдрома в ранних периодах ожоговой болезни учитывает мультипликативный эффект характеристик травмы (общая площадь ожоговых ран, площадь глубоких ожоговых ран, степень тяжести термобляжационной травмы), возраста, физикальных данных (ЧСС) и лабораторного показателя деградации фибрина (D-димер), обладает высокой дискриминационной способностью (AUC 0,932 (0,882–0,981), $p < 0,001$) и является прогностической моделью отличного качества. Использование данной модели позволит уже на этапе поступления выделять пациентов с высоким риском развития ДВС-синдрома в раннем периоде после травмы, что даст возможность своевременно и эффективно осуществлять профилактику, терапию самого ДВС-синдрома и корректировать другие (в том числе хирургический) аспекты лечения пациента.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Greenhalgh D. Management of Burns N. *Engl. J. Med.* 2019;380(24):2349–2359. doi: 10.1056/NEJMra1807442.
2. Williams F.N., Herndon D.N. Metabolic and Endocrine Considerations After Burn Injury. *Clin. Plast. Surg.* 2017;44 (3):541–553. doi: 10.1016/j.cps.2017.02.013.
3. Savelev V.S., Kirienko A.I. *Clinical surgery: a national guide*. Moscow: GEOTAR-Media. 2008. 864 p. (In Russ.)
4. Gladilin G.P., Ivanenko I.L., Shulaeva N.M. et al. Prognostic Value Of Hemocoagulation Tests In Patients With Severe Burns. *Modern Problems Of Science And Education*. 2016;2. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24154> (date of application: 15.06.2024). (In Russ.)
5. Skakun P., Zhyllinski Y., Gubicheva A., Alekseev S. Coagulopathy In Patients With Severe Burn Injury: A Literature Review. *Surgery. Eastern Europe*. 2022;11(3):404–417 p. (In Russ.)
6. Luchinin A.S. Prognostic Models in Medicine. *Clinical Oncohematology*. 2023;16(1):27–36. (In Russ.)
7. Gando S., Saitoh D., Ogura H. et al. Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed based on the newly established diagnostic criteria for critically ill patients: results of a multicenter, prospective survey. *Crit. Care Med.* 2008;36(1):145–150.
8. Steyerberg E.W. *Clinical Prediction Models. A Practical Approach to Development, Validation, and Updating*. New York: Springer. 2019;558 p.
9. Kumar R., Indrayan A. Receiver operating characteristic (ROC) curve for medical researchers. *Indian Pediatr.* 2011;48(4):277–287.
10. Ball R.L., Keyloun J.W., Brummel-Ziedins K. et al. Burn-Induced Coagulopathies: a Comprehensive Review. *Shock*. 2020;54(2):154–167.
11. Huang S., Ma Q., Liao X. et al. Identification of early coagulation changes associated with survival outcomes post severe burns from multiple perspectives. *Sci. Rep.* 2024;14. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38714778> (date of application: 15.06.2024).
12. Yang H., Li J., Liu S. et al. An interpretable DIC risk prediction model based on convolutional neural networks with time series data. *BMC Bioinformatics*. 2022;23(1):471.
13. Wakabayashi I., Mambo N., Ueda T. et al. New Biomarkers for Prediction of Disseminated Intravascular Coagulation in Patients With Sepsis. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2018;24(9):223–229.
14. Iba T., Levy J.H., Warkentin T.E. et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2019;17(11):1989–1994.



Теренин М.А.¹✉, Римашевский В.В.², Титова А.Д.²

¹ 6-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Предоперационное применение блокады перикапсулярной группы нервов (PENG-блока) с блокадой латерального кожного нерва бедра при первичном тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава: проспективное исследование

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Теренин М.А. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста и редактирование; Римашевский В.В. – редактирование; Титова А.Д. – сбор материала, редактирование.

Подана: 29.04.2024

Принята: 12.08.2024

Контакты: jack_66@mail.ru

Резюме

Цель. Оценить анальгетические возможности применения PENG-блока в комбинации с блокадой латерального кожного нерва бедра у пациентов при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава.

Материалы и методы. В одноцентровом проспективном исследовании приняло участие 62 пациента, госпитализированных для выполнения тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ТЭТС). Все пациенты были разделены на две группы: 1-я группа (n=31) – предоперационное выполнение PENG-блока и блокады латерального кожного нерва бедра (ЛКНБ); 2-я группа (n=31) – контрольная группа. Операция выполнялась в условиях спинальной анестезии. Оценивали выраженность боли (в покое и при движении) по цифровой рейтинговой шкале через 2, 4, 6, 8 и 24 часа после операции, время первого требования опиоидного анальгетика (тримепиридина (промедол)) и его суммарную суточную потребность в 1-е сутки после операции, начало ходьбы после операции, а также качество восстановления пациента после анестезии (по опроснику QoR-15).

Результаты. Комбинация PENG-блока и блокады ЛКНБ привела к уменьшению выраженности боли в покое и при движении в течение 8 часов после операции ($p < 0,001$). Сочетание регионарных блокад позволило отсрочить время потребности в первой дозе опиоидного анальгетика (7,5 [6; 8,5] часа против 3,5 [2,5; 4] часа, $p < 0,0001$) и сократить общее его использование в 1-е сутки после операции (20 [0; 20] мг против 60 [60; 60] мг, $p < 0,0001$) по сравнению с контрольной группой. Пациенты 1-й группы были более удовлетворены качеством восстановления после анестезии по опроснику QoR-15 (125,77±16,99 балла против 115,55±17,03 балла, $p = 0,0212$).

Заключение. Применение PENG-блока с блокадой ЛКНБ под ультразвуковой навигацией обеспечивает достаточный уровень анальгезии и повышает качество восстановления пациентов после анестезии (по опроснику QoR-15) в первые сутки после ТЭТС.



Ключевые слова: тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, анальгезия, блокада перикапсулярной группы нервов, PENG-блок, блокада латерального кожного нерва бедра, опиоидные анальгетики

Terenin M.¹✉, Rymasheuski U.², Titova A.²

¹ 6th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Preoperative Use of Pericapsular Nerve Group (PENG) Block with Lateral Femoral Cutaneous Nerve Block for the Purpose of Postoperative Analgesia for Total Hip Arthroplasty: A Prospective Study

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Terenin M. – the concept and design of the study, processing of materials, writing the article, editing; Rymasheuski U. – editing; Titova A. – processing of materials, writing the article, editing.

Submitted: 29.04.2024

Accepted: 12.08.2024

Contacts: jack_66@mail.ru

Abstract

Purpose. To evaluate the analgesic capabilities of using the PENG block in combination with blockade of the lateral femoral cutaneous nerve in patients undergoing total hip arthroplasty.

Materials and methods. The single-center, prospective study included 62 patients hospitalized for total hip arthroplasty (THA). All patients were divided into two groups: group 1 (n=31) – preoperative PENG block and lateral femoral cutaneous nerve block (LFCN); group 2 (n=31) – control group. The operation was performed under spinal anesthesia. The severity of pain (at rest and with movement) was assessed using a digital rating scale at 2, 4, 6, 8 and 24 hours after surgery, the time of the first requirement for an opioid (trimeperidine (promedol)) and its total daily requirement on the 1st day after surgery, the beginning of walking after surgery, as well as the quality of the patient's recovery after anesthesia (according to the QoR-15 questionnaire).

Results. The combination of PENG block and LFCN block led to a decrease in the severity of pain at rest and with movement within 8 hours after surgery ($p<0.001$). The combination of regional blockades made it possible to delay the time required for the first dose of an opioid (7.5 [6; 8.5] hours versus 3.5 [2.5; 4] hours, $p<0.0001$) and reduce its overall use by 1 day after surgery (20 [0; 20] mg versus 60 [60; 60] mg, $p<0.0001$) compared with the control group. Patients of group 1 were more satisfied with the quality of recovery after anesthesia according to the QoR-15 questionnaire (125.77±16.99 points versus 115.55±17.03 points, $p=0.0212$).

Conclusion. The use of a PENG block with LFCN blockade under ultrasound navigation provides a sufficient level of analgesia and improves the quality of recovery of patients after anesthesia (according to the QoR-15 questionnaire) on the first day after THA.

Keywords: total hip arthroplasty, analgesia, pericapsular nerve group block, PENG block, lateral femoral cutaneous nerve block, opioids

■ ВВЕДЕНИЕ

Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТЭТС) – распространенная ортопедическая операция, направленная на улучшение физической активности и качества жизни пациентов, страдающих различной патологией тазобедренного сустава (остеоартрит, асептический некроз головки бедренной кости и т. д.) [1].

Адекватная периоперационная анальгезия с минимальными побочными эффектами позволяет обеспечить раннюю реабилитацию и снизить количество осложнений после операции [2]. Сохранение выраженного болевого синдрома в послеоперационном периоде является фактором риска развития хронической боли [3]. По данным ряда исследований, до 27% пациентов отмечают персистирование болевого синдрома (более 3 месяцев) в области послеоперационной раны после ТЭТС. Формирование хронической боли после ТЭТС коррелирует с интенсивностью ранней послеоперационной боли, нежели с уровнем болевого синдрома до операции [4, 5].

Системные опиоидные анальгетики как основной метод обезболивания в периоперационном периоде вызывают множество побочных эффектов (седация, тошнота, рвота, угнетение дыхания и др.), что снижает удовлетворенность пациентов качеством оказания медицинской помощи [6, 7]. С целью минимизации этих явлений в настоящее время рекомендуется применение различных регионарных блокад периферических нервов как компонента мультимодальной анальгезии (ММА) [7–9].

В 2021 году G.S. Memtsoudis с соавторами в своем систематическом обзоре и метаанализе обнаружили, что применение блокад периферических нервов при тотальном эндопротезировании тазобедренного или коленного сустава снижало количество послеоперационных осложнений (когнитивную дисфункцию, инфекционные осложнения и др.), по сравнению с контрольной группой [9].

Оперативные вмешательства на области тазобедренного сустава (ТС) остаются затруднительными для выполнения регионарной анальгезии, учитывая сложную иннервацию и мышечную слабость нижней конечности в раннем послеоперационном периоде, что затрудняет реабилитацию пациента [10].

Спектр методик регионарной анальгезии для периоперационного обезболивания ТЭТС весьма широкий: блокада бедренного нерва (femoral nerve block – FNB), блокада «3 в 1», блокада компартмента подвздошной фасции (fascia iliaca compartment block – FICB), блокада поясничного сплетения и блокада квадратной мышцы поясницы. Однако каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки [8, 10].

Согласно недавнему исследованию, изучающему иннервацию капсулы ТС, суставные ветви бедренного нерва, которые отходят краниальнее паховой связки, играют важную роль в сенсорной иннервации передней капсулы ТС [11]. Таким образом, инфрапаховые методики, такие как FNB или FICB, оказывают минимальное воздействие на эти ветви, что приводит к недостаточной анальгезии [12]. Кроме того, FICB не продемонстрировали признаков блокады суставных ветвей запирающего нерва, снабжающего переднюю капсулу бедра [13]. Предложенная FICB надпаховым доступом (supra-inguinal FICB – S-FICB) обладает улучшенными анальгетическими возможностями по сравнению с классической методикой [14, 15]. Однако эффективность блокады запирающего нерва при S-FICB неясна, что приводит к неадекватной анальгезии медиальной зоны ТС [16]. Кроме того, вышеперечисленные блокады вызывают мышечную слабость четырехглавой мышцы из-за моторного блока, что увеличивает риск падений при попытке вертикализации, что ограничивает раннюю активизацию пациентов [17, 18].



В 2018 году L. Girón-Arango с соавторами впервые описали блокаду перикапсулярной группы нервов (pericapsular nerve group block – PENG-блок) как однократную инъекцию местного анестетика (МА) под ультразвуковой навигацией в мышечно-фасциальную плоскость между сухожилием поясничной мышцы спереди и ветвью лобковой кости сзади [19]. В отличие от других регионарных блокад, применяемых при ТЭТС, техника PENG-блока нацелена на блокирование суставных ветвей запирающего, бедренного и добавочного запирающего нервов, иннервирующих переднюю капсулу тазобедренного сустава, не вызывая моторного блока из-за слабости квадрицепса бедра [20].

