

Мыргыз Республикасынын билим берүү жана илим министрлиги
Министерство образования и науки Кыргызской Республики
Ministry of Education and Science of the Kyrgyz Republic

Роэль Метрополитен Университетинин

ЖАРЧЫСЫ

ВЕСТНИК

РОЭЛЬ МЕТРОПОЛИТЕН УНИВЕРСИТЕТ

THE BULLETIN
OF THE ROYAL METROPOLITAN
MEDICAL UNIVERSITY

№1

Бишкек 2020

РОЭЛЬ МЕТРОПОЛИТЕН УНИВЕРСИТЕТИНИН ЖАРЧЫСЫ

Илимий-практикалык журналы

Башкы редактор: *Токтосунов Улан Токтосунович, м.и.к., ректор ОУ «Роэль Метрополитен Университет»*

Жооптуу катчы: *Туркменов Алибек Альбертович, м.и.к., доцент*

Редакциялык коллегия:

Ашимов Исабек Ашимович, КР УИАнын академиги, м.и.д., профессор

Намазбеков Мамбетакун Намазбекович, КР УИАнын академиги, м.и.д., профессор

Кенжаев Махамаджан Гуламович, м.и.д., профессор

Назир Мухаммад Имран, Dr. PhD

Кулушова Гульбара Абдылдаевна, м.и.к., доценттин м.а., илимий жана дарылоо иштери, окуу-тарбиялык иштер боюнча проректор

Сатаев Чоро Болотбекович, м.и.к., МФД ОУ «Роэль Метрополитен Университетинин» кафедра башчысы

Чой Ен Джун, м.и.д., доценттин м.а.

Айтбаев Съездбек Айылчиевич, м.и.д., профессордун м.а.

Мусаев Улан Салтанатович, м.и.д., профессордун м.а.

Маматов Ниязбек Нурланбекович, м.и.к., доцент

Редакциялык кеңеш:

Акматов Таалайбек Аманкулович, м.и.к., доценттин м.а.

Ашимов Жаныбек Исабекович, м.и.к., доцент

Султаналиев Мирлан Кадырбекович, м.и.к.

Буваев Шухратжон Икромжонович, м.и.к.

Сулайманов Сатимкул Батырбекович, м.и.к.

Буланбеков Айбек Токтогулович, м.и.к.

Негиздөөчү:

Токтоматов Турдалы Токтогулович, РМУ президент, +996 (771) 54 65 31

Журналдын редакциясынын дарегги:

Кыргыз Республикасы, Бишкек ш., Москва көч., 172

Телефондору:

+996 (709) 926-010

+996 (707) 322-409

+996 (550) 461-016

e-mail: royalmetropoliten@gmail.com

**ВЕСТНИК
РОЭЛЬ МЕТРОПОЛИТЕН УНИВЕРСИТЕТ**

Научно-практический журнал

Главный редактор: *Токтосунов Улан Токтосунович, кандидат медицинских наук, ректор ОУ «Роэль Метрополитен Университет», +996 (707) 77 40 88*

Ответственный секретарь: *Туркменов Алибек Альбертович, кандидат медицинских наук, доцент*

Редакционная коллегия:

*Ашимов Исабек Ашимович, академик НАН КР, доктор медицинских наук, профессор
Намазбеков Мамбетакун Намазбекович, академик НАН КР, доктор медицинских наук, профессор*

Кенжаев Махамаджан Гуламович, доктор медицинских наук, профессор

Назир Мухаммад Имран, Dr. PhD

Кулушова Гульбара Абдылдаевна, кандидат медицинских наук, и.о. доцента, проректор по НЛР и УВР

Сатаев Чоро Болотбекович, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой МФД ОУ «Роэль Метрополитен Университет»

Чой Ен Джун, д.м.н., и.о. доцента

Айтбаев Съездбек Айылчиевич, доктор медицинских наук, и.о. профессора

Мусаев Улан Салтанатович, доктор медицинских наук, и.о. профессора

Маматов Ниязбек Нурланбекович, кандидат медицинских наук, доцент

Редакционный совет:

Акматов Таалайбек Аманкулович, кандидат медицинских наук, и.о. доцента

Ашимов Жаныбек Исабекович, кандидат медицинских наук, доцент

Султаналиев Мирлан Кадырбекович, кандидат медицинских наук

Буваев Шухратжон Икромжонович, кандидат медицинских наук

Сулайманов Сатимкул Батырбекович, кандидат медицинских наук

Буланбеков Айбек Токтогулович, кандидат медицинских наук

Учредитель:

Токтоматов Турдалы Токтогулович, президент РМУ, +996 (771) 54 65 31

Редакция журнала:

Кыргызская Республика, г. Бишкек, улица Московская, 172

Телефоны:

+996 (709) 926-010

+996 (707) 322-409

+996 (550) 461-016

e-mail: royalmetropoliten@gmail.com

The bulletin of the Royal Metropolitan Medical University Scientific and practical journal

Chief Editor: *Toktosunov Ulan Toktosunovich, Candidate of Medical Sciences, Rector of the OU RMU*

Executive Secretary: *Turkmenov Alibek Albertovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor*

Editorial team:

Ashimov Isabek Ashimovich Akademik NAC KR, Doctor of Medicine, Professor

Namazbekov Mambetakun Namazbekovich Akademik NAC KR, Doctor of Medicine, Professor

Kenzhaev Makhamadzhan Gulamovich Doctor of Medicine, Professor

Nazir Muhammad Imran Doctor of PhD

Kulushova Gulbara Abdyl daevna Candidate of Medical Sciences, Acting Associate Professor

Sataev Choro Bolotbekovich Candidate of Medical Sciences, Acting Associate Professor

Choi Yong Joon Doctor of Medical Sciences, Acting Associate Professor

Aitbaev Sezdbek Aiylichievich Doctor of Medical Sciences, Professor

Musaev Ulan Saltanatovich professors Doctor of Medical Sciences, Professor

Mamatov Niyazbek Nurlanovich Candidate of Medical Sciences, Acting associate professor

Editorial Council:

Akmatov Taalaibek Amankulovich Candidate of Medical Sciences, Acting Associate Professor

Sultanaliyev Mirlan Kadyrbekovich Candidate of Medical Sciences, Acting Associate Professor

Buvaev Shukhratjon Ikromzhonovich Candidate of Medical Sciences, Acting Associate Professor

Ashimov Zhanybek Isabekovich Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

Sulaimanov Satimkul Batyrbekovich Candidate of Medical Sciences, Acting Associate Professor

Bulanbekov Aibek Toktogulovich Candidate of Medical Sciences, Acting Associate Professor

Responsibility for the content and accuracy materials are the authors. Editorial staff is not responsible for content of advertising materials.

Founder:

Toktomatov Turdaly Toktogulovich, the president of the RMU, +996 (771) 54 65 31

Editorial office:

KR, Bishkek, Moskovskaya street 172

Phone:

+996 (709) 926-010

+996 (707) 322-409

+996 (550) 461-016

e-mail: royalmetropoliten@gmail.com

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENT

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ХИРУРГИИ

<p><i>ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ ОШИБКИ В СЛУЧАЕ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА В ЖЕНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ / DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ERRORS IN THE CASE OF ACUTE APPENDICITIS IN THE FEMALE POPULATION/</i> Ашимов Ж.И., Токтосунов У.Т., Назир М.И., Джаксымбаев Н.Б. / Ashimov J.I., Toktosunov U.T., Nazir Muhammad Imran, Jaxymbaev N.B......</p>	7
<p><i>ПОКАЗАТЕЛИ ХОЛЕЛИТИАЗА В ПЛАНЕ ДИНАМИКИ И ВРЕМЕНИ НАСТУПЛЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ СТАДИИ НА СЕВЕРЕ И ЮГЕ КЫРГЫЗСТАНА / INDICATORS OF CHOLELITHIASIS IN TERMS OF DYNAMICS AND TIME OF ONSET OF THE SURGICAL STAGE IN THE NORTH AND SOUTH OF KYRGYZSTAN</i> Ашимов Ж.И., Токтосунов У.Т., Назир М.И., Джаксымбаев Н.Б./Ashimov J.I., Toktosunov U.T., Nazir Muhammad Imran, Jaxymbaev N.B......</p>	16
<p><i>ФАКТОРЫ РИСКА РЕЛАПАРОТОМИЙ/ RISK FACTORS FOR RELAPAROTOMY/</i> Ашимов Ж.И., Токтосунов У.Т., Назир М.И., Джаксымбаев Н.Б./ Ashimov J.I., Toktosunov U.T., Nazir Muhammad Imran, Jaxymbaev N.B......</p>	22
<p><i>ОСТЕОСИНТЕЗ СЛОЖНЫХ РАЗДРОБЛЕННЫХ КОСТЕЙ КИСТИ ПУТЕМ ПРИМЕНЕНИЯ СПОСОБА ШНУРИРОВАНИЯ / OSTEOSYNTHESIS OF COMPLEX FRACTURED BONES OF THE HAND BY APPLYING THE LACING METHOD /</i> Тукешов С.К. /Tukeshov S.K.</p>	29
<p><i>РЕНТГЕНОЛОГИЯ ОСТРОГО НИСХОДЯЩЕГО НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО МЕДИАСТИНИТА / X-RAY RADIOLOGY OF ACUTE DESCENDING NECROTIZING MEDIASTINITIS/</i> Туркменов А.А., Джаксымбаев Н.Б./ Turkmenov A.A., Jaxymbaev N.B......</p>	38
<p><i>МОРФОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ХОЛЕСТАТИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ / LIVER MORPHOLOGY IN EXPERIMENTAL CHOLESTATIC HEPATITIS/</i> Ашимов Ж.И., Токтосунов У.Т., Назир М.И., Джаксымбаев Н. Б./Ashimov J.I., Toktosunov U.T., Nazir Muhammad Imran, Jaxymbaev N.B......</p>	46
<p><i>ИММУННАЯ РЕАКТИВНОСТЬ В СЛУЧАЕ ПРИМЕНЕНИЯ АУТО- И АЛЛОПЛАСТИКИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ВМЕЩАТЕЛЬСТВЕ ПРИ ПАХОВЫХ ГРЫЖАХ / IMMUNE REACTIVITY IN THE CASE OF THE USE OF AUTO AND ALLOPLASTY IN SURGICAL INTERVENTION FOR INGUINAL HERNIAS/</i> Ашимов Ж.И., Токтосунов У.Т., Назир М.И., Джаксымбаев Н.Б. / Ashimov J.I., Toktosunov U.T., Nazir Muhammad Imran, Jaxymbaev N.B......</p>	55
<p><i>ХИРУРГИЧЕСКОЕ ВМЕЩАТЕЛЬСТВО ПРИ УЗЛОВОМ ЗОБЕ ВСЛЕДСТВИЕ ТИРЕОИДИТА ХАШИМОТО (Обзор)/ SURGICAL INTERVENTION FOR NODULAR GOITER DUE TO HASHIMOTO`S THYROIDITIS (Review)/</i> Туркменов А.А., Тукешов С.К., Джаксымбаев Н.Б./ Turkmenov A.A., Tukeshov S.K. Jaxymbaev N.B......</p>	63
<p><i>ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕПАТИТА-СПУТНИКА/ SURGICAL SIGNIFICANCE OF HEPATITIS SATELLITE/</i> Ашимов Ж.И., Токтосунов У.Т., Назир М.И., Джаксымбаев Н.Б./Ashimov J.I., Toktosunov U.T., Nazir Muhammad Imran, Jaxymbaev N.B......</p>	69

<i>ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЭКСПЕРИМЕНТАХ НА ЖИВОТНЫХ / STEM CELL TRANSPLANTATION IN ANIMAL EXPERIMENTS/</i> <i>Ашимов Ж.И., Токтосунов У.Т., Назир М.И., Джаксымбаев Н.Б./Ashimov J.I., Toktosunov U.T., Nazir Muhammad Imran, Jaxymbaev N.B.....</i>	<i>75</i>
<i>МЕХАНИЗМЫ И РОЛЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ПЕЧЕНИ/ MECHANISMS AND ROLE OF STEM CELL TRANSPLANTATION FOR THE TREATMENT OF LIVER DISEASES/</i> <i>Ашимов Ж.И., Токтосунов У.Т., Назир М.И., Джаксымбаев Н.Б./Ashimov J.I., Toktosunov U.T., Nazir Muhammad Imran, Jaxymbaev N.B.....</i>	<i>83</i>
<i>ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ И ЛЕТАЛЬНОСТИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМ ПЕРИТОНИТОМ (Обзор) / TREATMENT AND MORTALITY RATES AMONG PATIENTS WITH POSTOPERATIVE PERITONITIS(Overview)/</i> <i>Ашимов Ж.И., Токтосунов У.Т., Назир М.И., Джаксымбаев Н.Б./Ashimov J.I., Toktosunov U.T., Nazir Muhammad Imran, Jaxymbaev N.B.....</i>	<i>92</i>
<i>ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРНО-КОРРЕЛЯЦИОННОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ПЛАЗМЫ КРОВИ В СКРИНИНГЕ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА/ APPLICATION OF LASER CORRELATION SPECTROSCOPY OF BLOOD PLASMA IN SCREENING AND EARLY DIAGNOSIS OF CANCER/</i> <i>Чой Ен Джун / Choi En Djun</i>	<i>101</i>
<i>ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ ПЕРЕДОЗИРОВКИ ПАРАЦЕТАМОЛА/ HEPATOXICITY OF PARACETAMOL OVERDOSE/</i> <i>Кулушова Г.А./ Kulushova G.A.</i>	<i>109</i>
<i>ПОКАЗАТЕЛИ СТЕРЕОМЕТРИИ И ПЛАНИМЕТРИИ ИННОВАЦИОННОЙ КОНВЕРСИОННОЙ ЛАПАРОТОМИИ, УЛУЧШАЮЩИЕ ОПЕРАТИВНЫЙ ДОСТУП ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА/ INDICATORS OF STEREOOMETRY AND PLANIMETRY OF INNOVATIVE CONVERSION LAPAROTOMY, IMPROVING OPERATIVE ACCESS IN THE SURGICAL TREATMENT OF ACUTE APPENDICITIS/</i> <i>Ашимов Ж.И., Токтосунов У.Т., Назир М.И., Джаксымбаев Н.Б./Ashimov J.I., Toktosunov U.T., Nazir Muhammad Imran, Jaxymbaev N.B.....</i>	<i>123</i>

Актуальные вопросы хирургии

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ ОШИБКИ В СЛУЧАЕ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА В ЖЕНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Ашимов Ж. И.¹, Токтосунов У.Т.², Назир М.И.³, Джаксымбаев Н.Б.¹

¹ Кафедра хирургии ФУВ КГМИПнПК, г. Бишкек, КР

² Кафедра «Хирургических болезней» Международной Высшей Школы Медицины

³ Роль Метрополитен Университет

Аннотация

Острый аппендицит является очень распространенным заболеванием, которое служит одной из наиболее распространенных причин острой боли в животе с пожизненным риском 8,6% у мужчин и 6,7% у женщин.

Цель. На основе проведенного клинического исследования указать на распространенные ошибки в диагностике и лечении острого аппендицита у женщин.

Материал и методы. Проведен анализ историй болезней у 181 больного с острым аппендицитом, у которых в ходе лечения была допущена диагностическая ошибка. Представлена методика конверсии доступа.

Результаты. Анализ историй болезней у больных, прооперированных по поводу острого аппендицита, показал, что у 181 (6,7%) женщины была допущена диагностическая ошибка. В наших наблюдениях во всех случаях разрыв или перекрут кисты яичника был обнаружен на операционном столе, однако у 8 (4,4%) больных хирург вначале произвел аппендэктомию и лишь затем проверил состояние внутренних половых органов, выявил кровоизлияние в полость малого таза и разрыв яичниковой кисты.

Выводы. На основе итогов проведенного анализа историй болезней у 181 больного с острым аппендицитом, следует констатировать неприемлемый процент диагностических и лечебных ошибок. Ошибки в диагностике нередко приводили к ошибкам в лечении.

Ключевые слова: острый аппендицит, аппендэктомия, диагностическая ошибка, гистологическое исследование.

DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ERRORS IN THE CASE OF ACUTE APPENDICITIS IN THE FEMALE POPULATION

Ashimov J.I.¹, Toktosunov U.T.², Nazir Muhammad Imran³, Jaxymbaev N.B.¹

¹ Department of General Surgery Kyrgyz State Medical Institute of post-graduate training and continuous education named S. B. Daniyarov, Bishkek, Kyrgyz Republic

² Department of "Surgical Diseases" International Higher School of Medicine

³ Royal Metropolitan Medical University

Annotation

Acute appendicitis is a very common disease that serves as one of the most common causes of acute abdominal pain with a lifetime risk of 8.6% in men and 6.7% in women.

The aim is to point out common errors in the diagnosis and treatment of acute appendicitis in women on the basis of a clinical study.

Material and methods. The analysis of the medical histories of 181 patients with acute appendicitis, in whom a diagnostic error was made during treatment, was carried out. The method of access conversion is presented.

Results. An analysis of the medical histories of patients operated on for acute appendicitis showed that 181 (6.7%) women had a diagnostic error. In our observations, in all cases, rupture or torsion of the ovarian cyst was detected on the operating table, however, in 8 (4.4%) patients, the surgeon first performed an appendectomy, and only then checked the condition of the internal genitalia, revealed hemorrhage into the pelvic cavity and rupture of the ovarian cyst.

Conclusions. Based on the results of the analysis of the medical histories of 181 patients with acute appendicitis, an unacceptable percentage of diagnostic and therapeutic errors should be stated. Errors in diagnosis often led to errors in treatment.

Keywords: acute appendicitis, appendectomy, diagnostic error, histological examination.

Введение

Острый аппендицит является очень распространенным заболеванием, которое служит одной из наиболее распространенных причин острой боли в животе с пожизненным риском 8,6% у мужчин и 6,7% у женщин [1].

Хотя острый аппендицит является одной из наиболее распространенных причин острого хирургического вмешательства в брюшной полости, на долю которого приходится 250 000 операций по удалению аппендикита в Соединенных Штатах каждый год, большое количество других клинических состояний может имитировать проявление этой острой хирургической неотложности [2].

Острый живот – это клиническое проявление, требующее экстренного хирургического лечения. Во многих случаях быстрая диагностика часто имеет важное значение. Правильный диагноз позволяет улучшить ведение пациента и сократить количество ненужных операций.

Хотя аппендицит является очень распространенным заболеванием, особенно в западных странах, диагностика остается сложной задачей для хирурга и требует сочетания истории болезни, лабораторных анализов, клинической и диагностической визуализации (УЗИ, КТ и МРТ).

Диагнозы, связанные с острым животом, варьируются в зависимости от возраста и пола, и это сложнее у молодых женщин, у которых необходимо различать гинекологические и негинекологические заболевания.

Диагноз острого аппендикита по существу является клиническим. Аппендицит может первоначально проявляться периумбиликальной болью, которая мигрирует в правый нижний квадрант, классически более интенсивной над точкой McBurney. Боль может быть связана с лихорадкой наряду с тошнотой, рвотой и анорексией, которые классически возникают после появления боли.

PID pelvic inflammatory disease - воспалительное заболевание тазовых органов и острый аппендицит остаются двумя частыми патологиями у женщин детородного возраста, и по этой причине на эту тему было проведено много исследований [3, 4].

По оценкам, распространенность PID, о которой сообщалось самооценкой на протяжении всей жизни, составила 4,4% у женщин репродуктивного возраста (18-44 года) в США с сексуальным опытом. Основываясь на данных NHANES за 2013-2014 годы, по оценкам, 2,5 миллиона женщин в возрасте 18-44 лет в Соединенных Штатах сообщили о пожизненном диагнозе PID в анамнезе. Тем не менее, в Соединенных Штатах ежегодно регистрируется 250 000 случаев аппендикита, что составляет 1 миллион дней приема пациентов и встречается у 7% населения США с частотой 1,1 случая на 1000 человек в год [5].

Из-за сходных проявлений этих состояний высок процент ошибочного диагноза. На самом деле наиболее частой причиной жалоб на халатность врачей отделения неотложной помощи является пропущенный диагноз аппендикита [4].

Лабораторная диагностика

Простое выполнение рутинных анализов крови не позволяет нам дифференцировать PID и острый аппендицит, поскольку увеличение показателей воспаления (количества лейкоцитов и повышенного СРБ CRP) возможно в обоих клинических состояниях [4].

Рентгенологическая диагностика

Все женщины, которые обращаются в отделение неотложной помощи с острой болью в животе, проходят рентгенологическое обследование первого уровня [6, 7].

Среди них первым является ультразвуковое исследование брюшной полости (УЗИ). Это дает информацию о наличии свободной брюшной жидкости, свободного воздуха, кишечной непроходимости, патологиях паренхимы (печени, селезенки, почек, надпочечников, подже-

лудочной железы), аппендикулярных и гинекологических патологиях или состояниях (кисты придатков, перекруты яичников, абсцессы малого таза, миома матки и т.д.) и сосудистых заболеваниях (аневризмы или артериальные вскрытия) [4].

Ультразвуковое исследование брюшной полости (УЗИ). При дифференциальной диагностике между PID и острым аппендицитом ультразвуковое исследование брюшной полости может помочь в постановке диагноза, но в некоторых случаях это не является диагностическим, поскольку оба клинических состояния могут иметь сходные проявления (жидкость в поджелудочной железе и яичниках, сальпинги и аппендикс отечные и утолщенные) [8].

Компьютерная томография (КТ)

Когда клиническая картина неспецифична, а ультразвуковое исследование не является диагностическим, пациентам проводят компьютерную томографию брюшной полости (КТ) с контрастным веществом [6,7].

Компьютерная томография, по-видимому, является наиболее специфичным и чувствительным диагностическим тестом, обладающим наилучшей диагностической точностью при различении PID и острого аппендицита. Однако беременным женщинам этого следует избегать.

Аппендикс может быть трудно визуализировать в случаях разрыва аппендикса, который можно заподозрить при наличии очагового дефекта в стенке воспаленного аппендикса, аппендиколита вне аппендикса, скопления периаппендикулярной жидкости или внепросветного газа вблизи аппендикса [7].

В ретроспективном исследовании Hentour о роли КТ в дифференциальной диагностике между PID и острым аппендицитом было обнаружено, что только два результата КТ (диаметр аппендикса и утолщение левой маточной трубы) были очень точными для дифференциации PID от острого аппендицита [7].

Компьютерная томография обладает высокой точностью для определения причины острой тазовой боли, особенно острого аппендицита и PID. Чувствительность, специфичность и точность абдоминальной компьютерной томографии в диагностике аппендицита высоки. Однако компьютерная томография должна проводиться разумно из-за ее радиационного воздействия на уязвимые женские органы малого таза [9].

В некоторых центрах, особенно в Соединенных Штатах, использование в экстренных случаях ядерного магнитного резонанса (ЯМР) стало обычным делом при лечении острой боли в животе у женщин детородного возраста и беременных женщин [10-12].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является ценным инструментом при оценке подозрения на аппендицит, либо в качестве дополнения к первоначальному УЗИ правого нижнего квадранта, либо вместо него.

МРТ играет второстепенную роль, поскольку ее редко можно проводить в экстренных случаях, за исключением больниц с большими экономическими и технологическими ресурсами. Преимуществом является отсутствие облучения пациентов и отличная специфичность и чувствительность для наилучшего определения острого аппендицита или PID. Однако оно должно быть зарезервировано для конкретных групп населения [4].

Согласно критериям Американской коллегии радиологии (ACR American College of Radiology), ультразвук является основным методом визуализации у пациентов с острой тазовой болью из-за его доступности, экономической эффективности, неинвазивного характера и отсутствия ионизирующего излучения [13].

Диагностика острого аппендицита у женщин – основа его эффективного лечения у данной когорты населения. С учетом вышеизложенного относительно распространенности ошибок в диагностике, процент ошибок в лечении данного заболевания у данной когорты населения также находится на высоком уровне и является актуальной проблемой в мире.

Цель. На основе проведенного клинического исследования указать на распространенные ошибки в диагностике и лечении острого аппендицита у женщин.