Блокада перикапсулярной группы нервов была первоначально разработана для обеспечения анальгезии у пациентов с переломом бедренной кости, однако относительно недавно стала применяться при плановых операциях на ТС, в т. ч. при артроскопии [19, 21, 22].

При анализе литературы не было обнаружено клинических исследований, изучающих эффективность PENG-блока в сочетании с блокадой латерального кожного нерва бедра (ЛКНБ) при ТЭТС по сравнению с мультимодальной послеоперационной анальгезией (нестероидные противовоспалительные средства, парацетамол, габапентиноиды, системные опиоидные анальгетики).

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить анальгетические возможности применения PENG-блока в комбинации с блокадой латерального кожного нерва бедра у пациентов при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одноцентровое проспективное исследование при операциях ТЭТС в условиях регионарной анестезии выполнено в период с июня по декабрь 2023 года на базе учреждения здравоохранения «б-я городская клиническая больница» г. Минска. Проведение исследования одобрено этическим комитетом стационара (протокол № 10 от 08.06.23). Исследование проведено в соответствии с основополагающими этическими принципами Хельсинкской декларации, правилами GCP (Good Clinical Practice) и действующими нормативными требованиями. Все пациенты, принявшие участие в исследовании, подписали информированное добровольное согласие.

Отбор пациентов производился согласно следующим критериям включения:

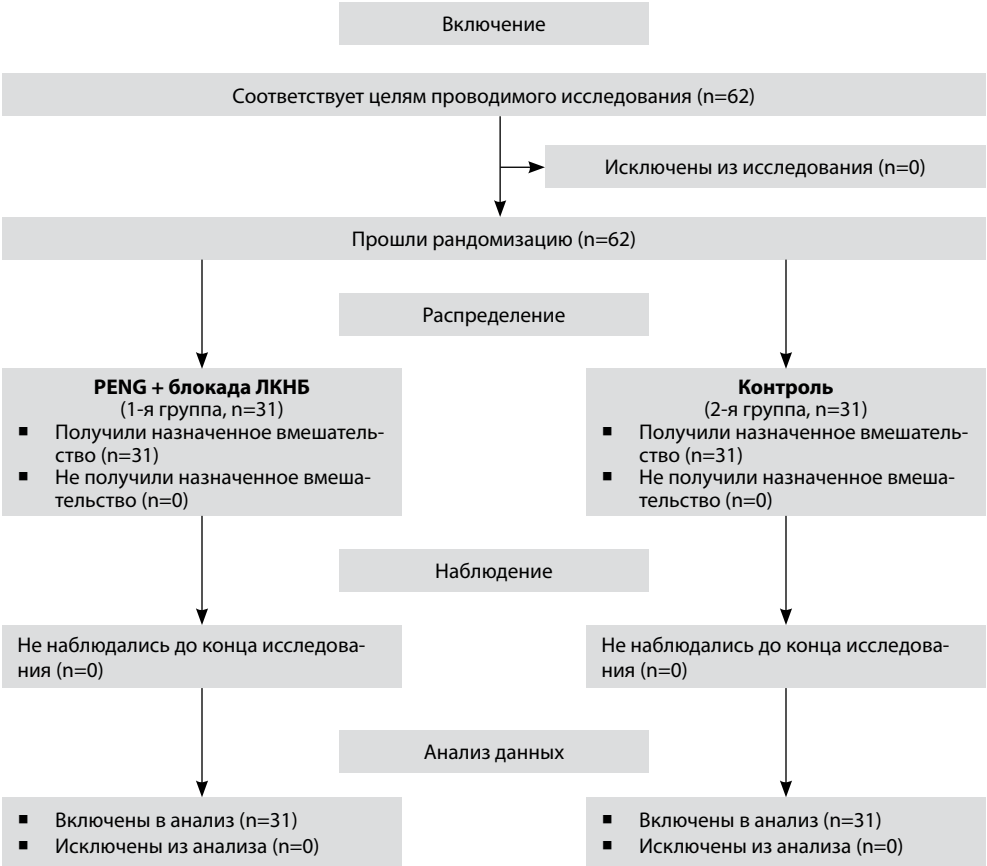
- пациенты, которым показано проведение операции первичного тотального эндопротезирования тазобедренного сустава;
- возраст 18–80 лет;
- наличие подписанного информированного согласия.

Критериями исключения считали следующее:

- пациенты, которым показано проведение операции ревизионного или однополюсного эндопротезирования тазобедренного сустава;
- медиальные переломы проксимального отдела бедренной кости;
- операционно-анестезиологический риск IV–V класса по классификации ASA;
- морбидное ожирение (ИМТ >40 кг/м²);
- абсолютные и относительные противопоказания к проведению регионарной анестезии;

- отказ пациента от участия в исследовании на любом этапе его проведения;
- пациенты с когнитивными нарушениями, испытывающие затруднения в интерпретации цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ) (в т. ч. пациенты с психическими или неврологическими расстройствами в анамнезе, препятствующими нормальному общению);
- наличие в анамнезе аллергических реакций на препараты, используемые для анестезии;
- интраоперационный переход с регионарной на общую анестезию.

На базе травматолого-ортопедического отделения № 4 учреждения здравоохранения «6-я городская клиническая больница» г. Минска выполнен отбор пациентов согласно вышеперечисленным критериям соответствия. Всего в исследовании приняло участие 62 пациента, которые были в последующем рандомизированы с использованием метода компьютеризированной таблицы случайных чисел в соотношении 1:1 на 2 группы: 1-я группа – комбинация PENG-блока и блокады ЛКНБ (n=31); 2-я группа – контроль (n=31) (см. рисунок).



Дизайн исследования
Study design



Регионарная анальгезия выполнялась одним и тем же анестезиологом. Сравнение между группами проводилось в следующих направлениях (оценивалось независимым исследователем):

- 1) Оценка интенсивности боли в покое и при движении (при поднятии прямой ноги на 15 градусов) по ЦРШ (от 0 до 10 баллов) до операции (T_0) и через 2 (T_1), 4 (T_2), 6 (T_3), 8 (T_4) и 24 часа (T_5) после операции.
- 2) Время потребности в первой дозе опиоидного анальгетика (20 мг тримепиридина (промедола)) после окончания операции.
- 3) Общая потребность в опиоидных анальгетиках в 1-е сутки после операции.
- 4) На какие сутки после операции происходит вертикализация.
- 5) Оценка качества восстановления пациента после анестезии через 24 часа после операции по опроснику QoR-15.
- 6) Осложнения и побочные эффекты при выполнении блокад периферических нервов.

Перед операцией все пациенты получили внутривенно 4 мг ондансетрона, 1000 мг транексамовой кислоты, преинфузию в объеме 300–400 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида. С целью профилактики инфекционных осложнений за 30 минут до разреза проводилась антибиотикопрофилактика согласно клиническим протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Суммарный интраоперационный объем инфузии составил 1300–1500 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида.

Всем пациентам ТЭТС выполнялось задним доступом в положении пациента на боку под спинальной анестезией (СА). Оперативные вмешательства проводились одной и той же хирургической бригадой с общим стажем работы более 5 лет.

Пациентам в первой группе за 30 минут до СА в положении на спине в асептических условиях была выполнена PENG-блокада в комбинации с блокадой ЛКНБ под ультразвуковым контролем.

Для выполнения PENG-блока ультразвуковой линейный датчик (12 МГц) располагали в поперечной ориентации, медиальнее и каудальнее передне-верхней подвздошной кости. Спинальную иглу 23 G вводили продольно оси датчика (по длинной оси). Игла направлялась под углом 45 градусов, пока ее кончик не оказывался на надкостнице, дорсальнее поясничного сухожилия. После отрицательной аспирационной пробы вводилось 20 мл 0,375%-ного раствора ропивакаина с добавлением адреналина в разведении 1:200 000. Далее для выполнения блокады ЛКНБ линейный датчик располагали под паховой связкой для визуализации бедренной артерии в качестве ориентира. Затем датчик смещался латерально до обнаружения ЛКНБ между портняжной мышцей и напрягателем широкой фасции. После отрицательной аспирационной пробы вводилось 5 мл 0,375%-ного раствора ропивакаина с добавлением адреналина в разведении 1:200 000.

Для пролонгирования действия регионарной анальгезии пациентам 1-й группы внутривенно вводилось 8 мг (2 мл) дексаметазона. Пациентам 2-й группы регионарные блокады не проводились. Всем пациентам в асептических условиях выполнялась СА на уровне L_3 - L_4 в положении пациента сидя изобарическим 0,5%-ным раствором бупивакаина в объеме 2,7–2,8 мл.

Пациентам обеих групп во время операции проводился стандартный мониторинг (неинвазивное артериальное давление, пульсоксиметрия, ЭКГ во II отведении, температура тела, диурез). С целью интраоперационной седации внутривенно дробно вводилось 5 мг мидозалама.

Все испытуемые после операции были переведены в палату травматолого-ортопедического отделения № 4. В 1-е послеоперационные сутки пациенты обеих групп получали базис-анальгезию: парацетамол 3000 мг/сутки (1000 мг внутривенно вводилось в конце операции), декскетопрофен 150 мг/сутки (50 мг внутривенно вводилось в конце операции), прегабалин 75 мг перед сном. На 2–3-и сутки – 2000 мг/сутки парацетамола, 100 мг/сутки декскетопрофена и 75 мг прегабалина на ночь. После 3-х суток послеоперационное обезболивание ограничивалось декскетопрофеном по требованию (не более 100 мг/сут). При необходимости в качестве «спасающей анальгезии» внутримышечно вводилось 20 мг тримепиридина (промедола). Профилактику тромбообразования проводили далтепарином 5000 ЕД/сутки. Активизацию пациентов в раннем послеоперационном периоде производил врач-реабилитолог.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica (версия 12). Нормальность распределения количественных данных определяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные данные в таблицах представлены в виде $M \pm SD$ (где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение) для нормального распределения и $Me [IQR]$ (где Me – медиана, IQR – межквартильный размах) для отличного от нормального распределения значений. Данные для качественных переменных представлены в виде абсолютных значений и доли в процентах. Для выявления статистической значимости различий нормально распределенных данных применяли t -критерий Стьюдента для независимых выборок. Попарное сравнение ненормально распределенных данных проводили с помощью U -критерия Манна – Уитни. Для анализа различий качественных данных использовали таблицы сопряженности и критерий χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 62 пациента, по 31 испытуемому в каждой группе. В ходе исследования критериев исключения у пациентов не наблюдалось.

Обе группы сопоставимы по полу, возрасту, росту, массе тела, индексу массы тела (ИМТ). Статистически значимых различий по уровню тревоги и депрессии по шкале HADS и физическому состоянию пациентов (по шкале ASA) перед операцией не было выявлено. Группы статистически значимо не различались между собой и по следующим признакам: предоперационный диагноз, укорочение оперируемой конечности, длительность оперативного вмешательства, количество МА для СА (табл. 1).

Исходно (T_0) не было выявлено межгрупповых различий в интенсивности боли по ЦРШ ($p=0,4755$ в покое и $p=0,9777$ при движении). У пациентов группы 1 статистически значимо интенсивность боли (в покое и при движении) была менее выражена на протяжении 8 часов после операции (T_1 – T_4), чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Однако выраженность болевого синдрома через 24 часа после окончания операции (T_5) статистически не отличалась между группами ($p=0,1733$ в покое и $p=0,4668$ при движении) (табл. 2).

Пациенты 1-й группы после окончания операции статистически значимо потребовали первую дозу опиоидного анальгетика позже (7,5 [6; 8,5] часа), чем во 2-й группе – 3,5 [2,5; 4] часа ($p < 0,0001$). Также в первые послеоперационные сутки суммарная доза потребленного тримепиридина (промедола) в 1-й группе была меньше (20 [0; 20] мг), чем в контрольной группе – 60 [60; 60] мг ($p < 0,0001$). Десять пациентов



Таблица 1
Исходные характеристики пациентов
Table 1
Baseline characteristics of patients

Исходные параметры	1-я группа (n=31)	2-я группа (n=31)	p
Возраст, лет	56,71±11,67	57,13±10,76	0,8836***
Пол, n (%): – мужчины – женщины	19 (61,29) 12 (38,71)	15 (48,39) 16 (51,61)	0,3866*
Рост, см	172,9±8,55	170,0±9,21	0,2032***
Масса тела, кг	80,13±12,77	81,65±12,10	0,6332***
ИМТ, кг/м ²	26,71±3,52	28,28±3,99	0,1051***
Уровень тревоги по шкале HADS, баллы	4,42±2,38	5,1±3,34	0,3613***
Уровень депрессии по шкале HADS, баллы	4,19±2,47	4,45±2,92	0,7084***
Оценка по ASA, n (%): – II – III	30 (96,78) 1 (3,22)	30 (96,78) 1 (3,22)	1,0*
Предоперационный диагноз, n (%): – первичный остеоартроз – диспластический артроз – асептический некроз – ложный сустав	13 (41,93) 1 (3,23) 16 (51,61) 1 (3,23)	15 (48,39) 7 (22,58) 9 (29,03) 0 (0)	0,6851**
Укорочение оперируемой конечности, см	0,5 [0; 2,0]	1,0 [0; 2,0]	0,4583****
Объем 0,5%-ного р-ра бупивакаина для СА, мл	2,8 [2,7; 2,8]	2,8 [2,8; 2,8]	0,2805****
Продолжительность операции, мин.	80 [70; 95]	75 [70; 95]	0,8668****

Примечания: значения количественных данных представлены в виде $M \pm SD$ для нормального распределения и Me [IQR] отличного от нормального распределения; ИМТ – индекс массы тела; ASA – анестезиологическая оценка физического состояния пациента перед операцией; * точный критерий Фишера; ** критерий χ^2 Пирсона; *** t-критерий Стьюдента; **** U-критерий Манна – Уитни.

Таблица 2
Сравнение интенсивности послеоперационной боли при ТЭТС по ЦРШ, по мнению пациентов
Table 2
Comparison of postoperative pain intensity using NRS for total hip arthroplasty

Период оценки	1-я группа (n=31) Me [IQR]	2-я группа (n=31) Me [IQR]	p
Уровень боли в покое (T0)	4 [2; 5]	3 [1; 5]	0,4755
Уровень боли в покое (T1)	0 [0; 0]	1 [0; 3]	<0,001
Уровень боли в покое (T2)	0 [0; 1]	3 [2; 4]	<0,001
Уровень боли в покое (T3)	1 [0; 3]	4 [2; 5]	<0,001
Уровень боли в покое (T4)	2 [1; 3]	4 [2; 6]	<0,001
Уровень боли в покое (T5)	2 [1; 3]	2 [2; 4]	0,1733
Уровень боли при движении (T0)	7 [7; 8]	8 [7; 8]	0,9777
Уровень боли при движении (T1)	0 [0; 0]	1 [0; 4]	<0,001
Уровень боли при движении (T2)	0 [0; 1]	3 [2; 5]	<0,001
Уровень боли при движении (T3)	2 [1; 3]	5 [2; 6]	<0,001
Уровень боли при движении (T4)	2 [1; 4]	4 [3; 7]	<0,001
Уровень боли при движении (T5)	2 [2; 4]	3 [2; 4]	0,4668

Примечания: значения количественных данных представлены в виде Me [IQR] для распределения, отличного от нормального; p – достоверность различий по U-критерию Манна – Уитни; T₀ – до операции; T₁ – через 2 часа после операции; T₂ – через 4 часа после операции; T₃ – через 6 часов после операции; T₄ – через 8 часов после операции; T₅ – через 24 часа после операции.

(32,26%) в группе 1 отказались от введения опиоидного анальгетика, а в группе 2 таких пациентов зарегистрировано не было ($p=0,0284$). Начиная со 2-х суток после операции до конца пребывания в стационаре пациенты обеих групп не нуждались в инъекции опиоидного анальгетика.

На следующий день после операции пациенты обеих групп были вертикализированы, однако при первой вертикализации меньше пациентов начинали ходить ($n=11$ (35,48%)) во 2-й группе, чем в 1-й, – $n=20$ (64,52%) ($p=0,0498$).

В первые сутки после операции пациенты 1-й группы были более удовлетворены качеством восстановления после анестезии ($125,77 \pm 16,99$ балла по опроснику QoR-15), чем пациенты 2-й группы – $115,55 \pm 17,03$ балла по опроснику QoR-15 ($p=0,0212$).

У пациентов в первой группе не было при выполнении блокад выявлено осложнений, таких как пункция бедренной артерии, проявления системной токсичности местных анестетиков, инфицирование послеоперационной раны, тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании было принято решение дополнить PENG-блок блокадой ЛКНБ ввиду наличия научных публикаций, авторы которых указывают на усиление анальгезирующего эффекта при использовании данной комбинации. Такая точка зрения объясняется локализацией кожного разреза при ТЭТС переднелатеральным или задним доступами на латеральной поверхности бедра, которая иннервируется ЛКНБ [23, 24].

Результаты нашего исследования демонстрируют выраженное снижение интенсивности боли (статической и динамической) в первые 8 часов после операции по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$) при одинаковой продолжительности операции. При последующем же сравнении двух групп статистически значимых различий не наблюдалось ($p=0,1733$ в покое и $p=0,4668$ при движении). Другие временные интервалы мы не оценивали, так как они приходились на ночное время суток. A. Faraq с соавторами в своем систематическом обзоре и метаанализе получили схожие результаты, оценивающие продолжительность анальгезии PENG-блока [20].

Применение PENG-блока с блокадой ЛКНБ позволило отсрочить время потребности в первой дозе опиоидного анальгетика (7,5 [6; 8,5] часа против 3,5 [2,5; 4] часа, $p<0,0001$) и сократить общее его использование в 3 раза в первые сутки после операции ($p<0,0001$) по сравнению с контрольной группой. Похожие результаты были получены в метаанализах, демонстрирующих снижение послеоперационного потребления опиоидных анальгетиков у пациентов, получивших PENG-блок [20, 25].

Интересен факт, что у 10 пациентов (32,26%), получивших регионарную анальгезию, не потребовалось применения опиоидного анальгетика в послеоперационном периоде. G. Pascarella с соавторами получили схожие результаты в своем исследовании [26].

Исходя из вышеизложенного, результаты нашего исследования демонстрируют некоторую ограниченность действия анальгетического эффекта сочетания блокад. Похожие результаты были получены в других исследованиях у пациентов, получивших только PENG-блок [20]. Однако публикаций, сравнивающих продолжительность анальгетического эффекта комбинации PENG-блока и блокады ЛКНБ с изолированным выполнением PENG-блока, найдено не было.



У пациентов со стартовым благоприятным реабилитационным потенциалом в нашем исследовании отмечается более раннее начало реабилитации на фоне анальгезирующего действия комбинации блокад, чем у пациентов с такими же антропометрическими данными контрольной группы ($p=0,0498$). Однако проследить четкую зависимость степени физической активности от послеоперационного болевого синдрома не представляется возможным вследствие сочетанного влияния различных факторов. Похожие результаты были получены в исследовании L. Liang с соавторами, которые сравнивали S-FICB-блок и комбинацию PENG-блока с блокадой ЛКНБ. Авторы отмечают, что среднее время первой ходьбы в обеих группах приходилось на первые сутки (в группе S-FICB – на 8 часов позже) после операции и не может существенно повлиять на весь процесс реабилитации после ТЭТС или даже сократить продолжительность пребывания в стационаре [24].

Степень удовлетворенности восстановлением после анестезии в течение первых суток (по опроснику QoR-15) была лучше у пациентов, которым выполнялась комбинация PENG-блока с блокадой ЛКНБ, по сравнению с контрольной группой ($p=0,0212$). Похожие результаты были получены P. Kukreja с соавторами в исследовании, в котором сравнивалось качество восстановления (по опроснику QoR-15) через 24 часа после операции у пациентов, получивших PENG-блок, с группой контроля [27].

В ходе исследования не было выявлено нежелательных явлений и осложнений, связанных с применением комбинации блокад. A. Faraq с соавторами в своем систематическом обзоре и метаанализе получили схожие результаты [20]. Это позволяет предположить, что применение PENG-блока безопаснее, чем другие методы регионарной анальгезии, при операциях на ТС. Учитывая тот факт, что техника блокады перикапсулярной группы нервов нацелена на область, близкую к ТС, во избежание развития инфекционных осложнений следует строго соблюдать меры асептики на протяжении всей процедуры [20].

A. Faraq с соавторами в своем систематическом обзоре и метаанализе демонстрируют сокращение времени пребывания в стационаре при применении PENG-блока [20]. Однако продолжительность лечения пациентов после ТЭТС в ортопедических стационарах г. Минска обусловлена другими факторами и не связана с выраженностью послеоперационного болевого синдрома, поэтому в нашем исследовании данный показатель не учитывался.