Материалы и методы:

В Национальном Хирургическом Центре за период с 2006 по 2008 гг. было прооперировано 4220 больных с диагнозом «острый аппендицит», в том числе 2700 (64%) женщин и мужчин - 1520 (36%).

При интраоперационной констатации наличия воспалительных заболеваний придатков матки, либо при других острых гинекологических патологиях - производили конверсию доступа модифицированным методом.

Для этого до начала операции кожный разрез занимал промежуточное положение между Волковича – Мак-Берни и Леннандера.

Так же, как и при типичном доступе, при нашей модификации апоневроз наружной косой мышцы рассекается по ходу волокон, а края захватываются зажимами Кохера, с помощью которых края растягиваются в обе стороны.

При разведении краев апоневроза обнаруживаются волокна наружной косой мышцы живота, а также края влагалища прямой мышцы живота, тогда как при типичном доступе обнаруживается только внутренняя косая мышца. В проекции тупого раздвигания краев мышцы, при нашей методике зубчатым зажимом захватывается край передней стенки влагалища прямой мышцы живота и подтягивается в сторону пупка. В это время, после рассечения перимизий, косая мышца живота тупо разводится по ходу волокон. Кстати, это можно сделать одним пинцетом или сомкнутыми ножницами, постепенно погружая их вглубь мышечного пласта, как бы прочеркивая борозду в наружном направлении.

Если становится необходимым расширить рану, то при типичном доступе, к сожалению, приходится рассечь толщу внутренней косой мышцы, причем, независимо от того, в каком направлении расширять рану - вверх или вниз.

При нашей же модификации, не рассекая толщу внутренней косой мышцы, разрез можно осуществить по краю влагалища прямой мышцы живота, у места соединения апоневроза. Причем разрез любой длины можно продолжить вниз и вверх.

По данной методике мы произвели конверсию доступа 43 больным, у которых была допущена диагностическая ошибка.

При осмотре клиническая картина не всегда совпадает с операционной находкой и предполагаемыми морфологическими изменениями, то мы всем больным с острым аппендицитом за 1 час или во время операции вводили в/в метрид 100,0 и цефзол 2,0 в последующем его введение зависело от операционной находки и выявленных морфологических изменений.

Результаты и их обсуждение:

Распределение больных по возрасту и полу – табл. №1

Таблица №1.

Пол и возраст больных с острым аппендицитом.

Пол	Возраст						Всего
	14-20	21-30	31-40	41-50	51-69	60 и старше	
Мужчины	421 (27,6%)	379 (24,9%)	352 (23,2%)	178 (11,7%)	109 (7,2%)	81 (5,3%)	1520 (100%)
Женщины	850 (31,4%)	925 (34,3%)	262 (9,8%)	254 (9,4%)	220 (8,1%)	189 (7%)	2700 (100%)

Как видно из таблицы №1, во всех возрастных группах преобладают женщины, особенно в возрасте 14-30 лет (65,7%).

Создаётся впечатление, что женщины чаще болеют в возрастных группах 41-59 лет и старше (24,5%). Однако следует учесть, что в этих возрастных группах численность женщин по отношению к мужчинам в общей структуре населения значительно больше.

Таблица №2.

Форма острого аппендицита у лиц различного пола и возраста.

Возраст	Форма аппендицита							
	Катаральный		Флегмонозный		Гангренозный		Гангр.-перфоративный	
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
14-20	78	428	284	384	58	38	1	-
21-30	99	473	262	419	16	31	2	2
31-40	62	121	184	126	99	13	5	2
41-50	48	119	98	124	28	10	4	1
51-59	31	102	60	110	16	7	2	1
60 и старше	18	97	46	79	10	10	7	3
Всего	336	1340	934	1242	227	109	21	9

В таблице №2 приведены данные о распределении острого аппендицита по формам у больных различных возрастных групп с учетом пола. Гангренозный и гангренозно-перфоративный аппендицит чаще встречается у мужчин.

Острый флегмонозный аппендицит диагностируется немного чаще у женщин, но при этом следует учесть, что численность женщин в структуре населения нашей страны преобладает.

Острый катаральный аппендицит диагностируется более 3 раз чаще, чем у мужчин.

Анализ историй болезней у больных, прооперированных по поводу острого аппендицита, показал, что у 181 (6,7%) женщины была допущена диагностическая ошибка.

Так, у 152 (5,6%) больных при гистологическом исследовании удаленного отростка морфологических изменений в его стенке не найдено. Диагноз «острый аппендицит» выставлен лишь на основании клинических данных – боли внизу живота, больше справа слабо выраженные или сомнительные симптомы раздражения брюшины.

Во время операции отмечена гиперемия отростка. Это наблюдалось в основном у девочек 14-16 лет, а также у женщин до 30 лет. На основании гинекологического анамнеза можно было установить, что боли в животе появились в середине менструального цикла, она характеризовалась внезапностью, в ряде случаев иррадиировала в крестец, сопровождалась тошнотой, головокружением. С момента появления болей до первого осмотра хирургом, гинекологом и затем в процессе наблюдения (кратковременного) боль стихала.

Вагинальные и ректальные исследования были, как правило, без особенностей. Во время операции у больных в малом тазу определялось небольшое количество серозно-кровянистой жидкости, отросток был гиперемирован.

У этих больных, речь шла о дисменорее или овуляции с болевым синдромом, когда вскрытие созревшего фолликула сопровождается выходом яйцеклетки и жидкого гормонального содержимого в брюшную полость с небольшим количеством крови. У 14 (7,7%) больных обнаружена апоплексия яичника.

По данным авторов, почти у каждой 13-ой – 15-ой женщины наблюдается овуляторный синдром, не требующий хирургического вмешательства.

В вышеуказанных случаях хирурги допустили диагностическую ошибку, не придав должного внимания гинекологическому анамнезу, факту быстрого стихания боли в животе, неправильно оценили общую клиническую картину. Ещё более опасны диагностические ошибки обратного порядка, когда острый аппендицит с нетипичным течением принимается за овуляторный синдром, менструальную колику и больных своевременно не оперируют.

У 3 (1,7%) больных с диагнозом острый аппендицит, подвергнутых операции, во время вмешательства была обнаружена нарушенная трубная беременность. Речь шла о пациентках со стертой клинической картиной внематочной беременности, с удовлетворительным общим состоянием. Все эти женщины осматривались на УЗИ и гинекологом, который отверг наличие заболевания внутренних женских половых органов. Червеобразный отросток у них был изменен вторично. Считаем аппендэктомию в таких случаях оправданной. Гистологическое исследование подтвердило наличие острого или хронического воспаления в стенке отростка. Хотя эта диагностическая ошибка не влечет за собой серьезных последствий, все же точная предоперационная диагностика прервавшейся внематочной беременности необходима. Она позволила бы обоснованно выбрать оперативный доступ, своевременно включить в проведение операции гинеколога. Ошибки подобного рода свидетельствуют о необходимости соблюдения также правила: не полагаться на заключение УЗИ-исследования и гинеколога, в любых случаях самому производить вагинальное исследование.

У 21 (11,6%) больного, оперированного с диагнозом «острый аппендицит», во время вмешательства были обнаружены воспалительные изменения в правых придатках матки (с экссудатом или гнойным содержимым в малом тазу, правой маточной трубе). У всех оперированных больных были явные воспалительные изменения в отростке. Гистологически диагноз острого аппендицита подтвержден. До операции у большинства этих больных на УЗИ обнаружили воспалительные изменения внутренних женских половых органов, однако нельзя было исключить и приступ острого аппендицита. Речь идет о так называемом аппендико-генитальном синдроме. Мы полагаем, что в таких случаях аппендэктомия обоснована. Она заканчивается дренированием малого таза и маточной трубы с введением антибиотиков в послеоперационном периоде, это приводит к стиханию воспалительного процесса во внутренних женских половых органах.

У 5 (2,8%) больных во время операции был обнаружен перекрут и разрыв, у 14 (7,7%) – киста яичника. Диагностика перекрута или разрыва небольшой яичниковой кисты не проста, хотя пациентки были исследованы на УЗИ и осмотрены гинекологом. Хотя нет прямой зависимости между степенью кровотечения и выраженностью болевого синдрома, гинекологи все же диагностируют, как правило, разрыв кисты, лишь при значительных кровотечениях. С небольшим кровотечением при разрыве кисты яичника женщины поступают в хирургический стационар с диагнозом «острый аппендицит». С этим же диагнозом больные готовятся к операции. Клинико-лабораторные данные и УЗИ-исследования мало помогают в постановке правильного диагноза. По-видимому, для уточнения диагноза необходима пункция заднего свода и лапароскопия.

При разрывах кисты обычно обнаруживаются воспалительные изменения отростка, что дает основание к аппендэктомии. Гистологически диагноз катарального аппендицита подтверждается. Опасность кроется в нераспознанных разрывах яичника и необходимости в дальнейшем релапаротомии.

В наших наблюдениях во всех случаях разрыв или перекрут кисты яичника был обнаружен на операционном столе, однако у 8 (4,4%) больных хирург вначале произвел аппендэктомию и лишь затем проверил состояние внутренних половых органов, выявил кровоизлияние в полость малого таза и разрыв яичниковой кисты.

Таким образом, убедившись в несоответствии изменений в отростке и клинической картины, хирург обязан произвести ревизию органов брюшной полости, начиная с малого таза, и лишь обнаружив истинную причину заболевания и устранив ее, должен решать вопрос об аппендэктомии. Для этого мы рекомендуем взять на вооружение предложенную нами методику конверсии доступа, адекватный как для ревизии органов брюшной полости, так и для свободной манипуляции.

Профилактика осложнений с применением антибиотикотерапии (метрид и цефзол) обеспечивает благоприятное течение послеоперационного периода.

Выводы. На основе итогов проведенного анализа историй болезней у 181 больного с острым аппендицитом, следует констатировать неприемлемый процент диагностических и лечебных ошибок. Ошибки в диагностике нередко приводили к ошибкам в лечении. Данных ошибок можно было бы избежать при соблюдении определенных условий. Следовательно, необходимо провести учет всех распространенных допущенных ошибок для повышения качества диагностических и лечебных мер в отношении женщин с острым аппендицитом.

Литература:

- [1] Iqbal H (October 19, 2020) Perforated Appendicitis Masquerading as Bilateral Tubo-Ovarian Abscess. Cureus 14(10): e30464. doi:10.7759/cureus.30464
- [2] Amer, E. (2019). Mimickers of Acute Appendicitis. Doubts, Problems and Certainties about Acute Appendicitis. doi: 10.5772/intechopen.96351
- [3] (2017) Prevalence of Pelvic Inflammatory Disease in Sexually Experienced Women of Reproductive Age-United States, 2013-2014. Annals of Emergency Medicine 70(1): 28-30.
- [4] Perrone Gennaro, Petracca Gabriele Luciano, Prioriello Concetta, Morini Andrea, Bonati Elena, et al. Acute Abdomen in Woman of Childbearing Age: Appendicitis or Pelvic Inflammatory Disease? A Systematic Review. Biomed J Sci & Tech Res 35(4)-2018. BJSTR. MS.ID.005738.
- [5] Craig S (2020) Appendicitis: Practice Essentials, Background, Anatomy. Medscape.
- [6] Heiken JP, Katz DS, Menu Y (2017) Emergency Radiology of the Abdomen and Pelvis: Imaging of the Non-traumatic and Traumatic Acute Abdomen. IDKD Springer Series: 123-143.
- [7] El Hentour K, Millet I, Pages Bouic E, Curros Doyon F, Molinari N, et al. (2017) How to differentiate acute pelvic inflammatory disease from acute appendicitis? A decision tree based on CT findings. European Radiology 28 (2): 673-682.
- [8] Wongwaisayawan S, Kaewlai R, Dattwyler M, Abujudeh HH, Singh AK (2016) Magnetic Resonance of Pelvic and Gastrointestinal Emergencies. Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America 24(2): 419-43
- [9] Vaewwarune Brikshavana. Evaluation of Acute Pelvic Pain in Reproductive Aged Women with Abdominal Computed Tomography: Thammasat University Hospital study. Thammasat Medical Journal, Vol.19 No 4 October-December 2019
- [10] Byott S, Harris I (2016) Rapid acquisition axial and coronal T2 HASTE MR in the evaluation of acute abdominal pain. European Journal of Radiology 85(1): 286-290.
- [11] Mervak BM, Wilson SB, Handly BD, Altun E, Burke LM (2019) MRI of acute appendicitis. Journal of Magnetic Resonance Imaging 50(5): 1367- 1376.

-
- [12] Amit K Bhavsar, Gelner EJ, Shorma T (2020) Common Questions About the Evaluation of Acute Pelvic Pain - PubMed. American family physician 93(1).
- [13] Bhosale PR, Javitt MC, Atri M, Harris RD, Kang SK, Meyer BJ, et al. ACR Appropriateness Criteria® Acute Pelvic Pain in the Reproductive Age Group. Ultrasound Quarterly. 2016;32:108-15.

ПОКАЗАТЕЛИ ХОЛЕЛИТИАЗА В ПЛАНЕ ДИНАМИКИ И ВРЕМЕНИ НАСТУПЛЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ СТАДИИ НА СЕВЕРЕ И ЮГЕ КЫРГЫЗСТАНА

Ашимов Ж.И.¹, Токтосунов У.Т.², Назир М.И.³, Джаксымбаев Н.Б.¹

¹ Кафедра хирургии ФУВ КГМИПшПК, г. Бишкек, КР

² Кафедра «Хирургических болезней» Международной Высшей Школы Медицины

³ Роль Метрополитен Университет

Аннотация

Холелитиаз – актуальное заболевание в современном мире. Холелитиазом (желчнокаменной болезнью) страдает примерно 15% населения такой страны, как США.

Цель. Анализ динамики развития и сроков формирования хирургической стадии холелитиаза у жителей северного и южного регионов КР в сравнительном аспекте.

Материал и методы. Клинико-статистический анализ проведен по общепринятой методике. Разработана карта изучения заболеваемости из расчета на 100000 населения, сопоставлялась с данными, поступающими в Медико-информационный центр Минздрава Кыргызской Республики (М-ИЦ МЗ КР).

Результаты. Несмотря на колебания удельный вес холецистита, по поводу чего больные были прооперированы, среди всех больных с холелитиазом за годы исследования был относительно стабильным, составляя в среднем 35,2% по КР. В частности, по северному региону удельный вес холецистита составил в среднем 40,7%, тогда как по югу страны – 29,6%. Распространенность холелитиаза среди жителей севера страны почти в 2 раза выше, чем среди жителей юга, динамика прироста больных является относительно стабильной, составляя в среднем +5,7, тогда как на юге отмечается тенденция к опережающему и достоверному увеличению прироста холелитиаза год от года.

Выводы. Хотя распространенность холелитиаза среди жителей севера страны почти в 2 раза выше, чем среди жителей юга, динамика прироста больных является относительно стабильной, тогда как на юге отмечается тенденция к опережающему и достоверному увеличению прироста холелитиаза год от года. У жителей северных областей хирургическая стадия холелитиаза формируется значительно раньше, чем у жителей юга.

Ключевые слова: холелитиаз, хирургическая стадия, динамика развития, сроки формирования, северный и южный регионы КР, сравнительный аспект.

INDICATORS OF CHOLELITHIASIS IN TERMS OF DYNAMICS AND TIME OF ONSET OF THE SURGICAL STAGE IN THE NORTH AND SOUTH OF KYRGYZSTAN

Ashimov J.I.¹, Toktosunov U.T.², Nazir Muhammad Imran³, Jaxymbaev N.B.¹

¹ Department of General Surgery Kyrgyz State Medical Institute of post-graduate training and continuous education named S. B. Daniyarov, Bishkek, Kyrgyz Republic

² Department of "Surgical Diseases" International Higher School of Medicine

³ Royal Metropolitan Medical University

Annotation

Cholelithiasis is an actual disease in the modern world. Cholelithiasis (cholelithiasis) affects about 15% of the population of a country like the USA.

The aim is to analyze the dynamics of the development and timing of the formation of the surgical stage of cholelithiasis in residents of the northern and southern regions of the Kyrgyz Republic in a comparative aspect.

Material and methods. The clinical and statistical analysis was carried out according to the generally accepted methodology. A morbidity study map was developed based on 100,000 population, compared with data received by the Medical Information Center of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic (M-IC of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic).

Results. Despite fluctuations, the proportion of cholecystitis, for which patients were operated on, was relatively stable among all patients with cholelithiasis over the years of the study, averaging 35.2% by KR. In particular, in the northern region, the proportion of cholecystitis averaged 40.7%, while in the south of the country – 29.6%. The prevalence of cholelithiasis among residents of the north of the country is almost 2 times higher than among residents of the south, the dynamics of the increase in patients is relatively stable, averaging +5.7, while in the south there is a tendency to an outstripping and significant increase in the increase in cholelithiasis from year to year.

Conclusions. Although the prevalence of cholelithiasis among residents of the north of the country is almost 2 times higher than among residents of the south, the dynamics of the increase in patients is relatively stable, whereas in the south there is a tendency to an outstripping and significant increase in the increase in cholelithiasis from year to year. In residents of the northern regions, the surgical stage of cholelithiasis is formed much earlier than in residents of the south.

Keywords: cholelithiasis, surgical stage, development dynamics, formation time, north and south regions of the Kyrgyz Republic, comparative aspect.

Введение

Холелитиаз – актуальное заболевание в современном мире [1-3]. В метаанализе двадцати исследований с участием 1735 участников и 1197 пациентов с хроническим холециститом/желчнокаменной болезнью показано, что инфекция желчного пузыря *Helicobacter species* положительно коррелировала с повышенным риском хронического холецистита и желчнокаменной болезни, особенно *H. pylori* (ОШ = 3,05; 95% ДИ 1,81-5,14; $I^2 = 23,5\%$). Кроме того, анализ подгрупп по странам также показал положительную корреляцию между позитивностью *H. pylori* в желчном пузыре и риском хронического холецистита/желчнокаменной болезни. Для исследований в азиатских и неазиатских странах показатели составили 4,30 (95% ДИ 1,76-10,50; $I^2 = 37,4\%$) и 2,13 (95% ДИ 1,23-3,70; $I^2 = 0,0\%$) соответственно. Связь была более очевидной при использовании образца желчи и праймера гена уреазы. В заключение, этот метаанализ предоставил доказательства того, что существует положительная корреляция между инфекцией *H. pylori* в желчном пузыре и повышенным риском хронического холецистита и желчнокаменной болезни [4].

Желчнокаменной болезнью страдает примерно 15% населения США [5]. Рекомендуются, чтобы лица с установленным диагнозом желчнокаменной болезни были направлены к хирургу и/или гастроэнтерологу в течение 2 недель после первоначального проявления, независимо от тяжести или частоты симптомов [5]. Речь идет про хирургическую стадию холелитиаза.

Среди общего числа холецистэктомий, выполняемых ежегодно по поводу желчнокаменной болезни, наличие камней в желчных протоках составляет 5-15%; еще у небольшого процента из них после вмешательства образуются камни в общих желчных протоках. Чтобы избежать серьезных осложнений, которые могут возникнуть при холедохолитиазе, эти камни следует удалить. К сожалению, нет единого мнения об идеальной лечебной стратегии для выполнения таких задач. Долгое время прямой открытый хирургический доступ к желчному протоку был единственным уникальным подходом. Однако с появлением передовых эндоскопических, рентгенологических и минимально инвазивных хирургических методов число вариантов лечения увеличилось, и лечение этой патологической ситуации стало мультидисциплинарным. На сегодняшний день существует согласие в отношении предоперационного ведения и необходимости лечения желчнокаменной болезни холедохолитиазом, но все еще ведутся споры о том, как вылечить эти два заболевания одновременно [6, 7].

Желчнокаменная болезнь (холелитиаз) нередко приводит к хирургической стадии. В исследовании показано, что желчнокаменная болезнь была связана с более высокой частотой рака предстательной железы (РПЖ) (ОШ = 1,87, 95% ДИ: 1,06-3,31) после многофакторной корректировки на ковариаты. Частота РПЖ была увеличена у пациентов с камнями в желчном пузыре, но без холецистэктомии. В метаанализ были включены 7 исследований с участием 80 403 человек. Аналогичным образом, результаты показали, что желчнокаменная болезнь была связана с повышенным риском развития РПЖ (ОР = 1,35, 95% ДИ: 1,17-1,56) при доказательствах среднего качества. У пациентов с желчнокаменной болезнью с низким ИМТ частота РПЖ увеличилась. Более того, анализ подгрупп, основанный на регионе, показал, что желчнокаменная болезнь была связана с РПЖ в Европе (ОР = 1,24, 95% ДИ 1,03-1,51) и Азии (ОР = 1,32, 95% ДИ 1,24-1,41) [8].

С учетом того, что холелитиаз нередко приводит к хирургической стадии с резко отрицательными последствиями, на сегодня актуальное значение имеет выявление различных факторов риска данного заболевания [9-11].

Своевременное выявление факторов риска холелитиаза с целью оказания медико-профилактической либо хирургической помощи населению также актуально с учетом

экономических факторов. Согласно данным исследования, общие расходы больницы на холецистэктомию были увеличены по сравнению с отсроченным подходом (44500 ± 59000 долларов США против 35300 ± 16700 долларов США, $P = 0,019$) [12].

Однако нигде в современной литературе нет исследований по выявлению средовых факторов риска холелитиаза, как нет исследований динамики развития и сроков формирования хирургической стадии холелитиаза.

Целью работы является анализ динамики развития и сроков формирования хирургической стадии холелитиаза у жителей северного и южного регионов КР в сравнительном аспекте.

Материал и методы

Клинико-статистический анализ проведен по общепринятой методике. Разработана карта изучения заболеваемости из расчета на 100 000 населения, сопоставлялась с данными, поступающими в Медико-информационный центр Минздрава Кыргызской Республики (М-ИЦ МЗ КР). При этом, как уже указывалось выше, нами использована генеральная совокупность по всем указанным патологиям.

Как известно, изменениям распространенности заболеваний и другим характеристикам общественного здоровья присуща инерционность в пределах до 3-4-х лет, что не противоречит системному подходу к анализу данных, взятых по КР за 3 года. Для исследования с применением когортного метода были изучены статистические отчеты М-ИЦ МЗ КР (2003-2005 гг.).

Нами применялись линейный регрессионный анализ, логистический регрессионный анализ, непараметрический дисперсионный анализ по Краскелу-Уоллису, по Фридману, отношение шансов, критерий Вальда-Вольфовица, критерий знаков.

Результаты

Как видно из таблицы 1, несмотря на колебания данного показателя, удельный вес холецистита, по поводу чего больные были прооперированы, среди всех больных с холелитиазом за годы исследования (2003-2005) были относительно стабильными, составляя, в среднем 35,2% по КР.

Таблица 1.

Динамика заболеваемости холелитиазом среди населения северного и южного регионов КР

Годы	Регион	Холелитиаз	Холецистит	Удельный вес холецистита (%)
2003	Север	11395	4831	42,4
	Юг	8113	2531	31,2
2004	Север	10255	4061	39,6
	Юг	8181	2323	28,4
2005	Север	10826	4352	40,2
	Юг	9677	2835	29,3

Однако имеются различия по регионам. В частности по северному региону удельный вес холецистита составил в среднем 40,7%, тогда как по югу страны – 29,6%.

Таким образом, удельный вес холецистита, по поводу которого производилась операция, по северному региону выше, нежели по южному региону, что следует учитывать при выработке региональной стратегии медицинского обслуживания.

Таблица 2.
Трехлетняя эволюция распространенности холелитиаза (на 100 тыс.)
среди населения северного и южного регионов КР

Годы	Регион	Распространенность	Динамика прироста (%)	P
2003	Север	1078,2	+5,2	<0,05
	Юг	584,1	+4,6	<0,05
2004	Север	959,4	+5,8	>0,05
	Юг	586,3	+5,2	<0,05
2005	Север	944,6	+6,2	<0,05
	Юг	655,4	+9,2	<0,05

Как видно и таблицы 2, хотя распространенность холелитиаза среди жителей севера страны почти в 2 раза выше, чем среди жителей юга, динамика прироста больных является относительно стабильной, составляя в среднем +5,7, тогда как на юге отмечается тенденция к опережающему и достоверному увеличению прироста холелитиаза год от года.