■ ВЫВОДЫ

1. Применение PENG-блока в комбинации с блокадой латерального кожного нерва бедра под ультразвуковой навигацией обеспечивает достаточный уровень анальгезии и повышает качество восстановления пациентов после анестезии (по опроснику QoR-15) в первые сутки после ТЭТС.
2. Внедрение данной комбинации регионарных блокад, выполненных до спинальной анестезии, позволило отсрочить время потребности в первой дозе опиоидного анальгетика и сократить общее его использование в 3 раза в 1-е послеоперационные сутки, тем самым снижая вероятность возникновения побочных эффектов данной группы лекарственных средств.
3. Предложенная методика периоперационной ММА с применением предоперационной комбинации PENG-блока и блокады ЛКНБ является безопасной и может быть внедрена в клиническую практику.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kremers H.M., Larson D.R., Crowson C.S., et al. Prevalence of total hip and knee replacement in the United States. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2015;97:1386–1397. doi: 10.2106/JBJS.N.01141
2. Joshi G.P., Kehlet H. Postoperative pain management in the era of ERAS: an overview. *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology*. 2019;33:259–267. doi: 10.1016/j.bpa.2019.07.016
3. Wu C.L., Raja S.N. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet*. 2011;377(9784):2215–2225. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60245-6
4. Nikolajsen L., Brandsborg B., Lucht U., et al. Chronic pain after total hip arthroplasty: a nationwide survey. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50:495–500. doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.00976.x
5. Wylde V., Hewlett S., Learmonth I.D., et al. Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *Pain*. 2011;152(3):566–572. doi: 10.1016/j.pain.2010.11.023
6. Morrison R.S., Magaziner J., Gilbert M., et al. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58(1):76–81. doi: 10.1093/gerona/58.1.M76
7. Ovechkin A., Bayalieva A., Ezhevskaya A., et al. Postoperative analgesia. Guidelines. *Annals of Critical Care*. 2019;4:9–33. doi: 10.21320/1818-474X-2019-4-9-33. (in Russian)
8. Anger M., Valovska T., Beloeil H., et al. PROSPECT guideline for total hip arthroplasty: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia*. 2021;76(8):1082–1097. doi: 10.1111/anae.15498
9. Memtsoudis G.S., Cozowicz C., Bekeris J., et al. Peripheral nerve block anesthesia/analgesia for patients undergoing primary hip and knee arthroplasty: recommendations from the International Consensus on Anesthesia-Related Outcomes after Surgery (ICAROS) group based on a systematic review and meta-analysis of current literature. *Reg Anesth Pain Med*. 2021;46(11):971–985. doi: 10.1136/rapm-2021-102750
10. Sharipova V., Abdulkhamidov A., Valihanov A. Pericapsular nerve group block (PENG block) for hip fracture. *The Bulletin of Emergency Medicine*. 2022;15(1):76–82. doi: 10.54185/TBEM/vol15_iss1/a13. (in Russian)
11. Laumonerie P., Dalmás Y., Tibbo M.E., et al. Sensory Innervation of the Hip Joint and Referred Pain: A Systematic Review of the Literature. *Pain Med*. 2021;22(5):1149–1157. doi: 10.1093/pm/pnab061
12. Morrison C., Brown B., Lin D.-Y., et al. Analgesia and anesthesia using the pericapsular nerve group block in hip surgery and hip fracture: a scoping review. *Reg Anesth Pain Med*. 2021;46(2):169–175. doi: 10.1136/rapm-2020-101826
13. Swenson J.D., Davis J.J., Stream J.O., et al. Local anesthetic injection deep to the fascia iliaca at the level of the inguinal ligament: the pattern of distribution and effects on the obturator nerve. *J Clin Anesth*. 2015;27(8):652–657. doi: 10.1016/j.jclinane.2015.07.001
14. Chen L., Shen Y., Liu S., et al. Ultrasound-guided supra-inguinal fascia iliaca compartment block for older adults admitted to the emergency department with hip fracture: a randomized controlled, double-blind clinical trial. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):669. doi: 10.1186/s12877-021-02646-4
15. Vermeulen K., Desmet M., Leunen I., et al. Supra-inguinal injection for fascia iliaca compartment block results in more consistent spread towards the lumbar plexus than an infra-inguinal injection: a volunteer study. *Reg Anesth Pain Med*. 2019. doi: 10.1136/rapm-2018-100092
16. Bullock W.M., Yalamuri S.M., Gregory S.H., et al. Ultrasound-guided suprainguinal fascia iliaca technique provides benefit as an analgesic adjunct for patients undergoing total hip arthroplasty. *J Ultrasound Med*. 2017;36(2):433–438. doi: 10.7863/ultra.16.03012
17. Gasanova I., Alexander J. C., Estrera K., et al. Ultrasound-guided suprainguinal fascia iliaca compartment block versus periarticular infiltration for pain management after total hip arthroplasty: a randomized controlled trial. *Reg Anesth Pain Med*. 2019;44(2):206–211. doi: 10.1136/rapm-2018-000016
18. Hunt K.J., Bourne M.H., Mariani E.M. Single-injection femoral and sciatic nerve blocks for pain control after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2009;24(4):533–538. doi: 10.1016/j.arth.2008.04.005
19. Giron-Arango L., Peng P.W., Chin K. J., et al. Pericapsular nerve group (PENG) block for hip fracture. *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43(8):859–863. doi: 10.1097/AAP.0000000000000847
20. Farag A., Hendi N.I., Diab R.A. Does pericapsular nerve group block have limited analgesia at the initial post-operative period? Systematic review and meta-analysis. *J Anesth*. 2023;37(1):138–153. doi: 10.1007/s00540-022-03129-5
21. Ye S., Wang L., Wang Q., et al. Comparison between Ultrasound-Guided Pericapsular Nerve Group Block and Local Infiltration Analgesia for Postoperative Analgesia after Total Hip Arthroplasty: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Orthop Surg*. 2023;15(7):1839–1846. doi: 10.1111/os.13777
22. Tanguilig G., Dhillon J., Scillia A. J., et al. The Addition of a Pericapsular Nerve Group Block for Postoperative Pain Control Does Not Result in Less Narcotic Use After Hip Arthroscopy: A Systematic Review. *Arthrosc Sports Med Rehabil*. 2024;6(2):100894. doi: 10.1016/j.asmr.2024.100894
23. Thallaj A. Combined PENG and LFCN blocks for postoperative analgesia in hip surgery – A case report. *Saudi J Anaesth*. 2019;13(4):381–383. doi: 10.4103/sja.SJA_299_19
24. Liang L., Zhang C., Dai W., et al. Comparison between pericapsular nerve group (PENG) block with lateral femoral cutaneous nerve block and supra-inguinal fascia iliaca compartment block (S-FICB) for total hip arthroplasty: a randomized controlled trial. *J Anesth*. 2023;37(4):503–510. doi: 10.1007/s00540-023-03192-6
25. She C., Liu H. The efficacy of pericapsular nerve group block for reducing pain and opioid consumption after total hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2024;19(1):229. doi: 10.1186/s13018-024-04707-x
26. Pascarella G., Costa F., Del Buono R., et al. Impact of the pericapsular nerve group (PENG) block on postoperative analgesia and functional recovery following total hip arthroplasty: a randomised, observer-masked, controlled trial. *Anaesthesia*. 2021;76(11):1492–1498. doi: 10.1111/anae.15536
27. Kukreja P., Uppal V., Kofskey A.M., et al. Quality of recovery after pericapsular nerve group (PENG) block for primary total hip arthroplasty under spinal anaesthesia: a randomised controlled observer-blinded trial. *Br J Anaesth*. 2023;130(6):773–779. doi: 10.1016/j.bja.2023.02.017



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.3.028>



Исмаилов И.С.¹✉, Гасымов И.А.², Керимли С.А.²

¹ Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

² Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии,
Баку, Азербайджан

Оптимизация анестезиологического обеспечения при артропластике крупных суставов у лиц пожилого и старческого возраста

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Исмаилов И.С. – концепция и дизайн исследования, структурирование и редактирование статьи; Гасымов И.А. – формирование идеи и задач исследования; Керимли С.А. – литературный обзор, набор и обработка материала, формирование результатов.

Этическое заявление: исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Подана: 10.05.2024

Принята: 05.08.2024

Контакты: department_ra@amu.edu.az

Резюме

Введение. Выбор оптимального метода анестезии у пациентов пожилого и старческого возраста с учетом степени хирургической агрессии и различных сопутствующих заболеваний является достаточно сложным разделом современной анестезиологии.

Цель. Оценка эффективности и безопасности различных оптимизированных схем анестезии при артропластических вмешательствах у лиц пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы. Наблюдения и комплексные исследования проведены у 85 пациентов старше 60 лет, которые были подвергнуты артропластическим вмешательствам на крупных суставах. Пациенты были распределены на 3 группы: у 25 пациентов спинальный блок достигался путем интратекального введения 15 мг бупивакаина (0,5% 3 мл) и 25 мкг фентанила (0,005% 0,5 мл). 30 пациентам вводился бупивакаин 12,5 мг и фентанил 25 мкг. Для обеспечения седации интраоперационно фракционно вводился пропофол (50–170 мг). У 30 пациентов спинальный блок достигался аналогично пациентам 2-й группы и сочетался с поверхностной общей анестезией на основе пропофола (50–100 мг) и кетамина (50–75 мг), вводимых фракционно. Во всех группах в качестве премедикации использовали мидазолам (5–10 мг). Для оценки эффективности и безопасности изучаемых методов анестезии на основных этапах анестезиологического пособия изучены показатели гемодинамики, кислородообеспеченности организма и некоторые показатели (кортизол и глюкоза) гормонального гомеостаза. Отклонения изученных параметров более чем на 20% фиксировались как критический инцидент. Для определения когнитивных нарушений в раннем послеоперационном периоде у пациентов применялась специальная шкала MMSE (Mini-Mental State Examination).

Результаты. Установлено, что спинальный блок на основе интратекального применения традиционных доз бупивакаина (15 мг) и фентанила (25 мкг) обеспечивает

относительную стабильность кислородообеспеченности организма и гуморального гомеостаза, хотя часто наблюдаются гемодинамические критические инциденты и транзиторные когнитивные нарушения. На фоне спинальной анестезии бупивакаин-ном (12,5 мг) и фентанилом (25 мкг) в сочетании с седацией пропофолом наблюдаются менее заметные колебания изученных параметров, обеспечивается более благоприятный психоэмоциональный комфорт, однако в 40% случаев возникает необходимость в усилении анальгетического компонента. Сочетанная анестезия на основе спинального блока, аналогичного в предыдущей группе, и комбинированной поверхностной общей анестезии (пропофол + малые дозы кетамина) у этих пациентов является наиболее оптимальной и рациональной, поскольку обеспечивается более гладкое течение анестезии при малозаметных колебаниях показателей гемодинамики и кислородообеспеченности организма, легкие когнитивные нарушения наблюдаются у 30% пациентов.

Заключение. Сочетанная анестезия на основе спинального блока (бупивакаин 12,5 мг + фентанил 25 мкг) и комбинированной поверхностной общей анестезии (пропофол+кетамин) у данной категории пациентов является наиболее оптимальной и рациональной, отмечаются незначительные колебания показателей гомеостаза, легкие когнитивные нарушения наблюдаются у 30% пациентов, послеоперационный болевой синдром возникает значительно позже.

Ключевые слова: спинальный блок, седация, сочетанная анестезия, эффективность и безопасность анестезии, пожилой и старческий возраст

Ismailov I.¹✉, Gasymov I.², Karimli S.²

¹ Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

² Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Baku, Azerbaijan

Optimization of Anesthetic Management for Arthroplasty of Large Joints in Elderly and Senile Patient

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Ismailov I. – concept and design of the study; Gasymov I. – formation of ideas and goals of research; Karimli S. – review of literature, collection and processing of material, formation of result.

Ethics statement: the research was performed in accordance with the standards of Good Clinical Practice and the principles of the Declaration of Helsinki.

Submitted: 10.05.2024

Accepted: 05.08.2024

Contacts: department_ra@amu.edu.az

Abstract

Introduction. The choice of the optimal method of anesthesia in patients of the elderly and senile age, taking into account the degree of surgical aggression and various accompanying diseases, is a rather complex section of modern anesthesiology.

Purpose. Evaluation of the effectiveness and safety of various optimized anesthesia schemes for arthroplastic interventions in the elderly and senile patients.

Materials and methods. Observations and complex studies were conducted in 85 patients older than 60 years who underwent arthroplastic interventions on large



joints. Patients were divided into 3 groups: In 25 patients, spinal block was achieved by intrathecal injection of 15 mg of bupivacaine (0.5% – 3 ml) and 25 mg of fentanyl (0.005% – 05 ml). Bupivacaine 12.5 mg and fentanyl 25 mg were administered to 30 patients. To ensure sedation, propofol (50–170 mg) was injected intraoperatively in fractions. In 30 patients, the spinal block was achieved in the same way as in the patients of the 2nd group and was combined with superficial general anesthesia based on propofol (50–100 mg) and ketamine (50–75 mg), administered fractionally. In all groups, midazolam (5–10 mg) was used as premedication. To evaluate the efficiency and safety of the methods of anesthesia at the main stages of the anesthesiological guide, indicators of hemodynamics, oxygen supply of the organism and some indicators (cortisol and glucose) of hormonal homeostasis were studied. Deviations of studied parameters of more than 20% were recorded as a critical incident. A special MMSE (Mini-Mental State Examination) scale was used to determine cognitive impairment in patients in the early postoperative period.

Results. It was established that, the spinal block based on the intrathecal application of traditional doses of bupivacaine (15 mg) and fentanyl (25 mg) ensures relative stability of the oxygen supply and humoral homeostasis, although hemodynamic critical incidents and transient cognitive disorders were often observed. Spinal anesthesia with bupivacaine (12.5 mg) and fentanyl (25 mcg) combined with propofol sedation were observed less noticeable fluctuation in the studied parameters, providing more favorable psycho-emotional comfort, however, in 40% of cases there is a need to strengthen the analgesic component. Combined anesthesia based on a spinal block and superficial general anesthesia (propofol + small doses of ketamine) in these patients, which is similar to the previous group, are the most optimal and rational, since it ensures a smoother course of anesthesia, with subtle fluctuations in hemodynamic parameters and oxygen supply of the body, mild cognitive disorders were observed in 30% of patients.

Conclusion. Combined anesthesia based on spinal block (bupivacaine 12.5 mg + fentanyl 25 mg) and combined superficial general anesthesia (propofol + ketamine) are the most optimal and rational for this category of patients, minor fluctuations in homeostasis indicators, mild cognitive impairments were observed in 30% of patients, postoperative pain syndrome occurs much later.

Keywords: spinal block, sedation, combined anesthesia, effectiveness and safety of the anesthesia, elderly and senile age

■ ВВЕДЕНИЕ

По данным литературы последних лет, наиболее распространенным методом обезболивания при обширных вмешательствах на крупных суставах является спинальная анестезия [1–3]. Вместе с тем нейроаксиальные блокады достаточно часто, в том числе у пожилых пациентов, сопровождаются развитием значительной гипотонии и брадикардии с увеличением количества летальных исходов [4, 5], что заставляет искать пути оптимизации анестезиологического пособия на основе спинальной анестезии.

Установлено, что снижение дозы местных анестетиков, применяемых для спинального блока, сопровождается уменьшением нежелательных гемодинамических

эффектов [6], а одновременное интратекальное введение наркотического анальгетика (фентанил) способствует стабильности гемодинамики и увеличивает длительность анестезии [7].