Если говорить о длительности заболевания холелитиазом (период клинического проявления до формирования хирургической стадии и собственно операции по поводу холелитиаза), то следует заметить, что в среднем по КР этот срок составляет 16,2±3,4 лет.

Таблица 3.
Давность заболевания холелитиазом у больных жителей
северного и южного регионов КР

Давность (года)	Всего		Юг		Север	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<5	12	6	2	1	10	5
5-10	42	21	15	7,5	27	13,5
11-15	82	41	33	31,5	49	24,5
16-20	43	21,5	28	24	15	7,5
>20	21	10,5	22	11	1	0,5
Всего	200	100	100	50	100	50

Как видно из таблицы 3, лишь у 17 (8,5%) больных жителей юга давность развития холелитиаза составил <10 лет, тогда как у жителей северного региона такой срок давности заболевания отмечается у 37 (18,5%) больных, то есть более чем в 2 раза больше.

Такая же закономерность длительности заболевания холелитиазом сохраняется и в сроки от 11 до 15 лет, тогда как в сроки >15 лет удельный вес больных с холелитиазом составляет 50% среди жителей южного региона и всего 7% среди жителей северного региона.

Таким образом, у жителей северных областей хирургическая стадия холелитиаза формируется значительно раньше, чем у жителей юга. Тому подтверждение тот факт, что у 55,5% больных жителей юга давность холелитиаза составляет от 11 до 20 лет.

Выводы: Хотя распространенность холелитиаза среди жителей севера страны почти в 2 раза выше, чем среди жителей юга, динамика прироста больных является относительно стабильной, тогда как на юге отмечается тенденция к опережающему и достоверному увеличению прироста холелитиаза год от года. У жителей северных областей хирургическая стадия холелитиаза формируется значительно раньше, чем у жителей юга.

Литература:

- [1] Pang S, Ding T, Qiao S, Meng F, Wang S, Li P, Wang X. A novel YOLOv3-arch model for identifying cholelithiasis and classifying gallstones on CT images. *PLoS One*. 2019 Jun 18;14(6):e0217647. doi: 10.1371/journal.pone.0217647. PMID: 31211791; PMCID: PMC6581241.
- [2] Shenoy R, Kirkland P, Maggard-Gibbons M, Russell MM. Symptomatic Cholelithiasis: Do Minority Patients Experience Delays to Surgery? *J Surg Res*. 2020 Apr;272:88-95. doi: 10.1016/j.jss.2021.11.003. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34953371.
- [3] Warchałowski Ł, Łuszczki E, Bartosiewicz A, Dereń K, Warchałowska M, Oleksy Ł, Stolarczyk A, Podlasek R. The Analysis of Risk Factors in the Conversion from Laparoscopic to Open Cholecystectomy. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Oct 18;17(20):7571. doi: 10.3390/ijerph17207571. PMID: 33080991; PMCID: PMC7588875.
- [4] Wang L, Chen J, Jiang W, Cen L, Pan J, Yu C, Li Y, Chen W, Chen C, Shen Z. The Relationship between *Helicobacter pylori* Infection of the Gallbladder and Chronic Cholecystitis and Cholelithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan 6;2019:8886085. doi: 10.1155/2021/8886085. PMID: 33505946; PMCID: PMC7806380.
- [5] Littlefield A, Lenahan C. Cholelithiasis: Presentation and Management. *J Midwifery Womens Health*. 2019 May;64(3):289-297. doi: 10.1111/jmwh.12959. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30908805.
- [6] Cianci P, Restini E. Management of cholelithiasis with choledocholithiasis: Endoscopic and surgical approaches. *World J Gastroenterol*. 2020 Jul 28;27(28):4536-4554. doi: 10.3748/wjg.v27.i28.4536. PMID: 34366622; PMCID: PMC8326257.
- [7] E S, Srikanth MS, Shreyas A, Desai S, Mehdi S, Gangadharappa HV, Suman, Krishna KL. Recent advances, novel targets and treatments for cholelithiasis; a narrative review. *Eur J Pharmacol*. 2019 Oct 5;908:174376. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.174376. Epub 2019 Jul 22. PMID: 34303667.
- [8] Li YD, Ren ZJ, Gao L, Ma JH, Gou YQ, Tan W, Liu C. Cholelithiasis increased prostate cancer risk: evidence from a case-control study and a meta-analysis. *BMC Urol*. 2020 Oct 3;22(1):160. doi: 10.1186/s12894-022-01110-8. PMID: 36192737; PMCID: PMC9528176.
- [9] Chen L, Yang H, Li H, He C, Yang L, Lv G. Insights into modifiable risk factors of cholelithiasis: A Mendelian randomization study. *Hepatology*. 2020 Apr;75(4):785-796. doi: 10.1002/hep.32183. Epub 2020 Dec 13. PMID: 34624136; PMCID: PMC9300195.
- [10] Zdanowicz K, Daniluk J, Lebensztein DM, Daniluk U. The Etiology of Cholelithiasis in Children and Adolescents-A Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 2;23(21):13376. doi: 10.3390/ijms232113376. PMID: 36362164; PMCID: PMC9657413.
- [11] Mi J, Jiang L, Liu Z, Wu X, Zhao N, Wang Y, Bai X. Identification of blood metabolites linked to the risk of cholelithiasis: a comprehensive Mendelian randomization study. *Hepatol Int*. 2019 Dec;16(6):1484-1493. doi: 10.1007/s12072-022-10360-5. Epub 2019 Jun 15. PMID: 35704268.
- [12] Rice CP, Vaishnavi KB, Chao C, Jupiter D, Schaeffer AB, Jenson WR, Griffin LW, Mileski WJ. Operative complications and economic outcomes of cholecystectomy for acute cholecystitis. *World J Gastroenterol*. 2019 Dec 28;25(48):6916-6927. doi: 10.3748/wjg.v25.i48.6916. PMID: 31908395; PMCID: PMC6938729.

ФАКТОРЫ РИСКА РЕЛАПАРОТОМИЙ

Ашимов Ж.И.¹, Токтосунов У.Т.², Назир М.И.³, Джаксымбаев Н.Б.¹

¹ Кафедра хирургии ФУВ КГМИПшПЖ, г. Бишкек, КР

² Кафедра «Хирургических болезней» Международной Высшей Школы Медицины

³ Роль Метрополитен Университет

Аннотация

Лапаротомия, одна из трех основных первичных процедур, представляет собой более высокую долю операций и приводит к увеличению смертности в два-три раза в странах с низким уровнем дохода по сравнению со странами с высоким уровнем дохода.

Цель. Анализ причин вынужденных и спланированных ре- и ререлапаротомий.

Материал и методы. Клиническим материалом служили данные 91 больного, оперированного в хирургических отделениях ТГБ г. Ош по поводу острых заболеваний органов брюшной полости, осложненных перитонитом и у которых были выполнены вынужденные и спланированные релапаротомии (РЛ-1) и ререлапаротомии (РЛ-2). Показаниями к операции больным обеих групп являлись результаты клинического обследования, лабораторные показатели, данные рентгенологического и ультразвукового исследования.

Результаты. Наиболее частой причиной послеоперационного перитонита была острая осложненная патология тонкого и толстого кишечника – 42,9%; во-вторых, выраженная деструктивная патология, сопровождающаяся перитониальным осложнением – 28,6%. Выявлено, что вынужденные РЛ в 60,4% случаев выполнялись с лечебно-диагностической целью, а в 31,2% случаев только с лечебной целью. Между тем, РЛ-1 была спланирована исключительно с лечебно-диагностической целью в 55,8% случаев и только с лечебной целью в 34,9% случаев. Надо отметить, что в обеих группах больных в 26,8% случаев констатировано то, что хирурги имели недостаточный опыт повторных хирургических вмешательств. Если в 20% случаев причиной вынужденных РЛ-2 была незавершенность РЛ-1, то это было причиной спланированных РЛ в 74,4% случаев. В 20% случаев причиной вынужденных РЛ-2 была неадекватная хирургическая тактика. При этом удельный вес неадекватной оценки хирургической ситуации во время РЛ-1 составляет 40%.

Выводы. Развитию ПП способствовали в 37,5% случаев недостаточная санация и дренирование брюшной полости, а в 27% случаев недостаточная декомпрессия ЖКТ во время операции и в ранние сроки после операции. В 21% случаях недооценивается хирургическая ситуация, что в 16,6% случаев ведет к чрезмерной хирургической активности. В 47,9% случаев исходно сложные в хирургическом плане больные передоверяются хирургам с недостаточным опытом оперативных вмешательств. В 20% случаев причиной вынужденных РЛ-2 была незавершенность РЛ-1, а удельный вес неадекватной оценки хирургической ситуации во время РЛ-1 составляет 40%. Недостатки организационного характера имелись в 57,9% случаев. В 50% случаев РЛ-2 хирургами был выбран неадекватный оперативный доступ и санация брюшной полости при РЛ-1. При этом в 80% случаев диагностика вялотекущего перитонита и кишечной непроходимости была запоздалой.

Ключевые слова: брюшная полость, РЛ-1, РЛ-2, причины.

RISK FACTORS FOR RELAPAROTOMY

Ashimov J.I.¹, Toktosunov U.T.², Nazir Muhammad Imran³, Jaxymbaev N.B.¹

¹ Department of General Surgery Kyrgyz State Medical Institute of post-graduate training and continuous education named S. B. Daniyarov, Bishkek, Kyrgyz Republic

² Department of "Surgical Diseases" International Higher School of Medicine

³ Royal Metropolitan Medical University

Annotation

Laparotomy, one of the three main primary procedures, represents a higher proportion of operations and leads to a two- to three-fold increase in mortality in low-income countries compared to high-income countries.

The aim is to analyze the causes of forced and planned re- and re-laparotomies.

Material and methods. The clinical material was the data of 91 patients operated in the surgical departments of the Osh State Medical Hospital for acute abdominal diseases complicated by peritonitis and in whom forced and planned relaparotomies (RL-1) and re-laparotomies (RL-2) were performed. Indications for surgery for patients of both groups were the results of clinical examination, laboratory parameters, X-ray and ultrasound data.

Results. The most common cause of postoperative peritonitis was acute complicated pathology of the small and large intestine – 42.9%; secondly, pronounced destructive pathology, accompanied by a peritoneal complication – 28.6%. It was revealed that forced RL in 60.4% of cases were performed for therapeutic and diagnostic purposes, and in 31.2% of cases only for therapeutic purposes. Meanwhile, RL-1 was planned exclusively for therapeutic and diagnostic purposes in 55.8% of cases and only for therapeutic purposes in 34.9% of cases. It should be noted that in both groups of patients, in 26.8% of cases, it was stated that surgeons had insufficient experience of repeated surgical interventions. If in 20% of cases the reason for forced RL-2 was the incompleteness of RL-1, then this was the reason for planned RL in 74.4% of cases. In 20% of cases, the cause of forced RL-2 was inadequate surgical tactics. At the same time, the proportion of inadequate assessment of the surgical situation during RL-1 is 40%.

Conclusions. The development of PP was promoted in 37.5% of cases by insufficient sanitation and drainage of the abdominal cavity, and in 27% of cases by insufficient decompression of the gastrointestinal tract during surgery and early after surgery. In 21% of cases, the surgical situation is underestimated, which in 16.6% of cases leads to excessive surgical activity. In 47.9% of cases, initially surgically difficult patients are transferred to surgeons with insufficient experience of surgical interventions. In 20% of cases, the reason for forced RL-2 was the incompleteness of RL-1, and the proportion of inadequate assessment of the surgical situation during RL-1 is 40%. Organizational deficiencies were present in 57.9% of cases. In 50% of cases of RL-2, surgeons chose inadequate surgical access and sanitation of the abdominal cavity in RL-1. At the same time, in 80% of cases, the diagnosis of sluggish peritonitis and intestinal obstruction was delayed.

Keywords: abdominal cavity, RL-1, RL-2, causes

Введение

Лапаротомия, одна из трех основных первичных процедур, представляет собой более высокую долю операций [1-4] и приводит к увеличению смертности в два-три раза в странах с низким уровнем дохода по сравнению со странами с высоким уровнем дохода [5].

Операции на брюшной полости могут быть связаны с множеством осложнений, которые требуют повторной операции [6].

Осложнения после абдоминальной хирургии могут потребовать повторной или нескольких операций, повторной лапаротомии. Это связано со значительной заболеваемостью и смертностью [7].

Термин релапаротомия (RL) относится к операциям, выполняемым в течение 60 дней после первоначальной лапаротомии, при осложнениях, возникающих после первичной операции [3].

Согласно современной литературе, диагностические ошибки – распространенная причина повторных лапаротомий с отрицательными хирургическими итогами [8, 9].

20-летний ретроспективный анализ оценивает частоту диагностических ошибок, приводящих к клинически значимым результатам, в диапазоне от 2% до 20% в зависимости от метода или системы исследования [10].

Данные указывают на то, что в датских больницах отсутствуют стандартизированные протоколы оказания помощи пациентам, перенесшим экстренную лапаротомию, и что усиленное восстановление в послеоперационном периоде должно продолжаться более 72 часов после операции, чтобы окончательно снизить частоту осложнений и улучшить выживаемость. Отмечается, что хотя большинство (64%) осложнений в течение 30 дней после экстренной лапаротомии возникают более чем через 72 часа после операции, в датских больницах отсутствует мониторинг в период более чем через 72 часа после экстренной лапаротомии. Что в свою очередь является фактором риска релапаротомии [11].

В исследовании общими показаниями к повторной лапаротомии были кишечная непроходимость 29,1%, перитонит 16,4%, осложнения в виде стомы 16,4%, разрыв брюшной полости 10,9% [12]. В аналогичном исследовании релапаротомии выполнялись в основном по поводу непроходимости спаек и подтекания анастомоза [13].

Многофакторный анализ показал, что предыдущая операция на верхней части брюшной полости и длительное время операции были независимыми факторами риска ранней релапаротомии. Исход пациентов, перенесших 2 или более релапаротомий, был хуже по сравнению с пациентами, перенесшими только 1 релапаротомию [14].

Фактором риска релапаротомий также является экономический разрыв между странами с богатыми и бедными ресурсами [15], из которого следует, что хроническая нехватка человеческих и иных ресурсов повышает процент ошибок, которые далее приводят к необходимости повторных лапаротомий.

Одним словом, изучение факторов риска повторных лапаротомий является актуальной проблемой.

Цель. Анализ причин вынужденных и спланированных ре- и релапаротомий.

Материалы и методы

Клиническим материалом служили данные 91 больного, оперированного в хирургических отделениях ТГБ г. Ош по поводу острых заболеваний органов брюшной полости, осложненных перитонитом и у которых были выполнены вынужденные и спланированные релапаротомий (РЛ-1) и релапаротомий (РЛ-2).

Показаниями к операции больным обеих групп являлись результаты клинического обследования, лабораторные показатели, данные рентгенологического и ультразвукового исследования.

Возраст больных колебался от 18 до 68 лет. Как видно из таблицы 1, среди больных наибольший удельный вес был у больных молодого и среднего возраста (75,8%). Около две трети (73,6%) больных составляли мужчины. Итак, на медико-социальную значимость изучаемой проблемы, а именно значение РЛ и Р-РЛ в снижении послеоперационной летальности, указывают два момента: во-первых, абсолютное большинство больных с послеоперационными перитонитами, подвергнутых РЛ и Р-РЛ, составляют лица трудоспособного возраста, а, во-вторых, большинство больных – это мужчины.

Таблица 1.

Распределение больных по полу и возрасту

Пол	Всего		Возраст		
	абс.	%	18-45	46-59	60-68
Муж.	67	73,6	28	23	16
Жен.	24	26,4	10	8	6
Всего	91	100	38 (41,7%)	31 (34,1%)	22 (24,2%)

Полученные результаты

Удельный вес осложненной кишечной непроходимости как причина послеоперационного перитонита составлял 34,1%. Среди причин на втором месте по удельному весу – осложненная язвенная болезнь (28,6%), а на третьем – острый деструктивный аппендицит (15,4%). Удельный вес острого деструктивного холецистита (13,2%) и осложненного рака толстого кишечника (8,8%) в целом составляли 22%.

Итак, имела место следующая особенность:

во-первых, наиболее частой причиной послеоперационного перитонита была острая осложненная патология тонкого и толстого кишечника – 42,9%;

во-вторых, выраженная деструктивная патология, сопровождающаяся перитониальным осложнением – 28,6%; высокий удельный вес патологии дистального отдела желудочно-кишечного тракта, как источника инфицирования наиболее патогенной микрофлорой – 23,2%, а также частота сопутствующей патологии – у 72,4% больных.

Следует отметить, что у всех 91 больных уже во время первого оперативного вмешательства был выявлен острый перитонит различной степени распространённости.

Нами установлено, что в 60,5% случаев вынужденная РЛ выполнялась по поводу осложненной кишечной непроходимости, в 23,7% – осложненной язвенной болезни. Все другие заболевания (острый деструктивный аппендицит, холецистит, осложненный рак толстого кишечника) составляют не более 15%. Между тем в структуре спланированной РЛ 34,9% составляют оперативные вмешательства по поводу осложненной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Выявлено, что вынужденные РЛ в 60,4% случаев выполнялись с лечебно-диагностической целью, а в 31,2% случаев только с лечебной целью. Между тем РЛ-1 была спланирована исключительно с лечебно-диагностической целью в 55,8% случаев и только с лечебной целью в 34,9% случаев.

Результаты факторного анализа причин вынужденных и спланированных РЛ-1 и РЛ-2 показывают, что развитию послеоперационного перитонита способствовали в 37,5% случаев недостаточная санация и дренирование брюшной полости, а в 27% случаях недостаточная декомпрессия ЖКТ во время операции и в ранние сроки после операции.

В 21% случаев имела место недооценка хирургической ситуации, а в 16,6% случаев – чрезмерная хирургическая активность. В целом объективные причины были у 79,1% больных. Между тем трудно объяснить тот факт, что в 47,9% случаев исходно сложные в хирургическом плане больные были передоверены хирургам с недостаточным опытом оперативных вмешательств.

Надо отметить, что в обеих группах больных в 26,8% случаев констатировано то, что хирурги имели недостаточный опыт повторных хирургических вмешательств. Если в 20% случаев причиной вынужденных РЛ-2 была незавершенность РЛ-1, то это было причиной спланированных РЛ в 74,4% случаев. В 20% случаев причиной вынужденных РЛ-2 была неадекватная хирургическая тактика. При этом удельный вес неадекватной оценки хирургической ситуации во время РЛ-1 составляет 40%.

Факторный анализ показал, что недостаточный уровень клинического мышления врача, включая незнание стандартных диагностических и лечебных приемов, отмечалось почти у 50% больных. В 31,6% случаев имела место необъективная оценка клинической ситуации, когда хирург не смог логично осмыслить значение выявленных клинических данных и сформулировать правильный диагноз, а процент игнорирования мнения коллег и консультантов при принятии решений отмечается в 39,5% случаев.

К сожалению, недостатки организационного характера имелись практически в каждом случае повторной лапаротомии. Следует подчеркнуть, что у более 50% больных (57,9%) медицинскими работниками не соблюдались регламентированная система диагностики заболеваний и их лечения.

Нами установлено, что у 63,1% больных не было преимущественности в диагностике и лечении, а в 26,3% случаев диагностические меры не были предприняты вообще. Тем не менее, установлено, что в 92,6% случаев объективные трудности были связаны с кратковременностью пребывания больного в стационаре.

Следует отметить, что в 36,9% случаев причинами РЛ является неосмысленная хирургами незавершенность первой операции, а в 31,6% случаях незавершенность операции было обусловлено осложнениями во время операции в виде кровотечения, повреждения тканей и органов брюшной полости. Выявлено, что в 36,9% случаев хирурги были вынуждены свернуть операцию в виду технических затруднений.

Нами установлено, что причиной вынужденной РЛ-2 в 30% случаев были спаечная кишечная непроходимость, а в 50% - образование внутрибрюшных гнойников. В 80% случаев отмечались различные осложнения сопутствующей патологии. В 20% случаев имело место прогрессирование сопутствующей патологии. Спрограммированная РЛ-2 в 12,6% случаев преследовала задачу по передислокации дренажных трубок в брюшной полости, а в 6,3% - профилактику спаечной болезни.

Вызывает законную озабоченность тот факт, что в 50% случаев РЛ-2 была передоверена хирургам, выполнявшим РЛ-1, и по оценке рецензентов, не имеющих соответствующего опыта повторных оперативных вмешательств. К сожалению, практически у всех больных, подвергнутых РЛ-2, не были устранены гемоциркуляторные и метаболические нарушения.

Особо следует отметить, что в более половине случаев РЛ-2 хирургами был выбран неадекватный доступ. К сожалению, у половины больных, подвергнутых вынужденной РЛ-2, имело место неадекватная санация брюшной полости при РЛ-1. Более того, в 80% случаев такой ситуации диагностика вялотекущего перитонита и кишечной непроходимости оказалось запоздалой.

Нами выявлено, что осложнения после вынужденной РЛ-1 возникают у более половины больных, тогда как после РЛ-2 – у более двух третей больных. Между тем после спрограммированной РЛ-1 различного рода осложнения возникли у 25,9%, а после РЛ-2 осложнения возникли у 31,2% больных.

Выводы:

1. Развитию ПП способствовали в 37,5% случаев недостаточная санация и дренирование брюшной полости, а в 27% случаев недостаточная декомпрессия ЖКТ во время операции и в ранние сроки после операции. В 21% случаев недооценивается хирургическая ситуация, что в 16,6% случаев ведет к чрезмерной хирургической активности. В 47,9% случаев исходно сложные в хирургическом плане больные передоверяются хирургам с недостаточным опытом оперативных вмешательств.
2. В 20% случаев причиной вынужденных РЛ-2 была незавершенность РЛ-1, а удельный вес неадекватной оценки хирургической ситуации во время РЛ-1 составляет 40%. Недостатки организационного характера имелись в 57,9% случаев. В 50% случаев РЛ-2 хирургами был выбран неадекватный оперативный доступ и санация брюшной полости при РЛ-1. При этом в 80% случаев диагностика вялотекущего перитонита и кишечной непроходимости была запоздалой.