С другой стороны, для повышения качества спинальной анестезии рекомендуется включать в премедикацию мидазолам [8], а для седации – пропофол [9, 10]. Считается, что сочетание спинального блока и малых доз кетамина улучшает качество анестезии [3].

Некоторые авторы [11] считают, что у гериатрических пациентов общая и местная анестезия сочетаются весьма успешно, хотя, по мнению других [12], такая комбинация уступает регионарной моноанестезии, поскольку при сочетанной анестезии чаще возникают когнитивные нарушения.

Несмотря на наличие таких рекомендаций, по сей день нет четких разработок и рациональных методик по анестезиологическому обеспечению при артропластических вмешательствах у лиц старшего возраста, что требует проведения соответствующих исследований.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности и безопасности различных оптимизированных схем анестезии при артропластических вмешательствах у лиц пожилого и старческого возраста.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдения и комплексные исследования проведены у 85 пациентов старше 60 лет, которые были подвергнуты артропластическим вмешательствам на крупных суставах. Из них 63 женщины, 22 мужчины, возраст колебался от 60 до 85 лет.

С учетом цели и задачи исследования пациенты были распределены на 3 группы. У 25 пациентов, составляющих 1-ю группу (контрольная), спинальный блок достигался путем интратекального введения 15 мг бупивакаина (0,5% 3 мл) и 25 мкг фентанила (0,005% 0,5 мл). Во 2-ю группу вошли 30 пациентов (основная группа 1), которым с целью спинального блока интратекально вводился бупивакаин 12,5 мг и фентанил 25 мкг. Для обеспечения седации интраоперационно фракционно вводился пропофол в количестве 50–170 мг (1% раствор в объеме 5–17 мл). У пациентов 3-й группы спинальный блок достигался аналогично пациентам 2-й группы и сочетался с поверхностной общей анестезией на основе пропофола в дозе 50–100 мг и кетамина в дозе 50–75 мг, вводимых фракционно. Во всех группах в качестве премедикации использовали мидазолам в дозе 5–10 мг (0,5% 1–2 мл). Спинальная анестезия проводилась в сидячем, в отдельных случаях лежащем положении, на уровне L₂–L₃ или L₃–L₄.

Предоперационная подготовка во всех группах была однотипной, с учетом данных клинико-лабораторных и инструментальных исследований, а также сопутствующих заболеваний.

Для оценки эффективности и безопасности изучаемых методов анестезии на 6 этапах (I – перед анестезией, II – после достижения спинального блока, III – после разреза, IV – в момент установления протеза, V – в конце операции, VI – в момент появления послеоперационной боли) анестезиологического пособия изучены показатели гемодинамики (частота сердечных сокращений – ЧСС, артериальное



давление систолическое – АД сист., диастолическое – АД диаст., среднее – АД сред., ударный – УОС и минутный – МОС объемы сердца, общее периферическое сосудистое сопротивление – ОПСС), кислородообеспеченности организма (потребность сердца в кислороде – ПСК, насыщение крови кислородом – SpO_2 , частота дыхания – ЧД) и некоторые показатели (содержание кортизола и глюкозы в крови) гормонального гомеостаза. Проведено тщательное наблюдение клинического течения анестезии, отклонение изученных параметров более чем на 20% фиксировалось как критический инцидент. Для определения когнитивных нарушений в раннем послеоперационном периоде у пациентов использовалась специальная шкала MMSE (Mini-Mental State Examination).

Полученные цифровые данные обработаны статистически с определением коэффициента Стьюдента.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из табл. 1, у пациентов 1-й группы по достижении спинального блока наблюдается достоверное снижение ЧСС, АД сист., АД диаст., АД сред. соответственно на 8,9; 11,7; 14,1; 13%. При этом у 9 (36%) пациентов в виде критического инцидента. Снижение ОПСС на 15,4% привело к уменьшению ПСК на 19,4% (табл. 2). Динамическое снижение системного АД, в том числе в 52% (13 пациентов) случаев более чем на 20%, на фоне выраженного симпатического блока, что видно по снижению ОПСС на 21,7% ($p < 0,05$), зафиксировалось и на III этапе. Это потребовало интенсификации инфузионной терапии и применения мезатона в дозе $1,3 \pm 0,3$ мг. На IV этапе для усиления седативного эффекта мидазолама у 1 пациента был применен пропофол, для усиления анальгезии у 5 пациентов использован фентанил. К концу оперативного вмешательства изученные показатели сохраняли относительную стабильность и были на 10–15 % ниже исходного уровня. На данном этапе выявлено увеличение содержания глюкозы по сравнению с исходными данными на 8,3%, снижение кортизола на 55%, изменение которых статистически оказалось недостоверным. Послеоперационный болевой синдром возникал через 60–90 мин после хирургического вмешательства и сопровождался возвращением гемодинамических показателей на уровень I этапа.

У пациентов 2-й группы на этапе достижения спинального блока было выявлено достоверное снижение АД сист. – 11%, АД диаст. – 11,8%, АД сред. – 11,5%, ОПСС – 12,2%, ПСК – 15,3% при незначительном уменьшении ЧСС (4,8%). Снижение АД более чем на 20% отмечено у 8 (27%) пациентов, что потребовало проведения коррекции в виде инфузионной терапии в сочетании с мезатоном $0,9 \pm 0,1$ мг. Динамика снижения АД была зафиксирована на III и IV этапах, при этом показатели были ниже уровня I этапа – в среднем 16–27%, а УОС и МОС изменились незначительно. К концу операции изученные параметры имели тенденцию к увеличению, хотя оставались ниже исходного уровня. Обращает внимание снижение ПСК на 36,3%, что является положительным для людей старшего возраста.

Анализ полученных данных показывает, что у пациентов 3-й группы на II этапе отмечается снижение АД сист., АД диаст., АД сред., ОПСС и ЧСС соответственно на 2,1; 5; 3,7; 3,5 и 7,2%, изменения которых статистически недостоверны, что практически исключало использование симпатомиметика. Что важно, при этом УОС и МОС имели незначительную тенденцию к увеличению. К III этапу снижение АД и ЧСС стало более

Таблица 1
Динамика показателей гемодинамики на фоне различных схем анестезии при артропластике у лиц пожилого и старческого возраста (M±m)
Table 1
Dynamics of hemodynamic parameters against of various anesthesia schemes during arthroplasty in elderly and senile patients (M±m)

Показатель	Норма	Группы пациентов	Этапы исследования					
			I	II	III	IV	V	VI
ЧСС уд/мин	79,7±1,8	1	81,7±2,0	74,4±2,6 [#]	71,8±2,0 ^{###}	70,6±2,8 [#]	75,2±2,0 [#]	89,7±1,5 [#]
		2	84,5±2,4	80,5±2,5	73,6±2,3 [#]	70,8±2,9 ^{##}	77,4±2,2 [#]	88,4±1,5
		3	86,0±3,8	79,8±4,0	75,5±4 ^{##}	77,8±3,5 [#]	75,3±3,6 ^{###}	85,3±2,7
АД сист. мм рт. ст.	127,4±2,8	1	150,2±3,6	132,6±2,8 ^{###}	123,5±2,6 ^{###}	121,4±3,9 ^{##}	134,2±3,7 ^{##}	147,0±3,3
		2	153,1±3,8	136,2±3,7 ^{##}	128,4±2,8 ^{###}	117,1±2,7 ^{##}	124,2±2,8 ^{###} *	144,3±2,5
		3	145,2±5,1	142,1±5,5	129,9±4,2 ^{###}	128,5±4,0 ^{##}	116,5±3,8 ^{###} *	140,0±3,1
АД диаст. мм рт. ст.	75,0±2,3	1	90,3±1,8	77,6±2,6 ^{###}	72,4±2,0 ^{##}	70,2±2,9 ^{##}	78,7±2,3 ^{###}	87,8±1,6
		2	90,4±2,0	79,7±2,2 ^{###}	74,9±1,8 ^{###}	71,0±1,9 ^{##}	73,9±2,0 ^{###}	86,8±1,6
		3	89,4±3,4	84,9±3,4 [#]	77,6±2,8 ^{###}	77,2±2,7 ^{###} *	74,3±2,3 ^{###}	85,8±2,1
АД ср. мм рт. ст.	92,4±2,1	1	110,3±2,1	95,9±2,5 ^{###}	89,5±2,0 ^{##}	87,3±3,1 ^{###}	97,2±2,7 ^{###}	107,5±2,0
		2	111,3±2,4	98,5±2,5 ^{###}	92,8±2,0 ^{##}	86,4±2,0 ^{##}	90,7±2,1 ^{###}	106,0±1,7
		3	108,0±3,8	103,9±4,0	95,0±3,0 ^{##}	94,3±3,0 ^{##}	89,4±2,6 ^{###}	103,9±2,2
МОС (л)	4,31±0,17	1	3,66±0,20	3,75±0,18	3,87±0,20	3,79±0,18	3,87±0,20	4,26±0,20 [#]
		2	4,22±0,23	4,30±0,24	4,05±0,20	3,70±0,19	4,08±0,18	4,22±0,19
		3	3,71±0,25	3,82±0,31	3,80±0,32	3,93±0,35	3,80±0,35	3,75±0,32
УОС (мл)	54,2±2,0	1	45,6±2,8	51,9±2,9	54,4±2,7 [#]	55,1±2,7 [#]	51,8±2,5	47,9±2,4
		2	50,3±2,5	53,6±2,6	55,4±2,4 ^{##}	53,0±2,2	53,0±2,1	47,8±2,0
		3	44,2±2,7	48,0±3,0	50,1±3,3 [#]	49,6±3,1	49,7±3,0	43,4±3,0
ОПСС (дин/с/см²)	1705,1±125,9	1	2596,2±159,5	2195,4±174,7	2032,9±166,2 [#]	1935,3±130,2 ^{##}	2192,4±159,8	2175,2±155,5
		2	2268,1±127,1	1991,4±110,4 [#]	1992,2±133,4 ^{##}	2106,8±179,1	1934,8±139,0 [#]	2174,1±120,0
		3	2716,2±257,0	2621,0±233,8	2654,7±346,2	2496,4±314,1	2259,0±236,2	2916,6±449,3

Примечания: # p<0,05, ## p<0,01, ### p<0,001, знак достоверности по сравнению с I этапом; * p<0,05, знак достоверности по сравнению с 1-й группой.



Таблица 2

Динамика показателей кислородообеспеченности и гуморального гомеостаза при артропластике у лиц пожилого и старческого возраста (M±m)

Table 2

Dynamics of indicators of oxygen supply and humoral homeostasis during arthroplasty in elderly and senile age (M±m)

Показатель	Норма	Группы пациентов	Этапы исследования					
			I	II	III	IV	V	VI
Потребность сердца в O ₂ ПСК	10,13±0,34	1	12,25±0,45	9,88±0,50 ^{###}	8,61±0,34 ^{###}	8,68±0,52 ^{###}	10,07±0,38 ^{###}	13,11±0,31
		2	13,02±0,61	11,03±0,52 [*]	9,44±0,43 ^{###}	8,29±0,46 ^{###}	9,54±0,41 ^{###}	12,79±0,36
		3	12,7±0,9	11,7±1,0	10,0±0,8 ^{###}	10,1±0,7 ^{###}	8,9±0,7 ^{###}	12,0±0,5
SpO ₂	96,8±0,3	1	97,7±0,2	98,2±0,1	98,5±0,2	98,3±0,2	98,6±0,1 ^{##}	98,1±0,1 [*]
		2	97,4±0,4	98,1±0,3	98,4±0,1 ^{##}	98,4±0,2 [#]	98,1±0,3 ^{##}	97,5±0,4
		3	97,1±0,3	97,9±0,3 ^{##}	97,9±0,3 ^{##}	97,8±0,3	97,1±0,3	96,9±0,3
ЧДД (1 мин)	17,9±0,2	1	18,2±0,2	14,6±0,3 ^{###}	13,2±0,3 ^{###}	13,1±0,3 ^{###}	16,0±0,2 ^{###}	18,1±0,2
		2	18,5±0,1	14,1±0,3 ^{###}	12,5±0,2 ^{###*}	12,6±0,2 ^{###}	16,4±0,2 ^{###}	18,5±0,1
		3	22,0±0,7	20,5±0,6 ^{###*}	19,7±0,5 ^{###*}	20,1±0,5 ^{###*}	19,7±0,5 ^{###*}	23,3±0,7 ^{##}
Глюкоза	4,4–6,4	1	5,63±0,19				6,10±0,27	
		2	6,43±0,28				6,79±0,29	
		3	6,1±0,4				5,6±0,4	
Кортизол	70–250	1	334,8±64,6				184,0±42,1	
		2	327,4±34,9				178,6±39,5 [#]	
		3	311,6±32,8				211,6±35,3 [#]	

Примечания: # p<0,05, ## p<0,01, ### p<0,001, знак достоверности по сравнению с I этапом; * p<0,05, знак достоверности по сравнению с 1-й группой.

заметным, хотя не превышало 10–13% по сравнению с I этапом. На IV и V этапах изученные параметры колебались на уровне III этапа. Динамика содержания глюкозы и кортизола также указывала на достаточность нейровегетативной защиты.

Комплексная оценка эффективности и безопасности изученных 3 вариантов анестезии при артропластике у лиц пожилого и старческого возраста показала, что все они могут быть с успехом использованы, хотя каждая из методик характеризуется особыми клинико-гемодинамическими проявлениями, при этом они не ухудшают кислородообеспеченность организма и обеспечивают относительную стабильность гуморального гомеостаза.

Сравнительный анализ показателей гемодинамического гомеостаза выявил, что более существенное снижение АД и ЧСС наблюдается на фоне спинального блока на основе традиционных доз местного анестетика (бупивакаин) и наркотического анальгетика (фентанил), чем у пациентов 2-й и 3-й групп, где доза бупивакаина была уменьшена, а спинальный блок сочетался с седацией или поверхностной общей анестезией. Это отчетливо видно по количеству критических инцидентов в группах. Недостатком анестезии, применяемой у пациентов 1-й группы, являлось раннее возникновение послеоперационного болевого синдрома. Включение в анестезиологическое пособие пропофола создавало эффективный психоэмоциональный комфорт, хотя в среднем у 40% пациентов требовалось усиление анальгетического компонента за счет фракционного введения фентанила.

Наиболее гладкое течение наблюдалось у пациентов 3-й группы. Сочетанная анестезия обеспечила относительную стабильность гемодинамики на фоне достаточной нейровегетативной защиты, малые дозы кетамина предупреждали значительное

снижение АД и ЧСС. Об эффективности малых доз кетамина при применении спинального блока у пациентов общехирургического профиля мы сообщали ранее [13].

Сравнительная оценка возникших когнитивных нарушений показала, что они наблюдаются у 56% пациентов 1-й группы, 40% – 2-й группы и 30% – 3-й группы, хотя носили транзиторный характер и не требовали проведения специальных лечебных мероприятий.

■ ВЫВОДЫ

1. Спинальная анестезия бупивакаином (15 мг) и фентанилом (25 мкг) при артропластике крупных суставов у пациентов пожилого и старческого возраста характеризуется относительно гладким течением, хотя достаточно часто наблюдаются критические инциденты, требующие соответствующей коррекции, в 35% случаев возникает необходимость в применении седативных или анальгетических средств, в 56% случаев возникают транзиторные когнитивные нарушения.
2. Спинальная анестезия бупивакаином (12,5 мг) и фентанилом (25 мкг) в сочетании с седацией пропофолом у изученной категории пациентов на фоне относительной стабильности гемодинамического гомеостаза и кислородообеспеченности организма создает эффективный психоэмоциональный комфорт с менее заметными когнитивными нарушениями, однако в 40% случаев требуется усиление анальгетического компонента анестезии.

Сочетанная анестезия на основе спинального блока (бупивакаин 12,5 мг + фентанил 25 мкг) и комбинированной поверхностной общей анестезии (пропофол+кетамин) у данной категории пациентов является наиболее оптимальной и рациональной, поскольку обеспечивает более гладкое течение обезболивания с менее выраженными колебаниями показателей гомеостаза, легкие когнитивные нарушения наблюдаются у 30% пациентов, послеоперационный болевой синдром возникает значительно позже.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhironova T.A., Komkin V.A., Davydova N.S. Choice of anesthesia method during endoprosthesis of hip and knee joints and patients with chronic pain syndrome and psychoemotional disorders. *Anesthesiology and reanimatology*. 2017;(2):139–142. (in Russian)
2. Wei Bing Wang, Yuanhai Li, Ai Jiao Sun, et al. Determination of the median effective dose of bupivacaine and ropivacaine unilateral spinal anesthesia. *Der. Anesthesist*. 25 October 2017.
3. Gemechu A.D., Gebremedhin T.D., Andebiku A.A., et al. The effect of ketamine versus tramadol on prophylactic post-spinal shivering in those patients undergoing orthopedic surgery: a prospective cohort study design. *BMC Anesthesiol*. 2022;22:361.
4. Safin R.R. Clinical and hemodynamic characteristics of two options for pain relief during hip replacement. *Bulletin of Intensive Care*. 2008;(1):38–40. (in Russian)
5. Ismailov I.S., Gasymov I.A., Karimli S.A. Effectiveness and safety of the combined use of spinal block and sedation based on midazolam and propofol in arthroplasty of large joints in the elderly and senile. *Journal of Orthopedics and Traumatology of Azerbaijan*. 2022;(2):54–59. (in Azerbaijani)
6. Ahmet Eroglu, Onal, et al. Karadeniz Technical University Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Trabzon, Turkey, Regional Anesthesia Techniques in Orthopedic Surgery. *Journal of Anesthesia & Critical Care*. 19 July, 2016.
7. Huaxin Wang, Xuan Peng, Liying Zhan, et al. Effect of intrathecal bupivacaine plus fentanyl in elderly patients under-going total hip arthroplasty. *Journal of the orthopedic surgery, anesthesia & critical care*. Pakistan, 2019.
8. David W. Hewson, Frank Worcester, James Sprinks, et al. Patient-maintained versus anaesthetist-controlled propofol sedation during elective primary lower-limb arthroplasty performed under spinal anaesthesia: a randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia*. Jan 2022;128(1):186–197.
9. Jyotsna F. Maliwad, Jalpen N. Patel. Sedative effect of propofol and midazolam in surgery under spinal anaesthesia. *Indian Journal of Clinical Anaesthesia*. 2020;(1):187–191.
10. Mohammadtaghi Khodadadi, Fatemeh Pouladkhay. Comparison of the effects of propofol and midazolam sedation on post-dural puncture headache. *Annals of Military and Health Sciences Research*. 2023;21 (issue 3):e141446.
11. Lim B.G., Lee I.O. Anesthetic management of geriatric patients. *Korean journal of anesthesiology*. 2020;73(1):8–29.
12. Chapman Wei, Alex Gu, Arun Muthiah, et al. Neuraxial Anaesthesia is Associated with Improved Outcomes and Reduced Postoperative Complications in Patients Undergoing Aseptic Revision Total Hip Arthroplasty. *SAGE Journals. Hip Int*. 2022 Mar;32(2):221–230.
13. Ismailov I.S., Amrakhov V.M. Adequacy of various modifications of general anesthesia based on ketamine. *Bulletin of Surgery of Kazakhstan*. 2014;(3)39:61–62. (in Russian)



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.3.029>



Караисаева С.

Онкологическая клиника Азербайджанского медицинского университета,
Баку, Азербайджан

Имплант-ассоциированная инфекция: клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Информированное согласие: автор получил подписанное информированное согласие пациентки на опубликование ее данных в медицинском издании.

Подана: 04.07.2024

Принята: 02.09.2024

Контакты: olganasirova@list.ru

Резюме

Введение. Осложнения после установки импланта остаются серьезной проблемой для хирургов-онкологов. Наиболее частыми из них являются инфекции, особенно *Staphylococcus aureus*.

Цель. Описать клиническое состояние и лечение пациентки с РМЖ, у которой развилась инфекция после установки импланта в Онкологической клинике Азербайджанского медицинского университета.

Материалы и методы. Пациентке Х.А. с диагнозом «рак молочной железы» в Онкологической клинике Азербайджанского медицинского университета была проведена подкожная мастэктомия правой молочной железы с установкой импланта и симметризация левой молочной железы. Тестирование чувствительности к противомикробным препаратам проводили в бактериологической лаборатории Национального онкологического центра с помощью анализатора Vitek 2.

Результаты. По решению консилиума пациентке назначена адъювантная химиотерапия (ХТ) по схеме АС (доксорубин + циклофосфан). На 15-е сутки после ХТ у пациентки появились жалобы: повышение температуры тела, покраснение и расхождение швов, излишняя болезненность. По решению мультидисциплинарного консилиума была проведена повторная операция по удалению импланта. По данным микробиологического анализа у пациентки был выявлен метициллинрезистентный стафилококк (MRSA) в количестве 1×10^5 КОЕ/мл. Пациентке эмпирически была назначена терапия цефепимом. Через 2 недели женщина была переведена на пероральный моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки 7 дней. После антибиотикотерапии пациентка получила еще 3 курса химиотерапии по схеме АС. При контрольном обследовании признаков рецидива и метастазирования не зарегистрировано. В дальнейшем пациентка отказалась продолжать химиотерапию. Была назначена адъювантная гормональная терапия (тамоксифен + овариальная супрессия).

Заключение. Инфекции остаются наиболее распространенной причиной удаления импланта и являются серьезным осложнением реконструкции при лечении рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, имплант, инфекции, антибиотикотерапия, реконструктивные операции

Karaisaeva S.

Oncology Clinic of the Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Implant-Associated Infection: A Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Informed consent: the author obtained signed informed consent from the patient for publication of her data in a medical journal.

Submitted: 04.07.2024

Accepted: 02.09.2024

Contacts: olganasirova@list.ru

Abstract

Introduction. Complications accompanying implantation remain a serious problem for oncological surgeons. The most common complications are infections, especially *Staphylococcus aureus*.

Purpose. To describe the clinical condition and treatment of a breast cancer patient who developed an infection after placement of an implant in the oncology clinic of the Azerbaijan Medical University.

Materials and methods. Patient X.A., with breast cancer, underwent subcutaneous mastectomy of the right breast with installation of an implant and symmetrization of the left breast at the Oncology Clinic of the Azerbaijan Medical University. Antimicrobial sensitivity testing was carried out in the bacteriological laboratory of the National Oncology Center using a Vitek 2 analyzer.

Results. By decision of the council, the patient was prescribed adjuvant chemotherapy (CT) according to the AC regimen (doxorubicin+cyclophosphamide). On the 15th day after chemotherapy, the patient developed complaints: increased body temperature, redness and separation of the sutures, excessive pain. By decision of the multidisciplinary council, a repeat operation was performed to remove the implant. According to microbiological analysis, the patient was diagnosed with methicilli-resistant staphylococcus (MRSA) in the amount of 1×10^5 cfu/ml. The patient was empirically prescribed cefepime therapy. After 2 weeks, the patient was switched to oral moxifloxacin 400 mg once a day for 7 days. After antibiotic therapy, the patient received 3 more courses of chemotherapy according to the AC regimen. During the follow-up examination, no signs of relapse or metastasis were recorded. Subsequently, the patient refused to continue chemotherapy. Adjuvant hormonal therapy (tamoxifen+ovarian suppression) was prescribed

Conclusion. Infections remain the most common reason for implant removal and are a serious complication of breast cancer reconstruction.