Список литературы:

- [1] Sincavage J, Msosa VJ, Katete C, Purcell LN, Charles A. Postoperative Complications and Risk of Mortality after Laparotomy in a Resource-Limited Setting. *J Surg Res.* 2021 Apr;260:428-435. doi: 10.1016/j.jss.2020.11.017. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33272596; PMCID: PMC7946708.
- [2] Loftus TJ, Morrow ML, Lottenberg L, Rosenthal MD, Croft CA, Smith RS, Moore FA, Brakenridge SC, Borrego R, Efron PA, Mohr AM. The Impact of Prior Laparotomy and Intra-abdominal Adhesions on Bowel and Mesenteric Injury Following Blunt Abdominal Trauma. *World J Surg.* 2019 Feb;43(2):457-465. doi: 10.1007/s00268-018-4792-6. PMID: 30225563; PMCID: PMC6330127.
- [3] Krishna MA, A., Shivamegowda, S., Kumar MA, A. et al. Relaparotomy—the Surgeons Nightmare. *Indian J Surg* 81, 354–359 (2019). <https://doi.org/10.1007/s12262-018-1823-3>
- [4] Chukwubuike Kevin Emeka. Relaparotomy in Children in a Developing Country: A 10-Year Review. *International Multispecialty Journal of Health (IMJH)* [Vol-7, Issue-7, July- 2020]
- [5] Bhangu A, et al., Mortality of emergency abdominal surgery in high-, middle- and low-income countries. *British Journal of Surgery*, 2016. 103(8): p. 971.
- [6] Sharma A, Sahu SK, Nautiyal M et al. To Study the Aetiological Factors and Outcomes of Urgent Re-laparotomy in Himalayan Hospital. *Chirurgia (Bucur).* 2016; 111(1): 58-63.
- [7] Abebe K, Geremew B, Lemmu B, Abebe E. Indications and Outcome of Patients who had Re-Laparotomy: Two Years' Experience from a Teaching Hospital in a Developing Nation. *Ethiop J Health Sci.* 2020 Sep;30(5):739-744. doi: 10.4314/ejhs.v30i5.13. PMID: 33911835; PMCID: PMC8047254.
- [8] Graber, M. L. Progress understanding diagnosis and diagnostic errors: Thoughts at year 10. *Diagnosis (Berl)* 7, 151–159 (2020).
- [9] Harada, T., Watari, T., Watanuki, S. et al. Diagnostic error rates and associated factors for lower gastrointestinal perforation. *Sci Rep* 12, 1028 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04762-y>

- [10] Egri C, Darras KE, Scali EP, Harris AC. Classification of Error in Abdominal Imaging: Pearls and Pitfalls for Radiologists. *Can Assoc Radiol J.* 2018 Nov;69(4):409-416. doi: 10.1016/j.carj.2018.06.006. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30318459.
- [11] Tengberg LT, Cihoric M, Foss NB, Bay-Nielsen M, Gögenur I, Henriksen R, Jensen TK, Tolstrup MB, Nielsen LB. Complications after emergency laparotomy beyond the immediate postoperative period - a retrospective, observational cohort study of 1139 patients. *Anaesthesia.* 2017 Mar;72(3):309-316. doi: 10.1111/anae.13721. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27809332.
- [12] Abdullah et al. Indication and Outcome of Abdominal Re Exploration in Pediatric Population. A Single Centre Experience. *Adv Basic Med Sci.* 2020; 6(1)
- [13] Prabhu Singh. Relaparotomy : Analysis of 50 Cases And Review of Literature. *Open Access J Surg* 2(5): OAJMS.ID.555600 (2017)
- [14] Hara T, Soyama A, Hidaka M, Kitasato A, Ono S, Natsuda K, Kugiyama T, Imamura H, Okada S, Baimakhanov Z, Kuroki T, Eguchi S. Analysis of early relaparotomy following living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2016 Nov;22(11):1519-1525. doi: 10.1002/lt.24500. PMID: 27342832.
- [15] Ahmad T, Bouwman RA, Grigoras I, Aldecoa C, Hofer C, Hoeft A, Holt P, Fleisher LA, Buhre W, Pearse RM; International Surgical Outcomes Study (ISOS) group. Use of failure-to-rescue to identify international variation in postoperative care in low-, middle- and high-income countries: a 7-day cohort study of elective surgery. *Br J Anaesth.* 2017 Aug 1;119(2):258-266. doi: 10.1093/bja/aex185. PMID: 288545

ОСТЕОСИНТЕЗ СЛОЖНЫХ РАЗДРОБЛЕННЫХ КОСТЕЙ КИСТИ ПУТЕМ ПРИМЕНЕНИЯ СПОСОБА ШНУРИРОВАНИЯ (Клинический случай)

Тукешов С.К.¹

¹ Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

Аннотация

Сложные раздробленные травмы рук (к примеру, переломы фаланговых костей пальцев) являются актуальной медико-социальной проблемой национальных систем здравоохранения, что особенно чувствительно для стран с невысоким уровнем социально-экономического развития.

Цель: обосновать эффективность и безопасность шнуркового способа остеосинтеза костей кисти при сложных раздробленных переломах (клинический случай).

Материалы и методы. Пациентка Орунтаева Ж. 42 г., ИБ № 24812, по отношению к которой был применен шнурковый способ остеосинтеза костей кисти.

Результаты. Максимальные силы переломов составили 180.2. Показатели по тугоподвижности составили 30.3 Н/мм. Хирургическое время составило 24 минуты, время до возврата к работе или повседневным делам 7.1 недели. Время до сращения костей составило ≤ 45 дней. Время флуороскопии 20.44 секунд. По итогам 6 месяцев наблюдений не произошло никаких осложнений.

Выводы. Шнурковый способ остеосинтеза при сложных раздробленных переломах костей руки обладает перспективностью для современной клинической практики с возможностью улучшения показателей эффективности и безопасности.

Ключевые слова: клинический случай; сложные раздробленные переломы кистей рук; патентное изобретение; шнурковый способ остеосинтеза; клиническая эффективность; клиническая безопасность.

OSTEOSYNTHESIS OF COMPLEX FRACTURED BONES OF THE HAND BY APPLYING THE LACING METHOD (Clinical case)

Tukeshov S.K.¹

¹ *KSMA named after I.K. Akhumbayev*

Annotation

Complex fragmented injuries of the hands (for example, fractures of the phalangeal bones of the fingers) are an urgent medical and social problem of national health systems, which is especially sensitive for countries with a low level of socio-economic development.

Aim: to substantiate the effectiveness and safety of the lacing method of osteosynthesis of hand bones in complex fractured fractures (clinical case).

Materials and methods. Patient Oruntaeva Zh., 42 years old, case No. 24812, in relation to which the lacing method of osteosynthesis of the bones of the hand was applied.

Results. The maximum fracture forces were 180.2. The stiffness indicators were 30.3 N/mm. The surgical time was 24 minutes, the time before returning to work or daily chores was 7.1 weeks. The time to bone fusion was less than 45 days. The fluoroscopy time is 20.44 seconds. According to the results of 6 months of observations, there were no complications.

Conclusions. The lacing method of osteosynthesis in complex fractured fractures of the arm bones has prospects for modern clinical practice with the possibility of improving efficiency and safety indicators.

Keywords: clinical case; complex fractured fractures of the hands; patent invention; lacing method of osteosynthesis; clinical efficacy; clinical safety

Введение

Сложные раздробленные травмы рук (к примеру, переломы фаланговых костей пальцев) являются актуальной медико-социальной проблемой национальных систем здравоохранения [1-5], что особенно чувствительно для стран с невысоким уровнем социально-экономического развития.

Более 50% травматических повреждений в мире приходится на страны с низким и средним уровнем дохода [6].

По итогам систематического обзора Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study GBDIRFS 2017 [7] в странах с низким и средним уровнем дохода показатели травматизации кисти стабильно увеличиваются на целых 25%.

Травмы кистей представляют собой значительное экономическое бремя, сопровождающееся высокими затратами на здравоохранение и производительность труда [8-9].

В результате полученных травм кисти страдает экономический трудоспособный сегмент населения, являющийся основной единицей производительности труда со средним пиковым возрастом 39,4 года [10].

Систематический обзор и метаанализ O'Hara NN et al. [11] показал, что по прошествии 12 месяцев наблюдений 40.5% пациентов не вернулись к прежней работе (95% CI: 8.4–83.4); из тех, кто вернулся, отсутствие на работе составило 102.3 дней (95% ДИ: 94.8–109.8); средняя потеря заработка составила \$14,621.

Хотя большинство переломов фаланг можно лечить неоперативно с помощью соответствующей иммобилизации, сложные переломы пальцев часто требуют своевременной диагностики и хирургического лечения [12].

По данным Meara JG et al. [13], по прогнозу до 2030 года страны с низким уровнем дохода не будут иметь адекватного доступа к надлежащему диагностическому оборудованию и квалифицированному хирургическому персоналу, что будет подвергать население большему риску возникновения долгосрочных последствий травматизации верхних конечностей.

Продолжая линию актуальности своевременной диагностики и хирургического лечения при сложных переломах пальцев, в мировой теории и практике диагностики и лечения сложных раздробленных повреждений кисти нет единого консенсуса [14, 15].

Следовательно, существует необходимость в проведении обзора современному состоянию мировой диагностики и хирургического лечения при сложных переломах пальцев с целью оптимизации существующих национальных алгоритмов, особенно в странах с невысоким уровнем дохода.

Цель: на клиническом примере пациентки продемонстрировать эффективность и безопасность шнуркового способа остеосинтеза костей кисти при сложных раздробленных переломах.

Материалы и методы

Больная Орунтаева Ж. 42 г., ИБ № 24812 поступила в клинику с жалобами: на наличие разможенной раны II пальца левой кисти, кровотечение из раны, боль в ране. Острое нарушение функции левой кисти. Из анамнеза: со слов больной, травму получила на работе в ресторане. Рука попала в мясорубку. Обратилась в отделение микрохирургии кисти НГМЗКР. Диагноз: неполная травматическая ампутация II левой кисти на уровне основной фаланги с раздроблением костей основной фаланги, средней фаланги и интерфалангеального PIP-сустава. Кровотечение. Компенсированное кровообращение.



Рис.1. Неполная травматическая ампутация 2-й левой кисти с раздроблением суставной головки основной фаланги



Рис.2. Неполная травматическая ампутация 2-й левой кисти с раздроблением суставной головки основной фаланги



Рис.3. Рентгенограмма левой кисти при поступлении.

Нами произведена операция остеосинтез шнурковым методом 2 средней и основной фаланги с фиксацией спицей Киршнера.

Способ шнуркового способа остеосинтеза костей кисти осуществляется следующим образом. Раздробленные отломки фаланги репозиционируются на свои позиции. Далее на

каждом отломке выполняются по 2 поперечных сквозных отверстия, отломки адаптируются и производится чрескостный остеосинтез полипропиленовой нитью 4.0 с прохождением через эти отверстия иглой нити, т.е. ушиванием костных отломков. Таким образом восстанавливается фаланга.



Рис. 4. Отверстия, выполненные инъекционной иглой

Узел завязывается на месте входа в первый отломок и выхода из последнего отломка, по типу обувных шнурков (отсюда метод можно назвать «шнурковый метод»). Костные отломки при завязывании узла плотно стягиваются в одно целое, с восстановлением прежней анатомической формы и функции фаланги, вплотную состыковываясь. Для выполнения отверстий используются инъекционные иглы от 10 мл шприца, которая прочно фиксируется к головке электродрели вместо спиц Киршнера.

В отличие от обычных спиц Киршнера игла позволяет практически без дополнительной травматизации мелких костных фрагментов выполнить отверстия, даже если это фрагмент размером в 0,5 см. После «шнуркового» остеосинтеза выполняется продольный трансартикулярный остеосинтез средней и основной фаланги спицей Киршнера для дополнительной стабилизации и фиксации отломков.

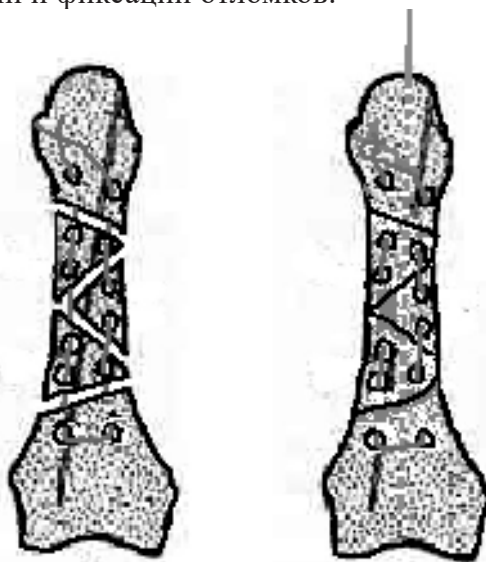


Рис. 5. Спицы Киршнера

Восстанавливается суставная капсула межфалангового сустава и сухожилия полипропиленовой нитью 4.0 на кожу. Гипсовая иммобилизация по тылу кисти.

Результаты и обсуждение

На утро после операции остеосинтез состоятельный, рана спокойная.



Рис.6. Восстановление суставной головки основной фаланги «шурковым» методом.



Рис.7. Вид после операции.

В нашем патентном изобретении максимальные силы переломов составили 180.2. Показатели по тугоподвижности составили 30.3 Н/мм.

Хирургическое время при применении нашего патентного изобретения составило 24 минуты, время до возврата к работе или повседневным делам 7.1 недели. Время до сращения костей при применении нашего патентного изобретения составило ≤ 45 дней.

Рана у пациентки зажила вторичным натяжением, так как мягкие ткани пальца были размозжены. На отдаленной контрольной рентгенограмме через 30 суток отмечается появление костной мозоли на линиях переломов.

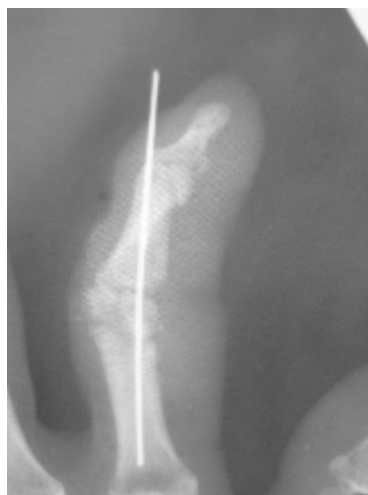


Рис.8. Рентген-снимки через 30 суток после операции

По итогам 6 месяцев наблюдений не произошло никаких осложнений. Хотя в нашем клиническом случае при применении патентного изобретения хирургическое время составило 24 минуты, время флуороскопии 20.44 секунд. Не было повторных попыток фиксации К-спицы. Все эти благоприятные факторы существенно повлияли на то, что не произошло никаких повреждений костей и мягких тканей пациентки.

На нашем клиническом примере пациентки продемонстрирована эффективность и безопасность шнуркового способа остеосинтеза костей кисти при сложных раздробленных переломах (патентное изобретение).

В нашем патентном изобретении максимальные силы переломов составили 180.2. Показатели по тугоподвижности составили 30.3 Н/мм.

В плане эффективности огромное значение имеют вопросы среднего хирургического времени остеосинтеза, среднего времени до радиологического сращения костей, силы сжатия, полного активного движения, среднего времени до возврата к работе или повседневным делам.

Время до сращения костей при применении нашего патентного изобретения составило ≤ 35 дней.

Хирургическое время при применении нашего патентного изобретения составило 24 минуты, время до возврата к работе или повседневным делам 7.1 недели.

Второй показатель – безопасность.

Кроме эффективности, применение К-спиц вызывает вопросы и в плане безопасности.

В нашем патентном изобретении по итогам 6 месяцев наблюдений не произошло никаких осложнений.

В вопросах безопасности применения К-спиц актуальное значение имеет общее число успешных попыток фиксации К-спиц. В нашем клиническом случае при применении патентного изобретения не произошло повреждений костей и мягких тканей пациентки. Хотя хирургическое время составило 24 минуты, время флуороскопии 20.44 секунд. Не было повторных попыток фиксации К-спицы.

Суммируя, по сравнению со спицами Киршнера и альтернативных вариантов остеосинтеза при множественных раздробленных переломах костей руки, по результатам нашего клинического случая патентное изобретение шнуркового способа продемонстрировало более высокие показатели эффективности и безопасности. Рекомендация для клинической практики заключается в применении нашего изобретения, которое имеет высокую перспективность по закрытию основных минусов метода спиц Киршнера с улучшением пока-

зателей эффективности и безопасности для пациентов с множественными раздробленными переломами костей руки. Следующей перспективностью результатов нашего клинического случая является возможность дальнейшей проработки шнуркового способа в предстоящих исследованиях, что внесет вклад в современную теорию.

Заключение

1. По сравнению с золотым стандартом (спицами Киршнера), а также существующими альтернативными вариантами остеосинтеза при сложных раздробленных переломах, наше патентное изобретение в виде шнуркового способа демонстрирует высокие показатели клинической эффективности и безопасности.
2. Максимальные силы переломов составили 180.2. Показатели по тугоподвижности составили 30.3 Н/мм.
3. Время до сращения костей при применении нашего патентного изобретения составило ≤ 35 дней. Хирургическое время при применении нашего патентного изобретения составило 24 минуты, время до возврата к работе или повседневным делам 7.1 недели.
4. Не было повторных попыток фиксации К-спицы, что привело к нулевым рискам повреждения костей и мягких тканей.
5. По итогам 6 месяцев наблюдений не произошло никаких осложнений, включая инфекционных.
6. Патентное изобретение шнуркового способа остеосинтеза при сложных раздробленных переломах костей руки обладает перспективностью для современных теоретических исследований и клинической практики с возможностью улучшения показателей эффективности и безопасности.

Список литературы

- [1] Ramlatchan SR, Pomerantz LH, Ganti L, Lee WK, Delk GT. Phalangeal Fracture Secondary to Hammering One's Finger. *Cureus*. 2020 Jul 21;12(7):e9313. doi: 10.7759/cureus.9313. PMID: 32839682; PMCID: PMC7440264.
- [2] Karl JW, Olson PR, Rosenwasser MP (2015) The epidemiology of upper extremity fractures in the United States 2009. *J Orthop Trauma* 29(8):e242–e244. doi:10.1097/bot.0000000000000312
- [3] Verver D, Timmermans L, Klaassen RA, van der Vlies CH, Vos DI, Schep NWL. Treatment of extra-articular proximal and middle phalangeal fractures of the hand: a systematic review. *Strategies Trauma Limb Reconstr*. 2017 Aug;12(2):63-76. doi: 10.1007/s11751-017-0279-5. Epub 2017 Mar 4. PMID: 28260179; PMCID: PMC5505877.
- [4] Gao Y, Wang Q, Zhu H, Xu Z. Timing for Surgical Stabilization with K-wires after Open Fractures of Proximal and Middle Phalangeal Shaft. *Sci Rep*. 2017 Sep 12;7(1):11359. doi: 10.1038/s41598-017-11918-2. PMID: 28900294; PMCID: PMC5595815.
- [5] de Putter CE, van Beeck EF, Polinder S, Panneman MJ, Burdorf A, Hovius SE, Selles RW. Healthcare costs and productivity costs of hand and wrist injuries by external cause: a population-based study in working-age adults in the period 2008-2012. *Injury*. 2016;47(7):1478–82.
- [6] Landaeta FJ, Shiozawa JN, Erdman A, Piazza C. Low cost 3D printed clamps for external fixator for developing countries: a biomechanical study. *3D Print Med*. 2020 Oct 23;6(1):31. doi: 10.1186/s41205-020-00084-3. PMID: 33095407; PMCID: PMC7585230.

- [7] Crowe CS, Massenburg BB, Morrison SD. Global trends of hand and wrist trauma: a systematic analysis of fracture and digit amputation using the Global Burden of Disease 2017 Study. *Inj Prev*. 2020 Oct;26(Supp 1):i115-i124. doi: 10.1136/injuryprev-2019-043495. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32169973; PMCID: PMC7571361.
- [8] Richards T, Clement R, Russell I, Newington D. Acute hand injury splinting - the good, the bad and the ugly. *Ann R Coll Surg Engl*. 2018 Feb;100(2):92-96. doi: 10.1308/rcsann.2017.0195. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29182002; PMCID: PMC5838697.
- [9] Robinson LS, Sarkies M, Brown T, O'Brien L. Direct, indirect and intangible costs of acute hand and wrist injuries: a systematic review. *Injury*. 2016; 47(12): 2614-26
- [10] Giustini M, de Leo A, Leti AA et al (2015) Incidence estimates of hand and upper extremity injuries in Italy. *Ann Ist Super Sanità* 51:305–312
- [11] O'Hara NN, Isaac M, Slobogean GP, Klazinga NS. The socioeconomic impact of orthopaedic trauma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Jan15;15(1):e0227907. doi: 10.1371/journal.pone.0227907. PMID: 31940334; PMCID: PMC6961943.
- [12] Taghinia AH, Talbot SG. Phalangeal and metacarpal fractures. *Clin Plast Surg*. 2019;46:415–423. doi: 10.1016/j.cps.2019.02.011
- [13] Meara JG, Leather AJM, Hagander L, et al. Global surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. *The Lancet* 2015;386:569–624. 10.1016/S0140-6736(15)60160-X
- [14] Krastman P, Mathijssen NM, Bierma-Zeinstra SMA, Kraan G, Runhaar J. Diagnostic accuracy of history taking, physical examination and imaging for phalangeal, metacarpal and carpal fractures: a systematic review update. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Jan 7;21(1):12. doi: 10.1186/s12891-019-2988-z. PMID: 31910838; PMCID: PMC6947988.
- [15] Dubreuil T, Mouly J, Ltaief-Boudrigou A, et al. Comparison of CBCT and multislice computed tomography in the assessment of extremity fractures. *J Comput Assist Tomogr*. 2019;43:372–378. doi: 10.1097/RCT.0000000000000843.

РЕНТГЕНОЛОГИЯ ОСТРОГО НИСХОДЯЩЕГО НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО МЕДИАСТИНИТА

Туркменов А.А.¹, Джаксымбаев Н. Б.²

¹ Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

² Кафедра хирургии ФУВ КГМИПшПК, г. Бишкек, КР

Аннотация

Одонтогенный нисходящий некротизирующий медиастинит является редким, но смертельным осложнением зубных инфекций. Уровень смертности остается высоким, до 40%, и в настоящее время нет единого мнения об оптимальном обследовании и ведении.

Цель. Усовершенствовать рентгенологическую диагностику осложнений у больных, оперированных по поводу гнойного медиастинита.

Материал и методы. 48 больных с гнойным медиастинитом и его осложнениями. Основной метод исследования – рентгенологический, включающий использование различных методик: обзорное полипозиционное исследование мягких тканей шеи, органов грудной клетки и брюшной полости.

Результаты. Высокая разрешающая способность рентгеновских лучей позволяла нам обнаружить ничтожно малое количество газа ($t=1,3$), которое не удавалось определить с помощью пальпации и аускультации, появилась возможность установить, в каких именно тканях располагается газ, а значит, и судить о глубине, локализации и распространенности гнойного процесса. При распространении гнойно-некротического процесса в заглочном пространстве у большинства пациентов рентгенологически определялось смещение пищевода кпереди ($t=0,8$) и появление тени расширенного предпозвоночного пространства ($t=1,2$). При рентгенологическом исследовании также выявляли увеличение тени средостения ($t=1,3$) и наличия газа за грудиной ($t=1,6$), что свидетельствовало о начале развития медиастинита.

Выводы. Основными рентгенологическими признаками одонтогенного медиастинита являются расширение средостения и глубоких клетчаточных пространств шеи, наличие в клетчаточных образованиях шеи и средостения пузырьков, полосок газа. Принципиальным моментом выполнения рентгеноскопии (рентгенографии) является проведение исследования в нескольких проекциях, что позволит определить наличие и степень распространенности процесса.

Ключевые слова: одонтогенный медиастинит, рентгенологические признаки.

X-RAY RADIOLOGY OF ACUTE DESCENDING NECROTIZING MEDIASTINITIS

Turkmenov A.A.¹, Jaxymbaev N.B.²

¹ *KSMA named after I.K. Akhumbayev,*

² *Department of General Surgery Kyrgyz State Medical Institute of post-graduate training and continuous education named S. B. Daniyarov, Bishkek, Kyrgyz Republic*

Annotation

Odontogenic descending necrotizing mediastinitis is a rare but fatal complication of dental infections. The mortality rate remains high, up to 40%, and currently there is no consensus on the optimal examination and management.

The aim is to improve the radiological diagnosis of complications in patients operated on for purulent mediastinitis.

Material and methods. 48 patients with purulent mediastinitis and its complications. The main method of investigation is X-ray, including the use of various techniques: overview polypositional examination of the soft tissues of the neck, chest and abdominal organs.

Results. The high resolution of X-rays allowed us to detect a very small amount of gas ($t=1,3$), which could not be determined by palpation and auscultation, it became possible to determine in which tissues the gas is located, and therefore to judge the depth, localization and prevalence of the purulent process. With the spread of the purulent-necrotic process in the pharyngeal space in most patients, the displacement of the esophagus anteriorly ($t=0.8$) and the appearance of the shadow of the expanded prevertebral space ($t=1.2$) were radiologically determined. X-ray examination also revealed an increase in the mediastinal shadow ($t=1.3$) and the presence of gas behind the sternum ($t=1.6$), which indicated the beginning of the development of mediastinitis.

Conclusions. The main radiological signs of odontogenic mediastinitis are the expansion of the mediastinum and deep cellular spaces of the neck, the presence of bubbles and gas strips in the cellular formations of the neck and mediastinum. The principal moment of performing radioscopy (radiography) is to conduct a study in several projections, which will determine the presence and extent of the process.

Keywords: odontogenic mediastinitis, radiological signs

Введение

Одонтогенный нисходящий некротизирующий медиастинит является редким, но смертельным осложнением зубных инфекций. Уровень смертности остается высоким, до 40%, и в настоящее время нет единого мнения об оптимальном обследовании и ведении [1-6]. Решающее значение имеет раннее распознавание ННМ, до распространения инфекции в средостение и развития сепсиса [7-11].

Диагноз требует высокого индекса подозрения; и в 1983 году Estrera установил критерий, который включал

- 1) клинические признаки тяжелой инфекции ротоглотки,
- 2) характерные признаки медиастинита на рентгенограмме грудной клетки (CXR chest x-ray) и компьютерной томографии с контрастным усилением (CECT contrast-enhanced computed tomography) грудной клетки,
- 3) документацию о некротизирующем средостении. инфекция при операции или вскрытии documentation of necrotizing mediastinal infection at operation or autopsy, и
- 4) установление взаимосвязи между нисходящим некротизирующим медиастинитом (ННМ) и ротоглоточным процессом [12].

Компьютерная томография является единственным наиболее важным инструментом для ранней диагностики ННМ и последующей процедуры хирургического дренирования, но она также имеет основополагающее значение при последующем наблюдении; она может быть полезна для оценки адекватности хирургического лечения или дренирования, а также для выявления рецидивирующих абсцессов и прогрессирования ННМ [13,14].

Тем не менее, уровень смертности остается высоким и, по оценкам, составляет от 25-40% до 60%, несмотря на достижения в области компьютерной томографии (КТ) [15].

Компьютерная томография (КТ) связана с воздействием ионизирующего излучения, что может представлять неизбежный риск. Увеличение использования ионизирующего излучения в диагностических целях, особенно компьютерной томографии (КТ), может увеличить риск возникновения рака в будущем [16].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) малоэффективна в диагностике медиастинита, за исключением случаев, когда первые два теста (компьютерная томография и рентген грудной клетки) все еще оставляют сомнения относительно состояния пациента [17].

Цель: Усовершенствовать рентгенологическую диагностику осложнений у больных, оперированных по поводу гнойного медиастинита.

Материалы и методы

48 больных с гнойным медиастинитом и его осложнениями. Основной метод исследования – рентгенологический, включающий использование различных методик: обзорное полипозиционное исследование мягких тканей шеи, органов грудной клетки и брюшной полости.

Результаты и обсуждение

Из 48 больных с острым одонтогенным медиастинитом в 26 случаях (54,2%) причиной медиастинитов явилась одонтогенная флегмона с вовлечением в процесс дна полости рта, в 6 (12,5%) – паратонзиллярный абсцесс, 2 (4,2%) получали лечение по поводу заглоточного абсцесса, а у одного (2,1%) был диагностирован абсцесс надгортанника и у 13 человек (27,0%) причиной одонтогенного медиастинита явились поверхностные флегмоны шеи.

Как показывают литературные данные и наш собственный опыт, у значительной части больных одонтогенными медиастинитами, поступающих в специализированные отделения, на начальных этапах явилась запоздалая диагностика. Данные о степени распространенности и локализации процесса представлены в табл. 1.

Таблица 1.

Локализация воспалительного процесса

Локализация	Количество	
	Абс.ч.	%
Шейная область	14	27,5
Переднее средостение	2	3,9
Верхне-заднее средостение	17	33,3
Заднее средостение	13	25,5
Тотальный медиастинит	2	9,8
Всего	48	100

Как видно из табл. 1, у наибольшего числа больных воспалительный процесс локализовался в шейной области – 14 человек (29,1%), передний медиастинит был выявлен у 2 больных (3,9%), верхне-задний медиастинит у 17 больных (33,3%), средостение задний – у 13 (25,5%) и тотальный медиастинит был диагностирован у 2 человек, что составило 9,8 % от общего числа пациентов этой группы.

Важное место в диагностике острого одонтогенного медиастинита занимает рентгенологическое исследование. Рекомендуются суперэкспонирование или жесткие снимки с передержкой, позволяющие определить положение и форму трахеи, бронхов, сосудов средостения, более четко видеть ограничение тени воспалительных процессов. Другие методы рентгенологического исследования (томография, пневмомедиастинография и др.), используемые с целью диагностики заболеваний средостения, также находят применение в клинической практике. Проведенные нами исследования по разработке методики прогнозирования показали, что достаточно информативные данные можно получить с помощью латеральной рентгенографии органов шеи.

Высокая разрешающая способность рентгеновских лучей позволяла нам обнаружить ничтожно малое количество газа ($t=1,3$), которое не удавалось определить с помощью пальпации и аускультации, появилась возможность установить, в каких именно тканях располагается газ, а значит, и судить о глубине, локализации и распространенности гнойного процесса.

В тех случаях, когда гнойный процесс локализуется в глубоких субфасциальных и межмышечных пространствах меняется обычное взаимоотношение структур шеи по отношению к воздушному столбу трахеи. Это было наглядно при расположении процесса между трахеей и пищеводом, когда контур первой отдавливался кпереди и передне-задний размер трахеи уменьшался (клинически это проявляется появлением симптомов нарастающего стеноза трахеи, обусловленного рестриктивными процессами в мягких тканях перитрахеального пространства).

При распространении гнойно-некротического процесса в заглочном пространстве у большинства пациентов рентгенологически определялось смещение пищевода кпереди ($t=0,8$) и появление тени расширенного предпозвоночного пространства ($t=1,2$).

При рентгенологическом исследовании также выявляли увеличение тени средостения ($t=1,3$) и наличия газа за грудиной ($t=1,6$), что свидетельствовало о начале развития медиастинита.

Вовлечение в процесс всех глубоких клетчаточных пространств на произведенной нами боковой рентгенограмме органов шеи обычно проявлялось в виде различной степени интенсивности, витиевой формы по типу «клубка дыма», тени со стороны мягких тканей шеи. Следует особо отметить, что на изученных снимках не было отчетливой и характерной

рентгенологической индивидуальности, присущей тем или иным тканевым анатомическим образованиям (мышечной, соединительнотканной, сосудистой и др.). На наш взгляд, вышеуказанные явления тесно связаны с хаотичным движением газовых элементов в клетчаточных пространствах шеи.

В случае импрегнирования газом мышечных образований шеи на боковой рентгенограмме они были представлены в виде рисунка, напоминающего елочку ($t=1,5$). Следует отметить, что ограничения скопления газа и уровень жидкости свидетельствовали о наличии газового абсцесса.

Косвенными рентгенологическими симптомами являются признаки воспалительного процесса в околопищеводном пространстве. Воспаление околопищеводной клетчатки шеи характеризовалось расширением и уплотнением околопищеводного пространства ($t=0,8$). Воспаление верхнего средостения проявлялось расширением срединной тени, нечеткостью контуров дуги аорты, смещением тени трахеи и пищевода. Воспаление в нижнем средостении устанавливали по ограниченному веретенообразному затемнению над диафрагмой справа ($t=0,6$).



Рис. 1. Боковая рентгенограмма

При развитии медиастинита в нижней трети средостения определяли веретенообразное затемнение над диафрагмой, которое выявляется только при исследовании больного в косых и боковых проекциях.

При благоприятном течении тень средостения уменьшается в размере и становится более прозрачной. В случае прогрессирования процесса сохраняется затемнение и расширение тени средостения. Процесс может распространиться на все его отделы и перейти на окружающие органы и ткани. Сохраняется нечеткость и сглаженность контуров аорты и легочной артерии. На фоне затемнения могут определяться множественные мелкие нечеткие просветления, свидетельствующие об абсцедировании клетчатки средостения.

Проведенные нами исследования в этом направлении показали, что достаточно

информативные данные можно получить с помощью обзорных рентгенологических исследований.

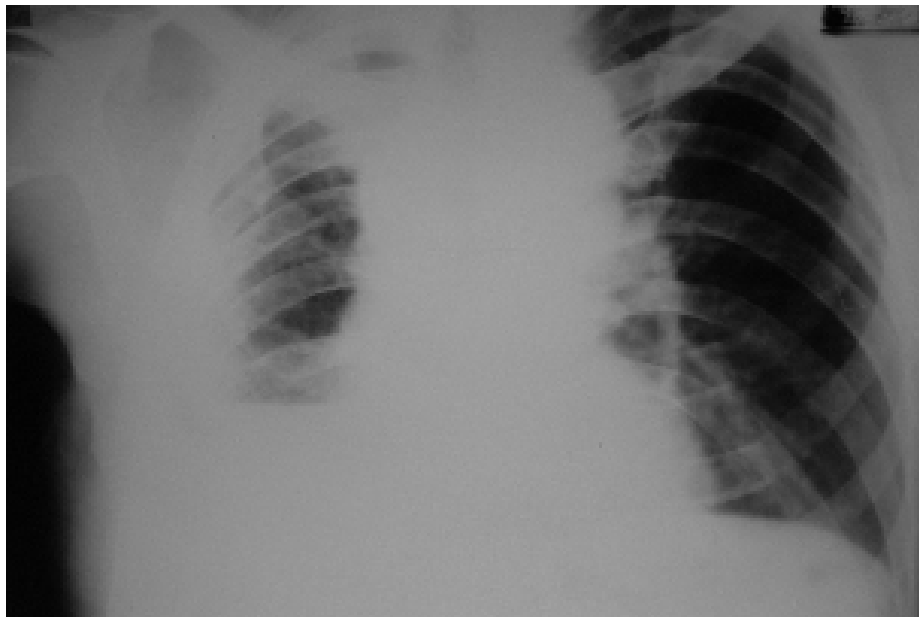


Рис. 2 Обзорная рентгенография грудной клетки прямой проекции

Первичное рентгенологическое исследование больных с подозрением на медиастинит включает в себя полипозиционное исследование органов грудной клетки, обзорное исследование области шеи, контрастное полипозиционное исследование пищевода в вертикальном и горизонтальном положениях больного с обязательным соблюдением последовательности их использования. При проведении обзорного полипозиционного исследования органов грудной клетки в прямой, боковой и косых проекциях оценивалось: состояние лёгких, наличие газа и жидкости в плевральных полостях, состояние средостения. Особое внимание уделялось выявлению эмфиземы средостения и мягких тканей грудной клетки и шеи.



Рис. 3 Обзорная рентгенография грудной клетки прямой проекции

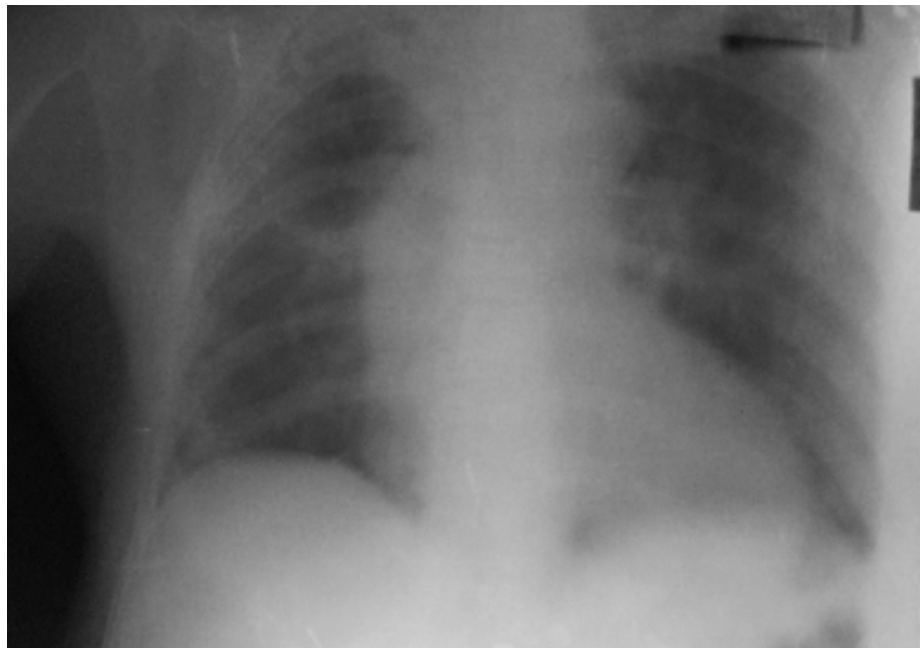


Рис. 4 Обзорная рентгенография грудной клетки прямой проекции

Как видно из рис. 3 и 4, рентгенологическая картина медиастинита характеризуется исчезновением выпячивания крупных сосудов ($t=1,5$), дуги аорты ($t=1,7$) и легочной артерии ($t=1,5$). Усиливается линия медиастинальной плевры с обеих сторон и отмечаются тени расширения средостения в начале в верхних отделах, затем – по всему средостению.

И по степени расширения тени средостения нами определялась тактика хирургического лечения ОМ.

Выводы

1. Основными рентгенологическими признаками одонтогенного медиастинита являются расширение средостения и глубоких клетчаточных пространств шеи, наличие в клетчаточных образованиях шеи и средостения пузырьков, полосок газа.
2. Принципиальным моментом выполнения рентгеноскопии (рентгенографии) является проведение исследования в нескольких проекциях, что позволит определить наличие и степень распространенности процесса.

Список литературы

- [1] YT Liew, Ghauth S, Ong YP, Zulkiflee AB. Drainage of severe descending Mediastinitis: 5-year experience in a single tertiary institution. B-ENT 2020;18(1):21-27
- [2] Fazli Yanik. Management of a difficult infectious disease: Descending necrotizing mediastinitis. J Infect Dev Ctries 2018; 12(9):748-754. doi:10.3855/jidc.10482
- [3] Sugio K, Okamoto T, Maniwa Y, Toh Y, Okada M, Yamashita T, Shinohara S, Yoshino I, Chida M, Kuwano H, Shiotani A. Descending necrotizing mediastinitis and the proposal of a new classification. JTCVS Open. 2020 Aug 19;8:633-647. doi: 10.1016/j.xjon.2021.08.001. PMID: 36004184; PMCID: PMC9390273.
- [4] Sada-Urmeneta Á, Agea-Martínez M, Monteserín-Martínez E, Antúnez-Conde R, Gascón-Alonso D, Arenas-De-Frutos G, Navarro-Cuellar C, Navarro-Cuellar I. Survival rate of odontogenic descending necrotizing mediastinitis. Our experience in last 5 years. Med

- Oral Patol Oral Cir Bucal. 2020 Jan 1;28(1):e65-e71. doi: 10.4317/medoral.25585. PMID: 36173718; PMCID: PMC9805333
- [5] Dhihintia Jiwangga. Clinical characteristic and management of descending necrotizing mediastinitis: a retrospective study, Dr. Soetomo Hospital, Surabaya. *J Vis Surg* 2018;4:246
- [6] Ochi N, Wakabayashi T, Urakami A, Yamatsuji T, Ikemoto N, Nagasaki Y, Nakagawa N, Honda Y, Nakanishi H, Yamane H, Monobe Y, Akisada T, Katayama H, Naomoto Y, Takigawa N. Descending necrotizing mediastinitis in a healthy young adult. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:2013-2017 <https://doi.org/10.2147/TCRM.S176520>
- [7] Kelvin Zhou MD. Diagnosis and management of odontogenic mediastinitis. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2020 <https://doi.org/10.1016/j.otot.2022.03.001>
- [8] Carrasco RCA, Vinitzky BI, Bolaños MFV, et al. Descending necrotizing mediastinitis of dental origin: a case study and review of the literature. *Rev ADM.* 2020;77(6):329-336. doi:10.35366/97623.
- [9] Soylu E, Erdil A, Sapmaz E, Somuk B T, Akbulut N. Mediastinitis as complication of odontogenic infection: A case report. *Niger J Clin Pract* 2019;22:869-71
- [10] Bhattacharjee, Hemanga & Goyal, Pirabu & Parshad, A & Aditya, Kumar. (2020). Descending Necrotizing Mediastinitis: A Surgical Challenge Managed Using Subxiphoid VATS.
- [11] Adil H, Jroundi L, Laamrani Z. Imaging of descending necrotizing mediastinitis: A report of 11 cases and review of the literature. *J Clin Images Med Case Rep.* 2019; 3(2): 1648.
- [12] Estrera AS, Landay MJ, Grisham JM, Sinn DP, Platt MR. Descending necrotizing mediastinitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1983;157(6):545-552.
- [13] Mazzella, Antonio, Santagata, Mario, Cecere, Atirge, La Mart, Ettore, Fiorelli, Alfonso, Tartaro, Gianpaolo, Tafuri, Domenico, Testa, Domenico, Grella, Edoardo, Perrotta, Fabio, Bianco, Andrea, Mazzarella, Gennaro and Santini, Mario. "Descending necrotizing mediastinitis in the elderly patients" *Open Medicine*, vol. 11, no. 1, 2016, pp. 449-460. <https://doi.org/10.1515/med-2016-0080>
- [14] QU Lu-yao, JIANG Bin, QIAN Wen-tao, CAI Xie-yi, ZHANG Wei-jie, LIANG Xiang, GUAN Xin. Diagnosis and treatment of descending necrotizing mediastinitis in 111 patients[J]. *China Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2018, 16(1): 60-63.
- [15] Pinkston J, Khoury CA, Raper JD. Necrotizing Mediastinitis Following Dental Extraction: A Case Report. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2020 Feb;6(1):45-48. doi: 10.5811/cpcem.2021.11.54567. PMID: 35226847; PMCID: PMC8885237.
- [16] Abuelhia, Elfatih & Alghamdi, Ali. (2020). Evaluation of arising exposure of ionizing radiation from computed tomography and the associated health concerns. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences.* 13. 295-300. 10.1080/16878507.2020.1728962.
- [17] Cirino LM, Elias FM, Almeida JL. Descending mediastinitis: a review. *Sao Paulo Med J.* 2017 Sep 7;124(5):285-90. doi: 10.1590/s1516-31802006000500011. PMID: 17262162.

МОРФОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ХОЛЕСТАТИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Ашимов Ж. И.¹, Токтосунов У.Т.², Назир М.И.³, Джаксымбаев Н.Б.¹

¹ Кафедра хирургии ФУВ КГМИПшПК, г. Бишкек, КР

² Кафедра «Хирургических болезней» Международной Высшей Школы Медицины

³ Роль Метрополитен Университет

Аннотация

Холестаз является одной из наиболее частых причин обращения за консультацией к гепатологу. Данные, полученные на уровне общин, свидетельствуют о том, что холестазом может страдать до 10-20% населения в целом.

Цель. Изучить морфологию печени при экспериментальном холестатическом гепатите.

Материал и методы. Экспериментальные исследования выполнены на 20 белых крысах линии Вистар с массой тела 220-350 г в соответствии с международными требованиями гуманного отношения к экспериментальным животным (адекватный уход, кормление, наркоз, гуманное выведение из опыта).

Результаты. У 5 из 10 крыс структура печени сохранена, однако в гепатоцитах наблюдались выраженные дистрофические изменения. Нами выявлено, что у большинства крыс (у 8 из 10) имело место дистрофия и фиброз печени. У 6 из них отсутствуют печеночные балки центральных вен, топография гепатоцитов в дольке хаотичная, из-за чего трудно установить желчные ходы. Количество клеток Купфера была в пределах нормы у 5 из 12 крыс.

Выводы. При моделировании холестаза в печеночной ткани развивается выраженная картина хронического гепатита, что проявляется, главным образом, резким нарушением дольчатого строения печени, интенсивным разрастанием соединительной ткани с образованием ложных долек, дистрофией и некрозом гепатоцитов, гистолимфоцитарной инфильтрацией паренхимы, в особенности вокруг портального тракта и кровеносных сосудов и, соответствующим нарушением системы кровообращения печеночной ткани.

Ключевые слова: морфология печени, экспериментальный холестатический гепатит.

LIVER MORPHOLOGY IN EXPERIMENTAL CHOLESTATIC HEPATITIS

Ashimov J.I.¹, Toktosunov U.T.², Nazir Muhammad Imran³, Jaxymbaev N.B.¹

¹ *Department of General Surgery Kyrgyz State Medical Institute of post-graduate training and continuous education named S. B. Daniyarov, Bishkek, Kyrgyz Republic*

² *Department of "Surgical Diseases" International Higher School of Medicine*

³ *Royal Metropolitan Medical University*

Annotation

Cholestasis is one of the most common reasons for seeking advice from a hepatologist. Data obtained at the community level indicate that up to 10-20% of the general population may suffer from cholestasis.

The aim is to study the morphology of the liver in experimental cholestatic hepatitis.

Material and methods. Experimental studies were performed on 20 white Wistar rats with a body weight of 220-350 g. In accordance with international requirements for humane treatment of experimental animals (adequate care, feeding, anesthesia, humane withdrawal from experience).

Results. In 5 out of 10 rats, the liver structure was preserved, but pronounced dystrophic changes were observed in hepatocytes. We found that the majority of rats (8 out of 10) had liver dystrophy and fibrosis. 6 of them lack hepatic beams of the central veins, the topography of hepatocytes in the lobule is chaotic, which makes it difficult to establish bile ducts. The number of Kupfer cells was within the normal range in 5 out of 12 rats.

Conclusions. When modeling cholestasis in hepatic tissue, a pronounced picture of chronic hepatitis develops, which is manifested mainly by a sharp violation of the lobular structure of the liver, intensive growth of connective tissue with the formation of false lobules, dystrophy and necrosis of hepatocytes, histolymphocytic infiltration of parenchyma, especially around the portal tract and blood vessels, and a corresponding violation of the circulatory system of hepatic tissue.

Keywords: liver morphology, experimental cholestatic hepatitis

Введение

Холестаз является одной из наиболее частых причин обращения за консультацией к гепатологу. Он возникает в результате изменения синтеза, секреции или потока желчи по желчевыводящим путям и определяется повышенным уровнем таких ферментов, как щелочная фосфатаза и гамма-глутамилтрансфераза [1-3].

Данные, полученные на уровне общин, свидетельствуют о том, что холестазом может страдать до 10-20% населения в целом [4].

Новые технологии и достижения в области диагностической радиологии и гастроэнтерологии вызвали необходимость лучшего понимания морфологических особенностей печени [5].

Исследования в области морфологии печени являются актуальными в современной медицинской науке [6-8].

Для радиологов и хирургов очень важно обновить знания о нормальной и вариантной морфологии печени, прежде чем диагностировать какие-либо заболевания печени [9].

Лабораторная крыса – одна из самых популярных экспериментальных моделей для экспериментальной хирургии печени. Целью исследования было изучение морфометрических параметров, физиологических данных, различий в конфигурации долей печени, билиарной системы и сосудистой сети (артерий, вен и лимфатических сосудов) печени у лабораторных крыс. Обнаружено множество вариаций в происхождении, направлении и разделении артериальной, венозной и лимфатической систем в печени крыс, а также обнаружили различия в морфометрических параметрах по сравнению с результатами, сообщенными другими авторами. Воротная вена была образована 4 притоками в 23% случаев, 3 ветвями в 64% и 2 притоками в 13%. Печеночная лимфа была отведена в 2 разных лимфатических узла [10].

Цель работы. Изучить морфологию печени при экспериментальном холестатическом гепатите.

Материал и методы

Экспериментальные исследования выполнены на 20 белых крысах линии Вистар с массой тела 220-350 г в соответствии с международными требованиями гуманного отношения к экспериментальным животным (адекватный уход, кормление, наркоз, гуманное выведение из опыта).

I серия. Контрольное исследование. Исследования проведены на 10 крысах линии Вистар (m-250-320 г). Для разведения были отобраны здоровые, упитанные, подвижные крысы в возрасте 7-8 месяцев.

Перед операцией проводилась премедикация: дроперидол 4 мг (0,5 мл 0,25% р-ра), димедрол 0,2 мг (0,15 мг 1% р-ра), анальгин 1,0 мг (1мл 50% р-ра). Спустя 5-10 мин крысы впадают в полусонное состояние и перестают реагировать на окружающую обстановку, а также слабые раздражители. В таком состоянии крысу забирали из кювета на манипуляционный стол.