Keywords: breast cancer, implant, infections, antibiotic therapy, reconstructive operations

■ ВВЕДЕНИЕ

Онкологические пациенты имеют более высокий риск заражения внутрибольничными инфекциями, особенно бактериями с лекарственной устойчивостью (МЛУ) [1, 2]. Повышенный риск развития инфекций у онкологических пациентов в первую очередь обусловлен лечением, но могут также быть вызваны злокачественными



новообразованиями. Известно, что методы лечения рака, такие как химиотерапия, лучевая терапия и хирургическое вмешательство, снижают заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований, но они также вызывают тяжелую цитопению, могут ослаблять иммунную защиту. Онкологические пациенты с ослабленным иммунитетом более восприимчивы к заражению определенными инфекциями [2, 3]. Противоопухолевое лечение солидных опухолей снижает смертность пациентов с раком, но также создает дополнительный риск развития инфекции. Медицинские процедуры в сочетании с увеличением использования стационарных медицинских устройств напрямую увеличивают риск заражения пациента внутрибольничной инфекцией [2, 4, 5]. Традиционная химиотерапия и лучевая терапия также являются факторами риска инфекционных заболеваний у онкологических пациентов [3, 6, 7]. Нейтропения, возникающая во время химиотерапии, увеличивает заболеваемость и смертность онкологических пациентов, подвергая их более высокому риску развития опасных для жизни инфекций [7].

В последнее десятилетие наблюдается заметное увеличение частоты (колеблется от 1 до 43,3%) имплантации груди у пациенток, перенесших хирургическое лечение рака молочной железы [8, 9]. Однако осложнения после установки импланта остаются серьезной проблемой для хирургов-онкологов. Наиболее частыми осложнениями являются инфекции; по статистике, до 29% (в среднем 5,8%) операций по реконструкции груди осложняются инфекцией [10] и 70–80% пациентов в конечном итоге требуют удаления импланта [9, 11].

Около 87,0% инфекций возникли в течение года после имплантации; однако менее половины из них развились в течение 90 дней после реконструктивной операции, а до 30 дней – только около 13,0% [9].

Среди этиологических агентов инфекций наиболее часто встречаются: коагулазонегативные стафилококки (31,3%), *Staphylococcus aureus* (18,7%), *Enterococcus faecalis* (9,4%), *Enterobacter cloacae* (18,8%), *Pseudomonas aeruginosa* (12,5%), *Acinetobacter lwoffii* (3,1%), а другие грамотрицательные ферментирующие палочки составляли 6,2% [9].

Риск развития бактериальной, грибковой или вирусной инфекции имеет решающее значение для выбора правильного профилактического лечения в сочетании с запланированной терапией рака.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описать клиническое состояние и лечение пациентки с РМЖ, у которой развилась инфекция после установки импланта в Онкологической клинике Азербайджанского медицинского университета.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациентка Х.А. 12.09.2023 обратилась в Онкологическую клинику Азербайджанского медицинского университета.

Пациентке 40 лет, рост 159 см, вес 72 кг, замужняя, имеет 1 ребенка, 2 раза делала аборт, не имеет вредных привычек. Семейный анамнез: у матери пациентки была неходжкинская лимфома.

На основании клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования у пациентки диагностировали рак правой молочной железы T2N0M0, II стадия.

На основании ультразвукографии в правой молочной железе в положении на 6 часов визуализировалась опухоль с неровными контурами размером 26×11 мм и 14×7 мм. В регионарных лимфатических узлах патологии не выявлено. В печени метастазов нет.

При маммографии в молочной железе, коже, области сосков и ареолы деформаций не выявлено. На пересечении нижнего квадранта, на расстоянии 4,85 см от соска, зафиксирована опухоль с неточными и неровными лучистыми контурами размером 2,1×1,93, BI-RADS 5.

При КТ грудной клетки в легких пациентки патологии не выявлено. Остеосцинтиграфия не выявила метастатического поражения костей тела, связанного с заболеванием.

Была проведена tru-cut биопсия опухоли. Гистологическое заключение биопсийного материала: инфильтративный протоковый рак молочной железы, Grade 3.

Иммуногистохимическое исследование: люминальный В тип (рецепторы эстрогена – 6 баллов, рецепторы прогестерона – 5 баллов, HER2 – 1 балл, Ki-67=14–15%).

На основании решения мультидисциплинарного консилиума процесс был признан операбельным, пациентке было предложено хирургическое лечение.

10.10.2023 была проведена подкожная мастэктомия правой молочной железы с установкой импланта и симметризация левой молочной железы.

Окончательное патогистологическое заключение № 24419-22,24479-80,24650-53/2023: инвазивная протоковая карцинома, Grade 3, отрицательный результат лимфоваскулярной инвазии, хирургические края резекции негативные, метастатических лимфоузлов нет.

По решению консилиума была назначена адъювантная химиотерапия. 07.11.2023 пациентка получила 1-й курс по схеме AC (доксорубин + циклофосфан). На 15-е сутки после химиотерапии у пациентки появились жалобы: повышение температуры тела, покраснение и расхождение швов, излишняя болезненность.

По решению мультидисциплинарного консилиума была проведена повторная операция по удалению импланта.

Пациентке с клиническим подозрением на инфекцию был выполнен посев места хирургического вмешательства. По данным микробиологического анализа у пациентки выявлен метициллинрезистентный стафилококк (MRSA) в количестве 1×10^5 КОЕ/мл. Бактерии культивировали стандартными микробиологическими методами. Микроорганизмы изолировали и регистрировали их чувствительность. Тестирование чувствительности к противомикробным препаратам проводили в бактериологической лаборатории Национального онкологического центра согласно требованиям European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Для оценки устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам использованы современные анализаторы Vitek 2.

Пациентке эмпирически была назначена терапия цефепимом. Через 2 недели пациентка была переведена на пероральный моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки 7 дней.

Этиотропная антибактериальная терапия позволила получить стойкий клинический эффект и дала возможность продолжить адъювантное противоопухолевое лечение.

С 27.12.2023 по 08.02.2024 пациентка получила еще 3 курса химиотерапии по схеме AC. При контрольном обследовании признаков рецидива и метастазирования не зарегистрировано.



Пациентка Х.А. (повторная операция по удалению импланта): до и после антибактериальной терапии
Patient Kh.A. (repeated surgery to remove the implant): before and after treatment with antibiotic therapy

В дальнейшем пациентка отказалась продолжать химиотерапию. Была назначена адъювантная гормональная терапия (тамоксифен + овариальная супрессия) (см. рисунок).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

На этом клиническом примере мы показали, что инфекция является наиболее распространенной причиной удаления имплантов после реконструктивной маммопластики молочной железы. Инфекция развивалась после 42 дней операции, возможной причиной осложнения могла быть лейкопения и нейтропения, возникшие после проведения химиотерапии. Внедрение стандартизированного протокола применения антибиотиков позволило продолжить химиотерапию.

Мы считаем, что раннее введение антибиотикотерапии в качестве консервативного лечения инфекций грудных имплантатов могло быть эффективным.

В литературе были проанализированы причины удаления имплантов после реконструкции молочной железы в процессе лечения рака молочной железы [9, 12, 13]. Инфекции были наиболее распространенной причиной удаления импланта после реконструкции груди и чаще всего возникали как поздние инфекции (>30 дней после операции) [9]. Инфекцию провоцируют и факторы, связанные с самой операцией: немедленная реконструкция груди с использованием постоянного протеза чаще осложняется инфекцией, чем отсроченная реконструкция [9].

Частота инфекций, связанных с грудными имплантатами, после реконструктивной хирургии одновременно с мастэктомией остается высокой, несмотря на использование профилактической антибиотикотерапии [14]. В литературе частота инфицирования реконструкции груди с использованием импланта после мастэктомии колеблется от 1 до 43% [9, 15]. Наиболее распространенными возбудителями инфекции грудных имплантатов являются *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и коагулазонегативные стафилококки [9, 14, 15].

Лечение антибиотиками является наиболее консервативным методом лечения, но дает противоречивые результаты: успешное сохранение или замена импланта колеблется от 0 до 25%. В настоящее время не существует подробных рекомендаций по антибиотикам или протокола с указанием типа антибиотика, продолжительности лечения или пути введения [15]. Раннее введение антибиотикотерапии в качестве консервативного лечения инфекций грудных имплантов оказалось эффективным, так как применение антибиотиков пиперациллин/тазобактам и даптомицин привело к сохранению протезов у 84% пациентов после мастэктомии [13].

В доступной литературе инфекции после операций по реконструкции молочной железы встречались с разной частотой, и их этиологические агенты были разными. Это, вероятно, связано с критериями реконструктивной хирургии, типом выполненной операции, опытом центра, проводящего имплантологическое лечение, с определением инфекции, периодом наблюдения, применяемой периоперационной профилактики и составом микробиоты, населяющей оперированную область [16].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекции остаются наиболее распространенной причиной удаления имплантов и являются серьезным осложнением реконструкции при лечении рака молочной железы. Внедрение стандартизированных протоколов сбора данных в специализированных центрах рака молочной железы, выявление факторов, повышающих риск инфицирования области хирургического вмешательства после реконструкции, определение этиологии инфекций, установление оптимального периоперационного режима, профилактика в эмпирической терапии, а также в послегоспитальном амбулаторном лечении могут привести к снижению инфицированности импланта у пациентов с РМЖ. Эти данные помогут скорректировать оптимальные эмпирические схемы лечения антибиотиками у пациентов с инфекциями после реконструкции молочной железы.

■ ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Cornejo-Juárez P, Vilar-Compte D, García-Horton A, López-Velázquez M, Namendys-Silva S, Volkow-Fernández P. Hospital-acquired infections at an oncological intensive care cancer unit: differences between solid and hematological cancer patients. *BMC Infect Dis*. 2016 Jun 10;16:274. PMID: 27286681. PMCID: PMC4903007. doi: 10.1186/s12879-016-1592-1
2. Delgado A., Guddati A.K. Infections in Hospitalized Cancer Patients. *World J Oncol*. 2021 Dec;12(6):195–205. Epub 2021 Dec 8. PMID: 35059079. PMCID: PMC8734501. doi: 10.14740/wjon1410
3. Rolston K.V. Infections in cancer patients with solid tumors: a review. *Infect Dis Ther*. 2017;6(1):69–83. doi: 10.1007/s40121-017-0146-1
4. Brand J.S., Colzani E., Johansson A.L.V., Giesecke J., Clements M., Bergh J., Hall P., Czene K. Infection-related hospitalizations in breast cancer patients: Risk and impact on prognosis. *J Infect*. 2016 Jun;72(6):650–658. doi: 10.1016/j.jinf.2016.04.003
5. Jiang A., Li Y., Zhao N., Shang X., Liu N., Wang J., Gao H., Fu X., Ruan Z., Liang X., Tian T., Yao Y. A novel risk classifier to predict the in-hospital death risk of nosocomial infections in elderly cancer patients. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 May 10;13:1179958. doi: 10.3389/fcimb.2023.1179958
6. Rapoport B.L., Steel H.C., Benn C.A., Nayler S., Smit T., Heyman L., Theron A.J., Hlatshwayo N., Kwofie L.L.I., Meyer P.W.A., Anderson R. Dysregulation of systemic soluble immune checkpoints in early breast cancer is attenuated following administration of neoadjuvant chemotherapy and is associated with recovery of CD27, CD28, CD40, CD80, ICOS and GITR and substantially increased levels of PD-L1, LAG-3 and TIM-3. *Front Oncol*. 2023 Mar 30;13:1097309. doi: 10.3389/fonc.2023.1097309
7. Rusu R.A., Sirbu D., Curseu D., Nasui B., Sava M., Vesa S.C., Bojan A. et al. Chemotherapy-related infectious complications in patients with hematologic malignancies. *J Res Med Sci*. 2018;23:68. doi: 10.4103/jrms.JRMS_960_17
8. Ilonzo N., Tsang A., Tsantes S., Estabrook A., Thu Ma A.M. Breast reconstruction after mastectomy: a ten-year analysis of trends and immediate postoperative outcomes. *Breast*. 2017;32:7–12. doi: 10.1016/j.breast.2016.11.023
9. Szymankiewicz M., Nowikiewicz T., Biedka M. Significance of Infections in Implant Loss After Breast Reconstruction in the Course of Breast Cancer Treatment. *Pol J Microbiol*. 2019 Sep;68(3):343–351. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31880880. PMCID: PMC7256728. doi: 10.33073/pjm-2019-037
10. Phillips B.T., Bishawi M., Dagum A.B., Khan S.U., Bui D.T. A systematic review of antibiotic use and infection in breast reconstruction: what is the evidence? *Plast Reconstr Surg*. 2013;131(1):1–13. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182729c39