Проводили внутримышечный кетаминный наркоз (0,1 мл.). После наступления наркозного состояния крысу укладывали на спину и фиксировали в таком положении на операционном столе. Затем удаляли шерсть в области эпигастрия и проводили обработку операционного поля раствором хлоргексидина, после чего выполняли срединную лапаротомию.

Передняя брюшная стенка рассекалась по срединной линии. Брюшную полость орошали 0,25% р-ром новокаина. Затем выполняли ревизию печени, осуществляли ее забор целиком для визуального осмотра и взвешивания. Крысу выводили из опыта. Кусочек

печени отправляли для гистологического исследования. Результаты исследования служили исходными данными в качестве нормы для последующего сравнения.

II серия. Экспериментальное моделирование ХСГ. Исследования проведены на 10 крысах линии Вистар (m-250-320 г.). Премедикация, обезболивание, доступ, лапаротомия осуществлялась как и в контрольной группе.

Методика эксперимента. Выполняли перевязку общего желчного протока. Послеоперационную рану послойно зашивали наглухо непрерывным погружным швом. В брюшную полость до этого вливали 5-10 мл 0,25% р-ра новокаина с антибиотиком. После окончания опыта крысу помещали в отдельный кювет. В первые 8-10 часов давали лишь воду, а затем кормление проводили обычным методом. В течение 30 суток осуществляли динамическое наблюдение за состоянием крысы с оценкой подвижности, упитанности крыс. Наблюдали за цветом склер глаза, мочи и кала.

На 30-е сутки крыс выводили из опыта путем декапитации на фоне кетаминового наркоза. Перед этим проводили контрольное биохимическое исследование крови. После лапаротомии проводили ревизию печени, ее забор целиком для визуального исследования (осмотр, измерение размеров, пальпация, срезы), а также осуществляли забор кусочка ткани для заключительного гистологического исследования.

Результаты и их обсуждение

У 5 из 10 крыс структура печени сохранена, однако в гепатоцитах наблюдались выраженные дистрофические изменения. Прежде всего, определялось нарушение дольчатости строения печеночной ткани, как из-за очагов некроза гепатоцитов, так и разрастания междольковой соединительной ткани с фибробластическими и гистоцитарно-лимфоидными клетками.

Нами выявлено, что у большинства крыс (у 8 из 10) имели место дистрофия и фиброз печени. Выраженные соединительнотканые септы не только деформируют дольчатое строение печени, но и создают различного размера псевдодольки, имеющие неправильную форму.

У 6 из них отсутствуют печеночные балки центральных вен, топография гепатоцитов в дольке хаотичная, из-за чего трудно установить желчные ходы.

Большая часть гепатоцитов со светлой, иногда с зернистой или пенистой цитоплазмой. Причем многие из них деформированы и имеют неправильную форму. Вокруг триады отмечается разрастание коллагеновых и эластических волокон.

На препаратах, как правило, имеет место картина пролиферации эпителия желчных капилляров, разрастание соединительной ткани и скопление пигментов в портальных трактах, а также дисконфлексация гепатоцитов (рис. 1).

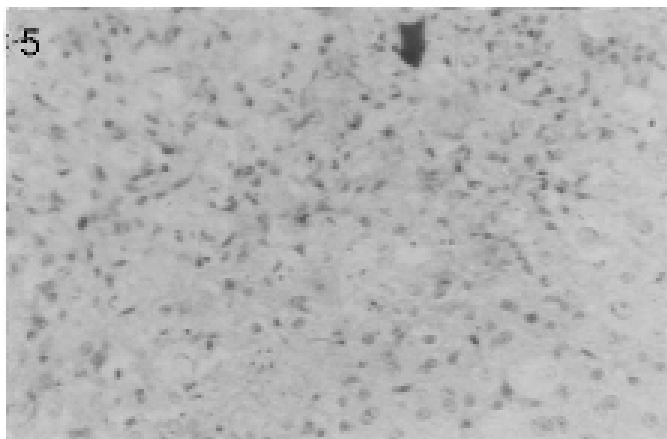


Рис. 1. Препарат печеночной ткани. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: $\times 280$

Нами выявлено, что местами балочное строение не прослеживается, так как гепатоциты расположены хаотично. Границы долек также не просматриваются. Такая картина была в 3-х препаратах. Соединительнотканые структуры как бы отодвигают печеночные пластинки друг от друга и разделяют дольку на фрагменты.

Нужно отметить, что межбалочное пространство разной ширины. Либо они расширены и заполнены белковой жидкостью, либо не выражены, как бы сдавлены набухшими гепатоцитами. Для некоторых гепатоцитов характерно была повышенная базофильность цитоплазмы, что свидетельствует об увеличении метаболической активности в цитоплазме.

Таким образом, структура печеночной ткани нарушена, границы долек практически не просматриваются: где-то они не выражены, а где-то представлены широкой прослойкой соединительной ткани. Кроме того, плотный хроматин, прослеживаемый у 6 из 10 крыс, свидетельствует о воспалительном процессе в печени.

В ряде препаратов (в 4-х случаях) балочное строение гепатоцитов также не выражено, отмечается полная дисконтактация гепатоцитов. Гепатоциты разные, причем большая их часть в состоянии выраженной жировой дистрофии (рис. 2).

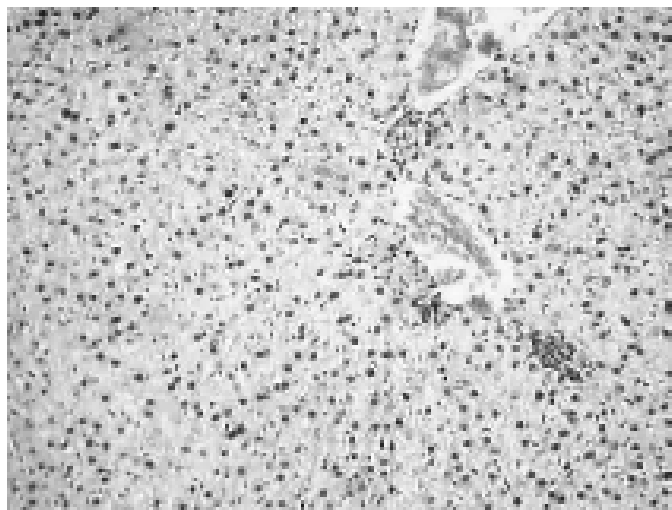


Рис. 2. Препарат печеночной ткани. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: x240

Часть гепатоцитов имеет включения в виде пылевидных и мелкокапельных жиров, а у части гепатоцитов отмечается деструкция мембранных структур клетки.

Следует заметить, что количество клеток Купфера была в пределах нормы у 5 из 12 крыс. В этой группе животных выявлено, что во многих дольках отмечается резкое, кистообразное расширение центральных вен, которые выполнены жидкостью, богатой белками, крови в них нет.

Между тем имеют место периваскулярные скопления фибробластических и лимфоидных клеток. В целом отмечается явная картина хронического гепатита с начальными проявлениями портальной гипертензии.

Нужно отметить, что некоторое количество гепатоцитов увеличено в размерах, они интенсивно базофильны, цитоплазма их однородна, ядра их увеличены с четко выраженными ядрышками. Причем топографически неизменные и поврежденные клетки не имеют четкой картины и границы.

Среди указанных гепатоцитов расположены и погибшие клетки, представляющие собой глыбки однородного вида и розового цвета, без клеточной реакции вокруг. Вся паренхима печени обильно инфильтрирована лимфоидными клетками, особенно по ходу триад (рис. 3).

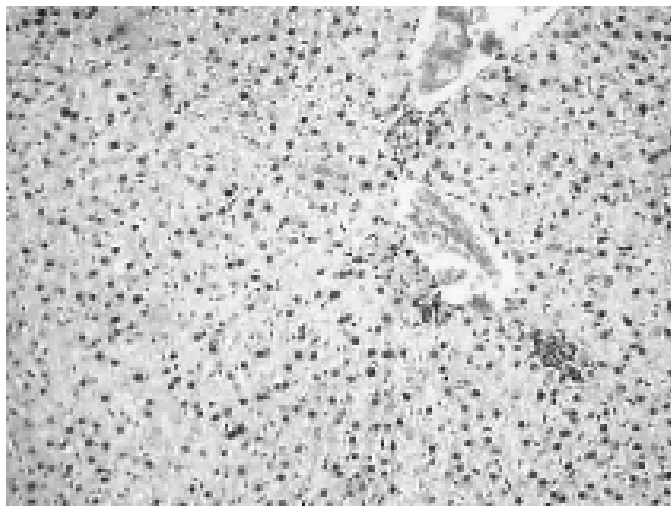


Рис. 3. Препарат печеночной ткани. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: x240

В 2-х случаях портальные тракты инфильтрированы небольшим количеством лимфогистиоцитарных элементов, желчные сосуды пусты. Также пусты кровеносные сосуды. Здесь так же, как и в центральных венах, встречаются кистообразные расширения, иногда очень значительные. Полость их заполнена жидкостью с большим количеством белка.

Гепатоциты с гидролитической дистрофией, которая проявляется появлением в клетке вакуолей, наполненных цитоплазматической жидкостью, больше всего вокруг триады и портального тракта.

Желчные сосуды наполнены желчью. Нужно отметить, что местами отмечается пролиферация желчных капилляров. Кровеносные сосуды печени полнокровны. Итак, имеет место выраженная картина ХСГ на фоне выраженных дистрофических изменений гепатоцитов. Причем местами имеются признаки формирующегося цирроза.

У 3-х крыс структура печени сохранена лишь местами. Большая часть органа не имеет нормальной структуры, отмечаются разной ширины междольковые пространства с той или иной степенью инфильтрации лимфогистиоцитарными элементами. У одной из крыс в этой группе имеются признаки интенсивной фибротизации паренхимы с образованием ложных долек.

На препаратах, как правило, выявляется картина тяжелой дистрофии гепатоцитов, их полиморфизм, разрастание соединительной ткани в портальном тракте с лимфогистиоцитарными элементами (рис. 4).

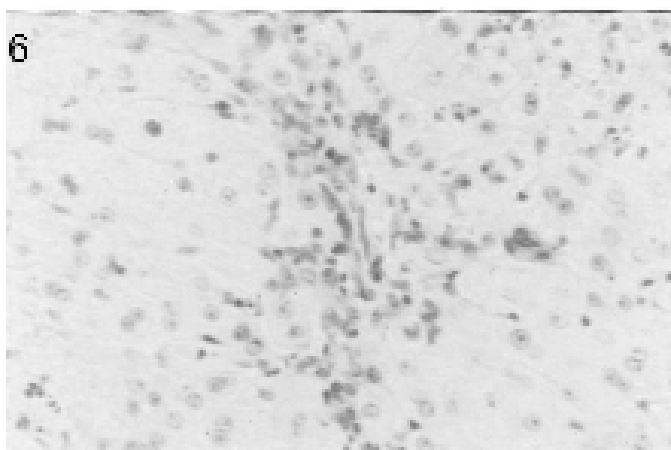


Рис. 4. Препарат печеночной ткани. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: x240

В 5-ти случаях кровеносные сосуды междольковых пространств резко полнокровны, желчные сосуды пустые, спавшиеся. Имеются многочисленные зерна желто-коричневого пигмента. Контуры клеток не имеют четкой границы, а хроматин ядра представляет собой мелкие диспергированные глыбки.

В этой группе крыс печеночные дольки в большинстве своем не имеют балочного строения, гепатоциты расположены хаотично, желчные ходы и центральные вены в части долек не просматриваются.

Гепатоциты представлены следующими разновидностями: одни крупные с однородно базофильной цитоплазмой с крупными ядрами, а другие в состоянии тяжелой жировой дистрофии. Так, местами в строении печени видны клеточные обломки и детрит без клеточной реакции (рис. 5).

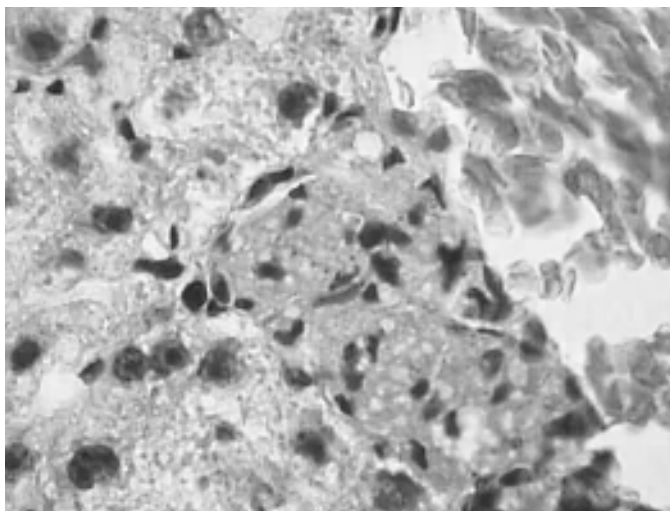


Рис. 5. Препарат печеночной ткани. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: x320

В отдельных триадах отмечается пролиферация эпителия желчных капилляров с формированием новых желчных сосудов. Таким образом, имеет место выраженный ХСГ с переходом в портальный цирроз на фоне тяжелой жировой дистрофии гепатоцитов.

Лишь у 1 крысы структура печеночной ткани сохранена, дольковое и балочное строение органа прослеживается четко. На препарате видна «ложная долька» с дистрофически измененными гепатоцитами и окруженная прослойками соединительной ткани и полнокровными сосудами (рис. 6).

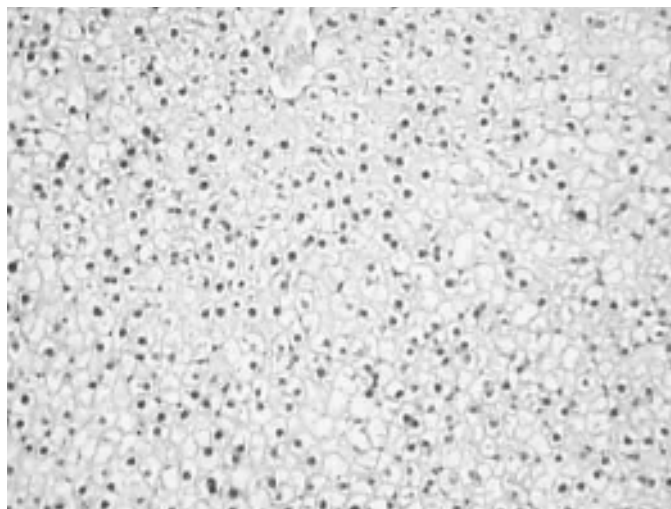


Рис. 6. Препарат печеночной ткани. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: x240

В зоне расположения кровеносных сосудов, в особенности вокруг триады печени и центральной вены, наблюдаются веерообразно расположенные гепатоциты, напоминающие пластины неправильной формы. В данном случае гепатоциты со слабоокрашенной цитоплазмой и ядром.

Между тем гепатоциты в подавляющем большинстве случаев (в 9 из 10 крыс) темноокрашенные, то есть функционально активные. Лишь по периферии отдельных долек имеются единичные или небольшие группы светлых, с зернистой цитоплазмой гепатоцитов (рис. 7).

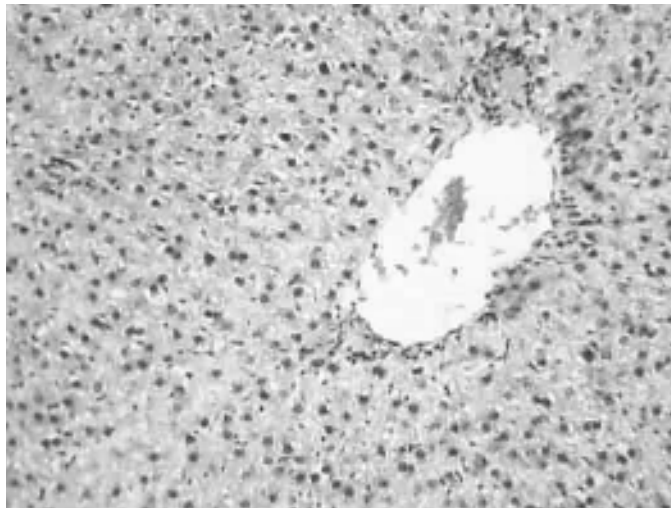


Рис. 7. Препарат печеночной ткани. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: x240

Гистолимфоцитарная инфильтрация печеночной ткани отмечается у 67%, а признаки дистрофии – у 16% опытных крыс. Явление фиброза (periцеллюлярный, перивенулярный и перидуктальный) имело место в 17% случаях.

Выводы

При моделировании холестаза в печеночной ткани развивается выраженная картина хронического гепатита, что проявляется, главным образом, резким нарушением дольчатого строения печени, интенсивным разрастанием соединительной ткани с образованием ложных долек, дистрофией и некрозом гепатоцитов, гистолимфоцитарной инфильтрацией паренхимы, в особенности вокруг портального тракта и кровеносных сосудов и, соответствующим нарушением системы кровообращения печеночной ткани.

Список литературы

- [1] Andrés José Gómez Aldana, MD. Diagnostic and therapeutic approach for cholestasis in the adult. Rev Colomb Gastroenterol/ 35 (1)2020 DOI: <https://doi.org/10.22516/25007440.375>
- [2] Lu L; Chinese Society of Hepatology and Chinese Medical Association. Guidelines for the Management of Cholestatic Liver Diseases (2020). J Clin Transl Hepatol. 2020 Aug 28;10(4):757-769. doi: 10.14218/JCTH.2020.00147. Epub 2020 Apr 29. PMID: 36062287; PMCID: PMC9396310.
- [3] Mawardi M, Alalwan A, Fallatah H, Abaalkhail F, Hasosah M, Shagrani M, Alghamdi MY, Alghamdi AS. Cholestatic liver disease: Practice guidelines from the Saudi Association for the Study of Liver diseases and Transplantation. Saudi J Gastroenterol 2019;27, Suppl S1:1-26

- [4] Pollock G, Minuk GY. Diagnostic considerations for cholestatic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jul;32(7):1303-1309. doi: 10.1111/jgh.13738. PMID: 28106928.
- [5] Justin Chin, Patrick O'Toole, Jun Lin. Hepatic morphology: variations and its clinical importance. *Eur. J. Anat.* 22 (3): 195-201 (2018)
- [6] Nešić I, Krstić N, Djelić N, Zdravković M, Tošković B, Djordjević M, Blagojević M. Liver anatomy, intrahepatic vascular and biliary branching system of the mole rat (*Spalax leucodon*). *Folia Morphol (Warsz).* 2020;80(4):888-894. doi: 10.5603/FM.a2020.0132. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33124033.
- [7] Chaudhari HJ, Ravat MK, Vaniya VH, Bhedi AN. Morphological Study of Human Liver and Its Surgical Importance. *J Clin Diagn Res.* 2017 Jun;11(6):AC09-AC12. doi: 10.7860/JCDR/2017/24467.10020. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28764141; PMCID: PMC5535334.
- [8] Justin Chin, Patrick O'Toole, Jun Lin. Hepatic morphology: variations and its clinical importance. *Eur. J. Anat.* 22 (3): 195-201 (2018)
- [9] Tambrallimath J. Study of morphological variations of liver and it's clinical significance. *Int J Anat Var.* 2019;14(4):77-78.
- [10] Vdoviaková K, Vdoviaková K, Petrovová E, Krešáková L, Maloveská M, Teleky J, Jenčová J, Živčák J, Jenča A Jr. Importance Rat Liver Morphology and Vasculature in Surgical Research. *Med Sci Monit.* 2016 Dec 2;22:4716-4728. doi: 10.12659/msm.899129. PMID: 27911356; PMCID: PMC5153322.

ИММУННАЯ РЕАКТИВНОСТЬ В СЛУЧАЕ ПРИМЕНЕНИЯ АУТО- И АЛЛОПЛАСТИКИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ ПРИ ПАХОВЫХ ГРЫЖАХ

Ашимов Ж. И.¹, Токтосунов У.Т.², Назир М.И.³, Джаксымбаев Н. Б.¹

¹ Кафедра хирургии ФУВ КГМИПшПК, г. Бишкек, КР

² Кафедра «Хирургических болезней» Международной Высшей Школы Медицины

³ Роль Метрополитен Университет

Аннотация

Ежегодно во всем мире проводится более 20 миллионов операций по удалению паховых грыж. Степень воспалительной реакции и окислительного стресса варьируется в зависимости от различных хирургических процедур.

Цель – изучить иммунную реакцию у больных с паховыми грыжами, у которых произведены ауто- и аллопластический методы герниопластики.

Материал и методы.

В исследование включены 40 пациентов с паховыми грыжами. Больные были разделены на 2 группы. В группе аутопластических методов было 20 пациентов, которым произведена пластика пахового канала по Бассини с использованием стандартных нитей капрон (полиамидная, синтетическая, скрученная) Волошь™. В группе аллопластических методов было 20 пациентов, которым произведена пластика пахового канала по Лихтенштейну.

Результаты. В ходе сравнения полученных результатов исследования отмечено, что в группе аллопластических методов герниопластики в послеоперационном периоде результаты достоверно отличались от исходного в сторону незначительного повышения. Содержание лейкоцитов составило $4,8 \pm 0,9$, моноцитов $7,0 \pm 2,3$, лимфоцитов $28,2 \pm 3,2$. Динамика субпопуляций Т-лимфоцитов составила CD3 – $48,6 \pm 10,8$, CD4 – $28,3 \pm 5,7$, CD8 – $32,07 \pm 5,7$, CD20 – $13,1 \pm 2,6$. В данной группе динамика уровня клеток также имела тенденцию к повышению. Концентрация цитокинов и иммуноглобулинов на 7-й день лечения в обеих клинических группах имели тенденцию к повышению. В группе аутопластических методов исходный уровень Ил-6 составлял $7,5 \pm 3,6$, на 7-е сутки – $9,05 \pm 3,4$. Исходный уровень IgM был равен $5,6 \pm 2,5$, а на 7-е сутки – $7,2 \pm 2$, отмечаются достоверные различия в сторону повышения титров в послеоперационном периоде. Содержание IgG у обеих групп до операции составило $10,1 \pm 5,5$ и $8,1 \pm 4,2$ соответственно. На 7-е сутки показатели составили $14,2 \pm 3,5$ и $9,2 \pm 2,5$ соответственно. При этом значение в группе аутопластических методов в послеоперационном периоде выше исходных значений примерно на 2%.

Выводы. В группе аутопластики динамика иммунологической реактивности и иммунный ответ на произведенную операцию немного выше, чем в группе аллопластического метода герниопластики. Проведенные исследования дают основание полагать, что плетеные шовные материалы в современной герниохирургии дают более высокую иммунологическую реактивность, что в свою очередь повышает риск воспалительных раневых осложнений в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: иммунологическая реактивность, иммунный ответ, иммунокомпетентные клетки, ауто- и аллопластика.

IMMUNE REACTIVITY IN THE CASE OF THE USE OF AUTO AND ALLOPLASTY IN SURGICAL INTERVENTION FOR INGUINAL HERNIAS

Ashimov J.I.¹, Toktosunov U.T.², Nazir Muhammad Imran², Jaxymbaev N.B.¹

¹ Department of General Surgery Kyrgyz State Medical Institute of post-graduate training and continuous education named S. B. Daniyarov, Bishkek, Kyrgyz Republic

² Royal Metropolitan Medical University

Annotation

More than 20 million inguinal hernia surgeries are performed worldwide every year. The degree of inflammatory reaction and oxidative stress varies depending on different surgical procedures.

The aim is to study the immune response in patients with inguinal hernias who have performed auto and alloplastic hernioplasty.

Material and methods. The study included 40 patients with inguinal hernias. The patients were divided into 2 groups. In the group of autoplasmic methods, there were 20 patients who underwent plastic surgery of the inguinal canal according to Bassini using standard nylon threads (polyamide, synthetic, twisted) Hair. In the group of alloplastic methods there were 20 patients who underwent plastic surgery of the inguinal canal according to Liechtenstein.

Results. In the course of comparing the results of the study, it was noted that in the group of alloplastic methods, hernioplasty in the postoperative period significantly differed from the initial one in the direction of a slight increase. The content of leukocytes was 4.8 ± 0.9 , monocytes 7.0 ± 2.3 , lymphocytes 28.2 ± 3.2 . The dynamics of subpopulations of T lymphocytes was CD3 – 48.6 ± 10.8 , CD4 – 28.3 ± 5.7 , CD8 – 32.07 ± 5.7 , CD20 – 13.1 ± 2.6 . In this group, the dynamics of the cell level also tended to increase. The concentration of cytokines and immunoglobulins on day 7 of treatment in both clinical groups tended to increase. In the group of autoplasmic methods, the initial level of Il-6 was 7.5 ± 3.6 , on the 7th day – 9.05 ± 3.4 . The initial IgM level was 5.6 ± 2.5 , and on the 7th day - 7.2 ± 2 , there were significant differences in the direction of increasing titers in the postoperative period. The IgG content in both groups before surgery was 10.1 ± 5.5 and 8.1 ± 4.2 , respectively. On day 7, the indicators were 14.2 ± 3.5 and 9.2 ± 2.5 , respectively. At the same time, the value in the group of autoplasmic methods in the postoperative period is about 2% higher than the initial values.

Conclusions. In the autoplasty group, the dynamics of immunological reactivity and the immune response to the operation performed are slightly higher than in the alloplastic hernioplasty group. The conducted studies give reason to believe that braided suture materials in modern herniosurgery give a higher immunological reactivity. Which in turn increases the risk of inflammatory wound complications in the postoperative period.

Key words: immunological reactivity, immune response, immunocompetent cells, auto and alloplasty.

Введение

Ежегодно во всем мире проводится более 20 миллионов операций по удалению паховых грыж. В Соединенных Штатах проводится почти 800 000 операций. Это многофакторное заболевание, поражающее людей всех возрастов и обоих полов. У 30% пациентов с паховой грыжей болезнь протекает бессимптомно, и только до 50% пациентов знают о наличии грыжи [1].

Степень воспалительной реакции и окислительного стресса варьируется в зависимости от различных хирургических процедур [2].

Целью исследования было сравнить степень воспалительной реакции между тотальной экстраперитонеальной пластикой total extraperitoneal repair (TEP) и пластикой по Lichtenstein при паховой грыже. Оба способа восстановления вызывают значительную воспалительную реакцию в организме ($P < 0,05$). Повышение уровня сывороточного hs-CRP и соотношения нейтрофилов и лимфоцитов было достоверно больше в группе открытой операции по сравнению с группой TEP через 2, 24 и 48 ч после операции ($P < 0,05$). Уровни МДА в сыворотке крови были достоверно выше ($P = 0,042$) только через 2 ч после операции в первой группе [2].

Были сравнены методы Lichtenstein и TEP в отношении эндокринной и воспалительной реакции на операцию и результатов раннего послеоперационного периода. Не было никакой разницы между двумя группами с точки зрения хирургических эндокринных реакций. Параметры воспалительной реакции варьировались. У пациентов TEP, примененный к значениям лейкоцитов, и среднее значение, проверенное через 6 часов, статистически значимо выше, в то время как среднее значение СРБ, проверенное через 6 часов, статистически значимо ниже у пациентов с TEP, чем у пациентов, перенесших операцию Lichtenstein. Ни за один период не было обнаружено существенных различий между группой Lichtenstein и группой TEP по уровню IL-6. Послеоперационные значения VAS в группе Lichtenstein были статистически значимо выше, чем у пациентов, перенесших TEP [3].

Целью исследования была оценка интенсивности системной воспалительной реакции (SIR-systemic inflammatory response) путем измерения уровней высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) в сыворотке крови, интерлейкина-6 (IL-6) и общего количества лейкоцитов у пациентов. Показано, что TEP и открытая пластика паховой грыжи по Lichtenstein вызывают значительную системную воспалительную реакцию в организме. Повышение сывороточных маркеров SIR после операции было статистически значимым в обеих группах. Наблюдалось, что повышение концентраций hsCRP и IL-6 в сыворотке крови было неоднозначным среди двух групп [4].

Целью систематического обзора было представить обзор воспалительной реакции и сывороточных маркеров, связанных с пластикой грыжи, и сравнить реакцию между пациентами, получавшими лечение с использованием сетки и без нее. Воспалительная реакция после вправления грыжи характеризовалась повышением уровня СРБ, ИЛ-6, лейкоцитов, нейтрофилов, ИЛ-1, ИЛ-10, фибриногена и $\alpha 1$ -антитрипсина и снижением лимфоцитов и альбумина в течение первых 24 часов после операции. Системная воспалительная реакция нормализовалась до или на седьмой послеоперационный день. У пациентов, получавших сетку, была обнаружена более высокая концентрация СРБ и ИЛ-6 в сыворотке крови по сравнению с пациентами, получавшими шовную пластику [5].

Цель следующего обзора состояла с том, чтобы оценить текущие данные о системных и аутоиммунных эффектах введения полипропиленовой сетки при лечении грыж. Показано, что реакция инородного тела после имплантации сетки инициирует острую воспалительную клеточную реакцию. Вовлеченные маркеры, такие как IL-1, IL-6, IL-10

и фибриноген, повышаются в циркуляции в присутствии полипропиленовой сетки, но возвращаются к норме через 7 дней после операции. Не выявлены какие-либо связанные с полипропиленовой сеткой долгосрочные системные эффекты [6].

В аналогичном систематическом обзоре не показана никакая связь при сравнении системного заболевания между группой полипропиленовой сетки и контрольными группами. Расчетный коэффициент риска составил 0,9 (95% ДИ 0,82-0,98). Нет никаких доказательств, указывающих на причинно-следственную связь между имплантацией полипропиленовой сетки и возникновением аутоиммунных расстройств [7].

В клиническом случае обнаружено, что полипропиленовые протезы действуют как адъюванты и могут быть пусковым механизмом для обострения иммунного ответа, адаптивного к аутоантигену. Показано, что в дополнение к местным осложнениям могут также возникать системные симптомы, связанные с использованием полипропиленовой сетки. При аутоиммунном [аутовоспалительном] синдроме, вызванном адъювантами (ASIA-Autoimmune [Auto-inflammatory] Syndrome Induced by Adjuvants), системные симптомы, будучи неспецифичными, затрудняют диагностику и часто не объясняются использованием полипропиленовой сетки [8].

Цель исследования – изучить иммунную реакцию у больных с паховыми грыжами, у которых произведены ауто- и аллопластический метод герниопластики.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 40 пациентов с паховыми грыжами. Больные были разделены на 2 группы. В исследование было включено 25 мужчин (62,25%) со средним возрастом $45,6 \pm 2,3$ лет и 15 женщин (37,5%), средний возраст которых составил $57,2 \pm 3,2$ лет.

В группе аутопластических методов было 20 пациентов, которым произведено пластика пахового канала по Бассини с использованием стандартных нитей капрон (полиамидная, синтетическая, скрученная) Волоть™. В группе аллопластических методов было 20 пациентов, которым произведена пластика пахового канала по Лихтенштейну. Пластика Лихтенштейна остается самой распространенной операцией в мире, применяемой в лечении паховой грыжи. Кожа и подкожная клетчатка рассекаются на 2 см выше и параллельно паховой складке. Вскрывается апоневроз наружной косой мышцы. Апоневроз наружной косой мышцы отделяется от семенного канатика до паховой связки, семенной канатик берется на держалку. Из элементов семенного канатика выделяется грыжевой мешок и без вскрытия погружается в брюшную полость. Выкраивается сетка, обычно мы используем синтетический полипропиленовый эндопротез размером 10x12 см. Первым швом медиальный край сетки подшивается к надкостнице лонной кости. Затем непрерывным швом нижний край сетки подшивается к паховой связке. После этого выкраивается отверстие под семенной канатик. Канатик помещается в отверстие. Отдельными узловыми швами верхний край сетки подшивается к сухожильной части внутренней косой мышцы. Последним швом края сетки сшиваются позади семенного канатика. При этом края не только сшиваются, но и подшиваются к паховой связке. Этот прием позволяет точно дозировать диаметр отверстия для семенного канатика. Непрерывным швом ушивается апоневроз наружной косой мышцы, отдельными швами монофиламентными нитями – собственная фасция подкожной клетчатки.

Все больные оперированы в период с декабря 2020 по апрель 2021 года в Национальном хирургическом центре Министерства здравоохранения Кыргызской Республики.

В группе аллопластических методов применяли полипропиленовые сетки со стандартным плетением производства Altaylar Medical (Турции). Прочность на разрыв: 18 кг/см², вес сетки: 70 гр./м², толщина нити: 0,15 мм, толщина сетки: 0,56 мм, размер пор: 1,2 мм – 1,4 мм.

Предоперационная подготовка больных зависела от величины грыжи, сопутствующих заболеваний и данных предоперационного обследования.

При грыжах малых и средних размеров, как правило, специальной подготовки не требовалось, при больших и гигантских выполнялась специальная подготовка: подготовка дыхательной системы (дыхательная гимнастика, ношение бандажа), подготовка кишечника (диета, очистительная клизма), при наличии сопутствующих заболеваний проводилась соответствующая терапия для создания стойкой компенсации.

При исследовании у пациентов применяли однократную предоперационную антибиотикопрофилактику препаратами Метронидазол 100,0 и Цефазолин 1,0 внутривенно капельно.

Произведена комплексная оценка иммунного статуса до операции и после. В ходе исследования были изучены субпопуляции лимфоцитов с рецепторами CD3, CD4, CD8, CD20, интерлейкин 6, интерлейкин 10. Иммуноглобулины А, М, G проводили следующим методом. Для анализа использована сыворотка крови пациентов и набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации Ig А, М, G фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск). Применен твердофазовый метод иммуноанализа, основанный на принципе «сэндвича». Анализ проводился в две стадии. На первой стадии калибровочные образцы с известной концентрацией Ig А, М, G и анализируемые образцы инкубировались в лунках стриптированного планшета с иммобилизованными моноклональными антителами к Ig А, М, G к легким цепям иммуноглобулинов человека с пероксидазой. После отмывания избытка конъюгата образовавшиеся иммунные комплексы выявлялись ферментативной реакцией пероксидазы с перекисью водорода в присутствии хромогена (тетра-метилбензидина). Интенсивность окраски хромогена была пропорциональна концентрации Ig А, М, G в анализируемом образце. После остановки пероксидазной реакции стоп-реагентом результаты учитывались фотометрически. Концентрацию Ig А, М, G определяли по калибровочному графику. Все исследования проведены в иммунологической лаборатории НЦФ МЗ КР (исполнители зав. лабораторией – к.м.н. Е.В. Дуденко и Сыдыкова С.).

Для парной оценки использовали критерии Стьюдента. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6.0». Статистически достоверными различиями считались при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Исходное содержание иммунокомпетентных клеток первого звена особо не отличалось в исследуемых группах. Так, содержание лейкоцитов и моноцитов в группе аутопластики составило $5,4 \pm 1,0$ и $5,6 \pm 2,5$ соответственно. Лимфоциты были в пределах $28,3 \pm 6,1$. Исходное содержание иммунокомпетентных клеток вторичного звена до операции составило: содержание CD3 – $47,2 \pm 12,9$, CD4 – $26,7 \pm 6,1$, CD 8 – $30,2 \pm 5,5$, CD 20 – $12,5 \pm 3,6$ (Таблица 1).

Таблица №1.

Сравнительные показатели динамики иммунокомпетентных клеток в обеих клинических группах

Показатели	Аутопластический метод		Аллопластический метод	
	До операции (n=20)	7 сутки (n=20)	До операции (n=20)	7 сутки (n=20)
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$5,4 \pm 1,0$	$5,2 \pm 1,01$	$4,8 \pm 1,1$	$4,8 \pm 0,9^*$
Моноциты, %	$5,6 \pm 2,5$	$5,6 \pm 2,4$	$5,5 \pm 2,5$	$7,0 \pm 2,3^*$
Лимфоциты, %	$28,3 \pm 6,1$	$30,3 \pm 5,8$	$26,2 \pm 4,01$	$28,2 \pm 3,2^*$

Показатели	Аутопластический метод		Аллопластический метод	
	До операции (n=20)	7 сутки (n=20)	До операции (n=20)	7 сутки (n=20)
GD3+ x10 ⁹ кл/л	47,2±12,9	49,05±12,6	47,4±10,7	48,6±10,8*
CD4- x10 ⁹ кл/л	26,7±6,1	28,3±5,7	26,9±5,9	28,3±5,7
CO8+x10 ⁹ кл/л	30,2±5,5	31,8±5,6	30,4±4,05	32,07±5,7*
CD20+x10 ⁹ кл/л	12,5±3,6	14,0±3,4	12,07±3,05	13,1±2,6*

* - p ≤ 0,05.

В послеоперационном периоде уровень лейкоцитов составил 5,2±1,01, тогда как уровень моноцитов был незначительно повышен и составил 5,6±2,4, в динамике уровень лимфоцитов составил 30,3±5,8, что немного превышает исходные показатели. Динамика субпопуляций Т-лимфоцитов составил: CD3 – 49,05±12,6, CD4 – 28,3±5,7, CD8 – 31,8±5,6, CD20 – 14,05±3,4. Как видно из таблицы, в группе аутопластического метода герниопластики показатели всех иммунокомпетентных клеток имели тенденцию к повышению.

В группе аллопластических методов герниопластики до операции уровень лейкоцитов составил 4,8±1,1, моноцитов 5,5±2,5, лимфоцитов 26,2±4,01. При исследовании исходного иммунного статуса у пациентов с аллопластикой содержание субпопуляций Т-клеток составило: CD3 – 47,4±10,7, CD4 – 26,9±5,9, CD8 – 30,4±4,05 CD20 – 12,07±3,05.

Динамика уровня иммунокомпетентных клеток в послеоперационном периоде в этой группе достоверно отличалась от исходного в сторону незначительного повышения. Так, содержание лейкоцитов составило в послеоперационном периоде 4,8±0,9, моноцитов 7,0±2,3, лимфоцитов 28,2±3,2.

Динамика субпопуляций Т-лимфоцитов составила CD3 – 48,6±10,8, CD4 – 28,3±5,7, CD8 – 32,07±5,7, CD20 – 13,1±2,6. В данной группе динамика уровня клеток также имела тенденцию к повышению.

Как следует из таблицы 2, исходная концентрация цитокинов и иммуноглобулинов была в пределах нормальных значений в обеих группах. Однако на 7-й день в послеоперационном периоде в обеих клинических группах показатели имели тенденцию к повышению. Особенно это выявлено в группе аутопластических методов. Так, до операции уровень Ил-6 составлял 7,5±3,6, на 7-е сутки послеоперационного периода концентрация ИЛ-6 имела тенденцию к повышению и составила 9,05±3,4.

Таблица №2

Сравнительные показатели цитокинов и иммуноглобулинов в обеих клинических группах

Показатель	Аутопластический метод		Аллопластический метод	
	До операции N=20	После операции 7 сутки N=20	До операции N=20	После операции 7 сутки N=20
ИЛ-6, г/мл	7,5±3,6	9,05±3,4	7,2±2,7	8,1±1,5*
ИЛ-10, г/мл	4,7±3,4	5,7±2,5	4,4±2,7	5,2±1,5*
Ig M, г/л	5,6±2,5	7,2±2,6	3,6±2,7	4,8±1,3*
Ig G, г/л	10,1±5,5	14,2±3,5	8,1±4,2	9,2±2,5*
Ig A, г/л	2,4±1,3	2,8±3,3	3,2±1,7	3,8±2,01*

* – p ≤ 0,05.

Исходный уровень IgM в группе аутопластических методов 5,6±2,5 и его содержание на 7-е сутки 7,2±2,6 соответственно имели достоверные различия в сторону повышения титров в послеоперационном периоде.

Содержание IgG у больных с паховыми грыжами обеих групп до операции составило $10,1 \pm 5,5$ и $8,1 \pm 4,2$ соответственно. Следует отметить, что в группе аутопластических методов исходные показатели были выше значений в группе аллопластических методов.

На 7 сутки в послеоперационном периоде в обеих группах показатели составили $14,2 \pm 3,5$ и $9,2 \pm 2,5$ соответственно. При этом значение в группе аутопластических методов в послеоперационном периоде выше исходных значений примерно на 2 %.

Исходная концентрация IgA в обеих группах до операции была в пределах нормальных значений и составила $2,4 \pm 1,3$ и $3,2 \pm 1,7$ соответственно. На 7-е сутки в послеоперационном периоде значения были выше исходных значений, но были в пределах верхней границы нормы $2,8 \pm 3,3$ и $3,8 \pm 2,0$ соответственно.

Выводы

Таким образом, динамика иммунологической реактивности у больных с паховыми грыжами достоверно увеличилась на 7-е сутки послеоперационного периода по сравнению с исходными данными по всем исследуемым параметрам.

Особенно отчетливо заметно это в группе аутопластики, где применяли стандартные плетеные шовные материалы. Так, в группе аутопластики динамика иммунологической реактивности и иммунный ответ на произведенную операцию немного выше, чем в группе аллопластического метода герниопластики. Проведенные исследования дают основание полагать, что плетеные шовные материалы в современной герниохирургии дают более высокую иммунологическую реактивность, что в свою очередь повышает риск воспалительных раневых осложнений в послеоперационном периоде.

Список литературы

- [1] Quispe MRF, Salgado Júnior W. Transabdominal preperitoneal (TAPP) versus open Lichtenstein hernia repair. Comparison of the systemic inflammatory response and the postoperative pain. *Acta Cir Bras.* 2019 Feb 28;34(2):e201900206. doi: 10.1590/s0102-8650201900206. PMID: 30843939; PMCID: PMC6585912.
- [2] Saini R, Bains L, Hadke NS, Koner BC, Singh R, Lal P. Evaluation of oxidative stress response in endoscopic and Lichtenstein hernia repair: A randomized control study. *Int J Abdom Wall Hernia Surg* 2020;3:148-54
- [3] Ulusoy S, Özer M, Albuz Ö, Parlak Ö. Comparison of Lichtenstein and total extraperitoneal laparoscopic hernia repair (TEP) methods in inguinal hernias. *Ortadogu Tıp Derg* 2019; 11(4): 366-371. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.464026>
- [4] Vats M, Pandey D, Saha S, Talwar N, Saurabh G, Andley M, Kumar A. Assessment of systemic inflammatory response after total extraperitoneal repair and Lichtenstein repair for inguinal hernia. *Hernia.* 2017 Feb;21(1):65-71. doi: 10.1007/s10029-016-1543-1. Epub 2016 Nov 12. PMID: 27838831.
- [5] Kokotovic D, Burcharth J, Helgstrand F, Gögenur I. Systemic inflammatory response after hernia repair: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg.* 2017 Nov;402(7):1023-1037. doi: 10.1007/s00423-017-1618-1. Epub 2017 Aug 22. PMID: 28831565.
- [6] Clancy C, Jordan P, Ridgway PF. Polypropylene mesh and systemic side effects in inguinal hernia repair: current evidence. *Ir J Med Sci.* 2019 Nov;188(4):1349-1356. doi: 10.1007/s11845-019-02008-5. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30915679.

-
- [7] Kowalik CR, Zwolsman SE, Malekzadeh A, Roumen RMH, Zwaans WAR, Roovers JWPR. Are polypropylene mesh implants associated with systemic autoimmune inflammatory syndromes? A systematic review. *Hernia*. 2020 Apr;26(2):401-410. doi: 10.1007/s10029-021-02553-y. Epub 2020 Jan 12. PMID: 35020091; PMCID: PMC9012840.
- [8] Dias ERM, Pivetta LGA, de Carvalho JPV, Furtado ML, de Freitas Amaral PH, Roll S. Autoimmune [auto-inflammatory] syndrome induced by adjuvants (ASIA): Case report after inguinal hernia repair with mesh. *Int J Surg Case Rep*. 2020 Jul;84:106060. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.106060. Epub 2020 Jun 11. PMID: 34216916; PMCID: PMC8258851.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО ПРИ УЗЛОВОМ ЗОБЕ ВСЛЕДСТВИЕ ТИРЕОИДИТА ХАШИМОТО (Обзор)

Туркменов А.А.¹, Тукешов С.К.¹, Джаксымбаев Н.Б.²

¹ Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

² Кафедра хирургии ФУВ КГМИПуПК, г. Бишкек, КР

Аннотация

Тиреоидит Хашимото Hashimoto's thyroiditis (ТХ) – актуальное заболевание в современном мире. ТХ страдают более 14 миллионов человек в Соединенных Штатах, большинство из которых женщины.

Цель. Дать оценку современному мировому уровню хирургического лечения узлового зоба, вызванного аутоиммунным ТХ.

Материал и методы. 15 зарубежных источников за последние 5 лет с поиском в базах данных Pubmed, Scopus (на основе ключевых слов и с привлечением двух независимых экспертов).

Результаты. Основной метод хирургического вмешательства при узловом зобе, вызванном ТХ, тиреоидэктомия демонстрирует удовлетворительные показатели, включая показатели послеоперационного качества жизни (QoL Quality of Life). Однако сохраняются некоторые ограничения.

Выводы. Для повышения современного мирового состояния хирургического лечения узлового зоба, вызванного аутоиммунным тиреоидитом Hashimoto, необходимо продолжить проводимые альтернативные разработки.

Ключевые слова: узловой зоб; аутоиммунный тиреоидит Hashimoto (ТХ).

SURGICAL INTERVENTION FOR NODULAR GOITER DUE TO HASHIMOTO'S THYROIDITIS (Review)

Turkmenov A.A.¹, Tukeshov S.K.¹, Jaxymbaev N.B.²

¹ KSMA named after I.K. Akhumbayev,

² Department of General Surgery Kyrgyz State Medical Institute of post-graduate training and continuous education named S. B. Daniyarov, Bishkek, Kyrgyzstan

Abstract

Hashimoto's thyroiditis (HT) is an actual disease in the modern world. HT affects more than 14 million people in the United States, most of whom are women.

The aim. Is to assess the current world level of surgical treatment of nodular goiter caused by autoimmune HT.

Material and methods. 15 foreign research materials over the past 5 years with search in Pubmed, Scopus databases (based on keywords and with the involvement of two independent experts).

Results. The main method of surgical intervention for nodular goiter caused by HT thyroidectomy demonstrates satisfactory results, including indicators of postoperative quality of life (QoL Quality of Life). However, some limitations remain.

Conclusions. To improve the current global state of surgical treatment of nodular goiter caused by Hashimoto's autoimmune thyroiditis, it is necessary to continue the ongoing alternative developments.

Key words: nodular goiter; Hashimoto's autoimmune thyroiditis (HT)

Введение

Тиреоидит Хашимото Hashimoto's thyroiditis (ТХ) – актуальное заболевание в современном мире [1-3]. ТХ страдают более 14 миллионов человек в Соединенных Штатах, большинство из которых женщины [4].

Продемонстрирована взаимосвязь между папиллярным раком щитовидной железы и ТХ [5]. Систематический обзор и метаанализ показали, что пациенты с ТХ могут иметь значительно повышенный риск развития рака щитовидной железы, молочной железы, легких, пищеварительной системы, уrogenитального рака, рака крови и пролактиномы у людей без ТХ [6].

Обобщены последние достижения в рассмотрении ТХ как фактора риска развития рака щитовидной железы.

Показано, что современные подходы к пониманию сопутствующего ТХ и рака щитовидной железы последовательно выявляют повышенную распространенность обоих состояний, как по отдельности, так и их сосуществования. Воспалительный процесс при ТХ рассматривается как потенциальный фактор риска развития рака щитовидной железы [7].

Целью следующего исследования было определить распространенность сосуществования карциномы щитовидной железы и ТХ в гистопатологическом материале пациентов, перенесших тиреоидэктомию.