11. Seng P., Bayle S., Alliez A., Romain F., Casanova D., Stein A.. The microbial epidemiology of breast implant infections in a regional referral centre for plastic and reconstructive surgery in the south of France. *Int J Infect Dis.* 2015;35:62–66. doi: 10.1016/j.ijid.2015.04.010
12. Long C., Sue G.R., Chattopadhyay A., Huis In't Veld E., Lee G.K. Critical Evaluation of Risk Factors of Infection Following 2-Stage Implant-Based Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2017 Jul 5;5(7):e1386. PMID: 28831338. PMCID: PMC5548561. doi: 10.1097/GOX.0000000000001386
13. Rivera M., Moon W., Ozturk C., Ozturk C.N. Abstract: Breast Implant Infection Can be Successfully Treated with Nonsurgical Therapy. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2017 Oct 2;5(9 Suppl):56–57. doi: 10.1097/01.GOX.0000526242.11487.ef
14. Duran Ramirez J.M., Gomez J., Hanson B.M., Isa T., Myckatyn T.M., Walker J.N. Staphylococcus aureus Breast Implant Infection Isolates Display Recalcitrance To Antibiotic Pocket Irrigants. *Microbiol Spectr.* 2023 Feb 14;11(1):e0288422. doi: 10.1128/spectrum.02884-22
15. Tobias T., Kruchevsky D., Ullmann Y., Berger J., Arraf M., Eldor L. Implant-based Breast Reconstruction Infections: The Importance of Recognizing Local Pathogens. *Isr Med Assoc J.* 2023 Feb;25(2):96–100. PMID: 36841976
16. Weichman K.E., Levine S.M., Wilson S.C., Choi M., Karp N.S. Antibiotic selection for the treatment of infectious complications of implant-based breast reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2013;71(2):140–143. doi: 10.1097/SAP.0b013e3182590924

К 50-летию юбилею Василия Генриховича Богдана



5 августа 2024 года исполнилось 50 лет со дня рождения и 27 лет научно-практической деятельности известного ученого в области хирургии и регенеративной медицины, члена редколлегии нашего журнала доктора медицинских наук, профессора Василия Генриховича Богдана.

Василий Генрихович родился 5 августа 1974 года в городе Молодечно Минской области. После окончания с золотой медалью средней школы поступил на лечебный факультет Минского ордена Трудового Красного Знамени государственного медицинского института, по завершении обучения в 1997 году принят на военную службу. Прошел обучение в клинической ординатуре военно-медицинского факультета в Минском государственном медицинском институте по специальности «хирургия». С 2000 по 2012 год – ассистент, доцент, заместитель начальника кафедры военно-полевой хирургии военно-медицинского факультета в УО «Белорусский государственный медицинский университет».

В 2005 году под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Юрия Михайловича Гаина подготовил и успешно защитил диссертацию «Абдоминальный сепсис при острой хирургической патологии органов брюшной полости: диагностика, прогнозирование и лечение (экспериментально-клиническое исследование)» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. С 2012 по 2015 год являлся заместителем начальника военно-медицинского факультета по учебной и научной работе – начальником учебного отдела.

В 2014 году защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.17 «Хирургия» на тему «Экспериментальное и клиническое обоснование патогенетических методов лечения послеоперационных грыж живота». Победитель конкурса ВАК Республики Беларусь на лучшую докторскую диссертацию в области медицинских наук за 2014 год. Диплом доктора медицинских наук 24 марта 2015 года получил лично из рук Президента Республики Беларусь.

С 2005 года имеет ученое звание «доцент», с 2015 года – ученое звание «профессор» по специальности «клиническая медицина».

В период с 2015 по 2021 год Богдан В.Г. возглавлял военно-медицинский факультет в УО «Белорусский государственный медицинский университет». Под его руководством на факультете впервые было организовано обучение врачей-специалистов на курсах повышения квалификации по авиационной медицине, военно-полевой хирургии, в том числе на базе военных организаций здравоохранения, открыта подготовка на II ступени высшего образования. 7 июня 2021 года военно-медицинский факультет в УО «Белорусский государственный медицинский университет» реорганизован в военно-медицинский институт в УО «Белорусский государственный медицинский университет». При этом первым начальником военно-медицинского института назначен полковник медицинской службы, профессор Богдан В.Г. В 2021 году



он возглавил военно-научную школу «Современная военная медицина и военно-медицинское образование», действующую при военно-медицинском институте. Научным коллективом под руководством Василия Генриховича сформированы основы тактической медицины в нашей стране, усовершенствованы подходы к оказанию первой помощи при ранениях, изданы первые в стране учебные пособия по военно-медицинской подготовке.

С 2022 года успешно трудится в Национальной академии наук Беларуси, руководит Отделением медицинских наук, является членом Президиума НАН Беларуси.

Богдан В.Г. – известный в республике ученый и врач в области хирургии, регенеративной медицины, клеточной трансплантологии, применения биотехнологий в хирургии и военной медицине. Крупным научным достижением являются выполненные им на большом экспериментальном и клиническом материале исследования, посвященные выявлению новых закономерностей патогенеза послеоперационных грыж живота, позволившие сформировать и обосновать принципиально новое научное направление в герниологии, основанное на использовании оригинальных методов локальной клеточной трансплантации. При этом создана новая технология тканевой инженерии для получения многокомпонентного биологического трансплантата на основе аутологичных мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани, которая включена в перечень важнейших направлений научно-технического развития Республики Беларусь в реализации приоритетов в системе «наука – технологии – инновационная экономика» на период до 2030 года, что позволило расширить сферу применения клеточных технологий в практическом здравоохранении нашей страны.

В 2011 году впервые в Республике Беларусь и странах Восточной Европы разработал и успешно выполнил операцию по устранению обширного дефекта брюшной стенки с трансплантацией импрегнированных в трехмерный матрикс мезенхимальных стволовых клеток. Были созданы и внедрены в практическое здравоохранение новые методы комплексной предоперационной подготовки и хирургического лечения пациентов с различными формами послеоперационных вентральных грыж. Обоснован новый дифференцированный подход к выполнению хирургических вмешательств и коррекции нарушений гомеостаза при острой абдоминальной патологии, осложненной развитием перитонита и сепсиса. Впервые в стране предложены новые технологии и методы регенеративной медицины, основанные на использовании аутологичных тромбоцитарных концентратов, для лечения пациентов с трофическими язвами венозной этиологии в зависимости от величины раневого дефекта. Совместно с учениками разработаны новые методы устранения обширных дефектов конечностей с помощью васкуляризованных тканевых комплексов в сочетании с клеточными технологиями. В составе коллектива ученых профессором Богданом В.Г. разработано новое изделие медицинского назначения «Плазма, обогащенная ростовыми факторами тромбоцитов».

Внедрение созданных им методов диагностики и лечения хирургической патологии с использованием новых технологий V и VI технологических укладов позволило в совокупности получить весомый экономический и социальный эффект, снизить уровень послеоперационных осложнений, сократить частоту рецидивов заболеваний, уменьшить длительность стационарного лечения и повысить качество жизни пациентов.

Василий Генрихович дважды удостоивался стипендии Президента Республики Беларусь для талантливых молодых ученых (2008 и 2016 годы). За циклы научных работ «Совершенствование методов диагностики, прогнозирования, профилактики и лечения гнойно-септических осложнений у хирургических больных» (2007) и «Разработка и внедрение в практическую медицину новых методов хирургического лечения пациентов с комплексным использованием регенеративных технологий» (2023) он дважды становился лауреатом премии Национальной академии наук Беларуси в области «Медицина».

Профессор В.Г. Богдан – автор и соавтор более 500 научных и учебно-методических работ, из которых 7 монографий, 10 учебников и учебных пособий с грифом Министерства образования и Министерства обороны Республики Беларусь, 5 руководств для врачей, 16 инструкций по применению методов лечения, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь, 20 учебно-методических изданий, более 300 статей в рецензируемых журналах, в том числе в странах дальнего и ближнего зарубежья. Он является автором 52 патентов Республики Беларусь и Российской Федерации на изобретение новых методов диагностики и лечения хирургических заболеваний, изделий медицинского назначения, 49 рационализаторских предложений.

Сегодня Василий Генрихович является членом Президиума Правления Белорусской ассоциации хирургов, экспертной комиссии по проблемам хирургии и травматологии Ученого медицинского совета Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Общества хирургов-герниологов России, главным редактором научно-практического рецензируемого журнала «Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук», председателем редакционной коллегии журнала «Военная медицина», входит в состав специализированных диссертационных советов Д 03.18.05 и Д 03.18.08 при УО «БГМУ», редакционных коллегий журналов «Доклады Национальной академии наук», «Новости хирургии», «Хирургия Восточная Европа».

За многолетнюю плодотворную работу, образцовое исполнение служебных обязанностей, высокий профессионализм профессору В.Г. Богдану объявлена Благодарность Президента Республики Беларусь (2021), он награжден медалями «За безупречную службу» всех степеней, медалью ордена Белорусской православной церкви святителя Кирилла Туровского, многими медалями и нагрудными знаками (в том числе «Отличник здравоохранения Республики Беларусь» и «Отличник образования Республики Беларусь»).

Свой 50-летний рубеж Василий Генрихович встречает в расцвете творческих сил, полным энергии и новых замыслов в кругу преданных общему делу единомышленников.

Научное сообщество, коллеги, ученики, члены редколлегии международного журнала «Хирургия Восточная Европа» сердечно поздравляют его с юбилеем и желают крепкого здоровья, дальнейших успехов в профессиональной деятельности, достижения еще более значимых вершин в науке.

ROCKET GUIDES ПО РАЦИОНАЛЬНОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ АНТИБИОТИКОВ

Проблема резистентности к антибактериальным препаратам носит глобальный характер. Развитие устойчивости микроорганизмов к действию антибактериальных препаратов приводит к увеличению срока госпитализации, повышению финансовых затрат и иногда к летальным исходам. Эти рекомендации предназначены для использования медицинскими работниками и имеют решающее значение для эффективного лечения инфекций, защиты пациентов от вреда, вызванного ненужным использованием антибиотиков, а также для борьбы с устойчивостью к ним.



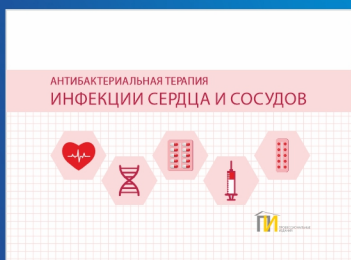
Авторы:

Абельская И.С., Галицкая С.С., Слободин Ю.В., Качанко Е.Ф., Козаченко М.Г., Конончук С.Н., Дудинский А.К., Кухарчик М.С., Карпов И.А., Талако Т.Е.



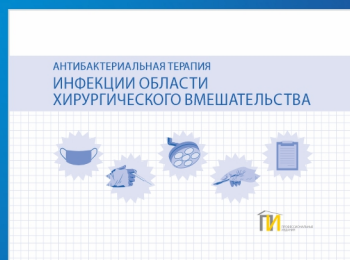
Авторы:

Голдыцкий С.О., Абельская И.С., Слободин Ю.В., Галицкая С.С., Качанко Е.Ф., Зановский А.О.



Авторы:

Абельская И.С., Галицкая С.С., Качанко Е.Ф., Козаченко М.Г., Карпов И.А., Горбич Ю.Л.



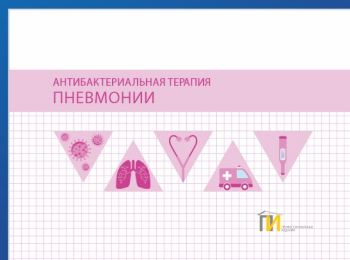
Авторы:

Абельская И.С., Слободин Ю.В., Галицкая С.С., Качанко Е.Ф.



Авторы:

Талако Т.Е., Абельская И.С., Слободин Ю.В., Галицкая С.С., Качанко Е.Ф., Козаченко М.Г., Конончук С.Н., Дудинский А.К.



Авторы:

Абельская И.С., Галицкая С.С., Качанко Е.Ф., Козаченко М.Г., Карпов И.А., Горбич Ю.Л.

Книги можно приобрести, отправив запрос
в Viber / WhatsApp / Telegram
по тел. +375 (29) 633 01 37