Карцинома щитовидной железы была обнаружена в 318 случаях (15%), а микрокарцинома (рак щитовидной железы диаметром ≤ 10 мм) была обнаружена в постоянных срезах в 169 случаях (8%). ТХ был выявлен у 318 (15%) пациентов. ТХ достоверно чаще ассоциировался с раком щитовидной железы и микрокарциномой по сравнению с доброкачественным состоянием ($p=0,048$, $p=0,00014$ соответственно). Сосуществование ТХ и карциномы щитовидной железы/микрокарциномы щитовидной железы не влияло на размер опухоли ($p=0,251$, $p=0,098$ соответственно) или мультифокальность опухоли ($p=0,831$, $p=0,957$ соответственно). Двусторонняя микрокарцинома щитовидной железы выявлялась значительно чаще, когда также был диагностирован ТХ ($p=0,041$), но наличие ТХ не влияло на двустороннее возникновение рака щитовидной железы ($p=0,731$) [8].

Метаанализ 39 оригинальных исследовательских статей показал, что ТХ является фактором риска развития рака щитовидной железы thyroid carcinoma (ТС) (объединенное отношение шансов = 1,71; 95% доверительный интервал 1,57-1,80; $p<0,00001$) и папиллярной карциномы щитовидной железы (1,67, 1,51-1,85, $<0,00001$). Пациенты с папиллярной карциномой щитовидной железы papillary thyroid carcinoma (РТС) в сочетании с ТХ с большей вероятностью имели мультифокальные карциномы. Распространенность экстратиреоидного расширения, метастазирования, мутации BRAFV600E и рецидива была значительно ниже у пациентов с РТС в сочетании с ТХ [9].

Цель обзора литературы: Дать оценку современному мировому уровню хирургического лечения узлового зоба, вызванного аутоиммунным ТХ.

Результаты

Хирургическое лечение

В работе изучена целесообразность применения хирургического лечения – удаления активного очага аутоиммунной агрессии. Изучено влияние тиреоидэктомии на качество жизни пациентов с ТХ с экстратиреоидными проявлениями. 29 пациентов получали медикаментозное лечение (контрольная группа) и 32 – хирургическое вмешательство (основная группа). Через два года после хирургического лечения изученные показатели качества жизни значительно улучшились. Рост индивидуальных показателей варьировался от 34 (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием) до 57 %

(жизненная активность), а общий показатель здоровья увеличился на 52%. Уровень антител к пероксидазе снизился почти до нормы. В группе пациентов, получавших медикаментозное лечение, общие показатели качества жизни существенно не изменились, но наблюдалась тенденция к ухудшению. Уровень антител к пероксидазе оставался на высоком уровне без существенных изменений. Хирургическое лечение пациентов с ТХ улучшает качество жизни. Уровень антител к тиреопероксидазе после тиреоидэктомии снижается почти до физиологически значимых показателей [10].

Цель следующего исследования была в том, чтобы сравнить показания, осложнения и сопутствующие виды рака у пациентов, оперированных по поводу ТХ, с пациентами, получавшими хирургическое лечение по поводу других доброкачественных форм зоба. Группа А состояла из 35 пациентов с ТХ, а группа В состояла из пациентов, оперированных по поводу других доброкачественных заболеваний щитовидной железы (236 пациентов). В группе А общими показаниями к операции были дискомфорт, связанный с отеком (45,7%), косметический шов (34,3%) и боль при отеке (11,4%), тогда как в группе В показания были преимущественно косметическими (80%). В общей сложности 22,9% пациентов группы А и 6% группы В страдали гипертиреозом. Чувствительность FNAC для диагностики тиреоидита составила 62,8% (n=22). Частота послеоперационных осложнений была одинаковой в обеих группах. Среднее время работы было выше в группе А, даже несмотря на то, что сальник был меньше. Случайная злокачественность составила 3,4% в группе В, тогда как в группе А ее не было. Дискомфорт при глотании и стеснение в шее прошли через 3 месяца после операции [11].

В другом исследовании пациентов с ТХ при тиреоидэктомии исчезновение симптомов произошло у 30 (94%) и улучшение наступило у 2 (6%) пациентов после тотальной тиреоидэктомии у 21 (66%) и лобэктомии щитовидной железы у 11 (34%) пациентов. Единственным осложнением была транзиторная гипокальциемия у 12 (38%) пациентов. У одного пациента была случайная лимфома щитовидной железы [12].

Показано, что качество жизни пациентов с ТХ, перенесших тиреоидэктомию, эквивалентно общей популяции, и большинство удовлетворены хирургическим вмешательством. Тиреоидэктомия рекомендуется пациентам с сохраняющимися симптомами, несмотря на оптимизацию медикаментозной терапии.

Не было выявлено существенных различий между показателями общего состояния здоровья после операции у пациентов с ТХ и показателями здоровой контрольной популяции (66,9 против 74,1; 95% ДИ: от 16,9 до 2,5, P=0,16). Также не было никаких различий между группами в пределах 7 индексов SF-36. Повышение уровня предоперационных антител к тиреопероксидазе коррелировало с более низкими послеоперационными уровнями энергии (r=0,63, P=0,016) и эмоциональным благополучием (r=0,55, P=0,041); 87,5% респондентов сообщили, что умеренно или чрезвычайно довольны своим решением приступить к операции [13].

Была сделана попытка определить, улучшает ли тиреоидэктомия симптомы у пациентов с ТХ, у которых симптомы все еще сохраняются, несмотря на нормальную функцию щитовидной железы во время медикаментозной терапии.

Во время наблюдения только хирургическая группа продемонстрировала улучшение: средний показатель общего состояния здоровья увеличился с 38 до 64 баллов, при разнице между группами в 29 баллов (95% ДИ от 22 до 35 баллов) через 18 месяцев. Оценка усталости снизилась с 23 до 14 баллов, разница между группами составила 9,3 балла (ДИ 7,4-11,2 балла). Частота хронической усталости снизилась с 82% до 35%, разница между группами составила 39 процентных пунктов (ДИ от 23 до 53 процентных пунктов). Медиана титров антител к тиреоидной пероксидазе ТРО в сыворотке крови снизилась с 2232 до 152

МЕ/мл, при этом разница между группами составила 1148 МЕ/мл (ДИ от 1080 до 1304 МЕ/мл). В многофакторном регрессионном анализе скорректированные эффекты лечения оставались аналогичными нескорректированным эффектам [14].

Исследованы изменение качества жизни (QoL Quality of Life), бремени симптомов и психического здоровья с исходного уровня до 1 года после тотальной тиреоидэктомии у пациентов с сопутствующим тиреоидитом.

Из 96 пациентов с доступными данными оценки симптомов (CSS Cumulative Symptom Score) в группе ТХ было 37 пациентов (у 97% был подтвержденный биопсией тиреоидит и 24% принимали тиреоидные гормоны исходно) и 59 пациентов в контрольной группе. Исходно у пациентов с ТХ CSS был выше, чем в контрольной группе (9,94 против 7,13, $p=0,05$). В целом, средний CSS в обеих группах снизился по сравнению с исходным уровнем к 1 году (с 7,74 до 6,08, $p=0,04$), и более чем у половины отдельных пациентов наблюдалось снижение CSS через 1 год (56% в группе ТХ и 54% в контрольной группе). Хотя в группе ТХ исходные показатели были выше, через 1 год у них также наблюдалось несколько большее снижение CSS, чем у пациентов контрольной группы (-2,2, $p=0,11$ против -1,2, $p=0,19$). На SF-12 у пациентов ТХ наблюдалось значительное улучшение их психического здоровья (+ 6,0 балла, ДИ 1,8-10,2, значение $p=0,007$), тогда как у пациентов контрольной группы этого не произошло (+2,4 балла, ДИ 0,3-5,2, $p=0,08$). Что касается ThyCa-QoL, у пациентов ТХ были худшие показатели на исходном уровне по сравнению с контрольными пациентами (20,8 против 16,7, $p=0,11$), и наблюдалось небольшое, но клинически значимое улучшение от исходного уровня к 1 году (снижение в среднем на 1,18 пункта, $p=0,5$). Анализ качественных данных показал, что из 10 пациентов, получавших гормоны щитовидной железы до операции, 9 описали значительное улучшение симптомов через 1 год, причем усталость была основным симптомом, о котором сообщалось как об улучшении [15].

Выводы

Для повышения современного мирового состояния хирургического лечения узлового зоба, вызванного аутоиммунным тиреоидитом Hashimoto, необходимо продолжить проводимые альтернативные разработки.

Использованные источники

- [1] Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguanno V, Lambiase A, Artico M, de Vincentiis M, Greco A. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev.* 2020 Oct;19(10):102649. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102649. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32805423.
- [2] Ihnatowicz P, Drywień M, Wątor P, Wojsiat J. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. *Ann Agric Environ Med.* 2020 Jun 19;27(2):184-193. doi: 10.26444/aaem/112331. Epub 2019 Oct 2. PMID: 32588591.
- [3] Ihnatowicz P, Wątor P, Drywień ME. The importance of gluten exclusion in the management of Hashimoto's thyroiditis. *Ann Agric Environ Med.* 2019 Dec 29;28(4):558-568. doi: 10.26444/aaem/136523. Epub 2019 May 28. PMID: 34969211.
- [4] Dolan K, Finley H, Gasta M, Houseman S. Managing Hashimoto's Thyroiditis Through Personalized Care: A Case Report. *Altern Ther Health Med.* 2018 May;24(3):56-61. PMID: 29428930.

- [5] Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, Churilov LP, Ferrari SM, Antonelli A. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Dec;33(6):101367. doi: 10.1016/j.beem.2019.101367. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31812326.
- [6] Hu X, Wang X, Liang Y, Chen X, Zhou S, Fei W, Yang Y, Que H. Cancer Risk in Hashimoto's Thyroiditis: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Jul 12;13:937871. doi: 10.3389/fendo.2020.937871. PMID: 35903279; PMCID: PMC9318815.
- [7] Feldt-Rasmussen U. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor for thyroid cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020 Oct;27(5):364-371. doi: 10.1097/MED.0000000000000570. PMID: 32773575.
- [8] Uhliarova B, Hajtman A. Hashimoto's thyroiditis - an independent risk factor for papillary carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018 Nov-Dec;84(6):729-735. doi: 10.1016/j.bjorl.2017.08.012. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28964693; PMCID: PMC9442860.
- [9] Xu J, Ding K, Mu L, Huang J, Ye F, Peng Y, Guo C, Ren C. Hashimoto's Thyroiditis: A "Double-Edged Sword" in Thyroid Carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Feb 24;13:801925. doi: 10.3389/fendo.2022.801925. PMID: 35282434; PMCID: PMC8907134.
- [10] Viktor Olexandrovich Shidlovskiy 1 , Olexander Viktorovich Shidlovskiy 1 , Michael I. Sheremet. Surgical Treatment of Hashimoto's Thyroiditis – Pros and Cons from the Perspective of Clinical Results. Volume 9, Issue 3, 2020, 1208 – 1216 <https://doi.org/10.33263/LIANBS93.12081216>
- [11] Pradeep P V, Ragavan M, Ramakrishna B A, Jayasree B, Skandha S H. Surgery in Hashimoto's thyroiditis: Indications, complications, and associated cancers. *J Postgrad Med* 2016;57:120-2
- [12] Blair A. Wormer M.D., Christopher R. McHenry M.D. **Hashimoto's thyroiditis: Outcome of surgical resection for patients with thyromegaly and compressive symptoms. The American Journal of Surgery Volume 201, Issue 3, March 2018**
- [13] Thatipamala P, Noel JE, Orloff L. Quality of Life After Thyroidectomy for Hashimoto Disease in Patients With Persistent Symptoms. *Ear Nose Throat J.* 2022 Aug;101(7):NP299-NP304. doi: 10.1177/0145561320967332. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33090901.
- [14] Guldvog I, Reitsma LC, Johnsen L, Lauzike A, Gibbs C, Carlsen E, Lende TH, Narvestad JK, Omdal R, Kvaløy JT, Hoff G, Bernklev T, Søyland H. Thyroidectomy Versus Medical Management for Euthyroid Patients With Hashimoto Disease and Persisting Symptoms: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2019 Apr 2;170(7):453-464. doi: 10.7326/M18-0284. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30856652.
- [15] Summaya A Latif, MBBS, Sarah E Robbins, MPH, Cameron MacDonald, PhD, Nadine Connor, PhD, Rebecca S Sippel, MD, Can Thyroidectomy Improve Quality of Life in Patients With Hashimoto's Thyroiditis?, *Journal of the Endocrine Society*, Volume 5, Issue Supplement_1, April-May 2020, Pages A825–A826, <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.1683>

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕПАТИТА-СПУТНИКА

Ашимов Ж. И.¹, Токтосунов У.Т.², Назир М.И.³, Джаксымбаев Н.Б.¹

¹ Кафедра хирургии ФУВ КГМИПбПК, г. Бишкек, КР

² Кафедра «Хирургических болезней» Международной Высшей Школы Медицины

³ Роль Метрополитен Университет

Аннотация

Вирусный дельта-агент hepatitis Delta virus (HDV) является вирусом-спутником и представляет собой грозный фактор риска в хирургической практике.

Цель. Дать обзор современной литературы относительно актуальной проблемы, связанной с вирусом-сателлитом HDV, как грозного фактора риска в хирургической практике.

Материал и методы. 12 зарубежных источников за последние 5 лет с поиском в базах данных Pubmed, Scopus (на основе ключевых слов и с привлечением двух независимых экспертов).

Результаты. Вирус гепатита дельта (HDV) ответственен за наиболее агрессивную форму хронического гепатита, которая может развиться в цирроз, гепатоцеллюлярную карциному и смерть в течение нескольких лет.

Выводы. HDV-инфекция связана с HBV-инфекцией, поскольку дефектный HDV нуждается в HBV для инфицирования и репликации в печени. Вирус гепатита дельта (HDV) hepatitis delta virus (HDV) является вирусом-сателлитом. Кроме того, HDV, будучи гепатит-спутником, представляет собой грозный фактор риска в хирургической практике. Хронический гепатит D (дельта) Chronic hepatitis D (delta) является серьезным бременем для глобального здравоохранения. Клинические и вирусологические характеристики пациентов с инфекцией, вызванной вирусом гепатита D (HDV), и подходы к лечению в различных регионах мира слабо определены.

Ключевые слова: вирусный дельта-агент hepatitis Delta virus (HDV), гепатит-спутник, хирургическая практика, фактор риска.

SURGICAL SIGNIFICANCE OF HEPATITIS SATELLITE

Ashimov J.I.¹, Toktosunov U.T.², Nazir Muhammad Imran³, Jaxymbaev N.B.¹

¹ Department of General Surgery Kyrgyz State Medical Institute of post-graduate training and continuous education named S. B. Daniyarov, Bishkek, Kyrgyz Republic

² Department of "Surgical Diseases" International Higher School of Medicine

³ Royal Metropolitan Medical University

Annotation

Viral delta agent hepatitis Delta virus (HDV) is a satellite virus and represents a formidable risk factor in surgical practice.

The aim. Is to provide an overview of the current literature on the actual problem associated with the HDV satellite virus as a formidable risk factor in surgical practice.

Material and methods. 12 foreign sources over the past 5 years with search in Pubmed, Scopus databases (based on keywords and with the involvement of two independent experts).

Results. Hepatitis delta virus (HDV) is responsible for the most aggressive form of chronic hepatitis, which can develop into cirrhosis, hepatocellular carcinoma and death within a few years.

Conclusions. HDV infection is associated with HBV infection because defective HDV needs HBV for infection and replication in the liver. Hepatitis delta virus (HDV) hepatitis delta virus (HDV) is a satellite virus. In addition, HDV, being a hepatitis companion, is a formidable risk factor in surgical practice. Chronic hepatitis D (delta) Chronic hepatitis D (delta) is a serious burden on global health. Clinical and virological characteristics of patients with hepatitis D virus (HDV) infection and treatment approaches in various regions of the world are poorly defined.

Keywords: Viral delta agent hepatitis Delta virus (HDV), hepatitis satellite, surgical practice, risk factor

Введение

В 1977 году был обнаружен вирусный дельта-агент, впоследствии охарактеризованный как вирус гепатита Дельта hepatitis Delta virus (HDV). HDV-инфекция связана с HBV-инфекцией, поскольку дефектный HDV нуждается в HBV для инфицирования и репликации в печени. Даже если HDV-инфекция не является частой причиной хронических заболеваний печени, она ответственна за агрессивное прогрессирование гепатита в сторону прогрессирующего заболевания печени [1].

Таким образом, инфекция гепатита В является серьезной проблемой для здоровья. Вирус гепатита дельта (HDV) hepatitis delta virus (HDV) является вирусом-сателлитом. Кроме того, HDV, будучи гепатит-спутником, представляет собой грозный фактор риска в хирургической практике.

Хронический гепатит D (дельта) Chronic hepatitis D (delta) является серьезным бременем для глобального здравоохранения. Клинические и вирусологические характеристики пациентов с инфекцией, вызванной вирусом гепатита D (HDV), и подходы к лечению в различных регионах мира слабо определены.

Цель – дать развернутый обзор современной литературы относительно актуальной проблемы, связанной с вирусом-сателлитом HDV как грозного фактора риска в хирургической практике.

Результаты

Гепатит-спутник как фактор риска в хирургической практике.

В исследовании пациентов с HDV о циррозе сообщалось в 48,7% случаев, в том числе у 13% пациентов с предшествующей или продолжающейся печеночной декомпенсацией [2].

В вирусном ландшафте гепатита HDV по-прежнему нередко может приводить к осложнениям хронического заболевания печени и продолжает ассоциироваться со значительной смертностью, связанной с печенью. Прорывных методов лечения пациентов, инфицированных HDV, до сих пор не существует, и лечение не изменилось с момента открытия HDV в 1977 году. В промышленно развитых странах, возможно, за исключением Китая, HDV-инфекция является заболеванием групп высокого риска. Группы мигрантов и люди, употребляющие инъекционные наркотики, являются наиболее часто встречающимися группами высокого риска [3].

Заболеваемость острым HDV на 1 миллион населения снизилась с 3,2 случаев в 1987 году до 0,04 в 2019 году, параллельно с заболеваемостью острым HDV на 100 000 человек с 10,0 до 0,39 случаев за тот же период. Однако средний возраст заболевших увеличился с 27 лет в десятилетии 1991-1999 годов до 44 лет в десятилетии 2010-2019 годов ($p < 0,001$) [4].

В Италии существуют опасения, что хотя эндемичность инфекции HDV со временем значительно снизилась, миграционный поток может изменить эту траекторию, поскольку мигранты часто прибывают из районов с высокой эндемичностью по HDV. Более того, утверждается, что миграционный поток может стать новой проблемой для инфицирования HDV в начале третьего тысячелетия [5].

Целью исследования была оценка частоты HDV у пациентов с хроническим гепатитом В и его связи с факторами риска. В этом исследовании были обследованы 74 HBsAg-положительных пациента со средним возрастом $50,22 \pm 15,09$ лет. У пяти (6,8%) пациентов были обнаружены антитела к HDV. Кроме того, у 60% пациентов с HDV были факторы риска, такие как зависимость, семейный анамнез гепатита В и хирургическое вмешательство в анамнезе. Была определена максимальная вирусная нагрузка в образцах плазмы пациентов с антителами против HDV – 531 МЕ/мл [6].

Проведен метаанализ с использованием модели случайных эффектов и выполнен синтез данных. Совокупная распространенность HDV составляет 0,80% (95% доверительный интервал [ДИ] 0,63-1,00) среди населения в целом и 13,02% (95% ДИ 11,96-14,11) среди носителей HBV, что соответствует 48-60 миллионам инфекций во всем мире. Среди пациентов с HBV с молниеносным гепатитом, циррозом или гепатоцеллюлярной карциномой распространенность HDV составляет 26,75% (95% ДИ, 19.84-34.29), 25,77% (95% ДИ 20,62-31,27) и 19,80% (95% ДИ 10,97-30,45) соответственно. Отношение шансов (ОШ) инфицирования HDV среди пациентов с хроническим заболеванием печени, страдающих HBV, по сравнению с бессимптомной контрольной группой составляет 4,55 (95% ДИ 3,65-5,67). У пациентов, коинфицированных вирусом гепатита дельта, вероятность развития цирроза выше, чем у пациентов, моноинфицированных HBV, с ОР 3,84 (95% ДИ 1,79-8,24). В целом HDV-инфекция прогрессирует до цирроза в течение 5 лет и до гепатоцеллюлярной карциномы в среднем в течение 10 лет.

Полученные данные свидетельствуют о том, что HDV представляет собой тяжелое глобальное бремя с быстрым прогрессированием до тяжелых заболеваний печени, что требует эффективных стратегий скрининга, профилактики и лечения [7]. Про степень серьезности HDV говорится и в другом исследовании [8].

Вирус гепатита дельта (HDV) ответственен за наиболее агрессивную форму хронического гепатита, которая может развиваться в цирроз, гепатоцеллюлярную карциному и смерть в течение нескольких лет. В течение последних 30 лет единственной доступной терапией был интерферон, который характеризовался плохой переносимостью и скромными результатами [9].

Целью систематического обзора было – пролить свет на эпидемиологические и клинические эффекты HBV, а также на его влияние на развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Исследование в целом подтвердило вклад виремии HDV в развитие заболеваний печени и цирроза. Однако неопределенность в отношении механизма воздействия на развитие ГЦК сохраняется [10].

Другое исследование было нацелено на то, чтобы оценить влияние вируса гепатита D (HDV) на сопутствующий рецидив вируса гепатита В и гепатоцеллюлярной карциномы (HBV-НСС) hepatitis B virus-hepatocellular carcinoma (HBV-НСС) у пациентов, перенесших трансплантацию печени живого донора (LDLT) living donor liver transplantation по поводу только HBV или коинфекции HBV-HDV.

В период с 2002 по 2019 год 254 пациента с HBV-НСС прошли LDLT. Пациенты были разделены на две группы после применения критериев исключения: HBV-НСС (группа В; n=163) и HBV-HDV-НСС (группа D; n=31). Сначала группы В и D были сравнены с точки зрения демографических и клинических параметров. Во-вторых, пациенты с (n=16) и без (n=178) сопутствующих рецидивов HBV-НСС после трансплантации были сгруппированы и сравнены по одним и тем же параметрам.

Хотя риск совместного рецидива HBV-НСС в группе D был в 4,99 раза выше, чем в группе В, риск рецидива только HBV в группе D был в 12,5 раза ниже, чем в группе В. АФП (OR=4,4), Миланские критерии (за пределами ОШ=18,8) и HDV (ОШ=8,1) были определены как независимые факторы риска, влияющие на сопутствующий рецидив HBV-НСС после трансплантации. Миланские критерии (ОШ=2,1) и сопутствующий рецидив HBV-НСС (ОШ=10,9) были определены как факторы риска, влияющие на смертность после трансплантации. Сопутствующий рецидив HBV-НСС развился у 26,5% пациентов в группе В и у 100% в группе D (ОШ=40; p=0,001). Один только рецидив ГЦК развился у 10% пациентов без рецидива HBV в группе В и у 0% пациентов без рецидива HBV в группе D (ОШ=5,7).

В заключение, это исследование показало, что риск рецидива одного только HBV был снижен в 12,5 раза при наличии HDV; однако рецидив ГЦК произошел у всех пациентов с HDV, когда развился рецидив HBV [11].

Коинфекция печени вирусом гепатита В (HBV) и вирусом гепатита D (HDV) может привести к тяжелой форме гепатоцеллюлярной карциномы с плохим прогнозом. Коинфекция HDV и HBV вызывает более вредные последствия, чем заражение только HBV. Клинические исследования показали, что глутатион S-трансфераза P1 (GSTP1 glutathione S-transferase P1), ген-супрессор опухолей, обычно подавляется в образцах печени пациентов, инфицированных гепатитом. В настоящем исследовании данные показали, что малый антиген HDV (s-HDAg) может специфически связываться с мРНК GSTP1 и значительно снижать экспрессию белка GSTP1. Для клеточной линии фетальных гепатоцитов человека L-02, клеток, трансфицированных s-HDAg, наряду со сниженной экспрессией GSTP1 наблюдалось значительное накопление активных форм кислорода (АФК) и повышенные коэффициенты апоптоза. Восстановление экспрессии GSTP1 путем подавления s-HDAg с помощью RNAi или сверхэкспрессии экзогенного GSTP1 могло бы в значительной степени восстановить аномальный статус клеток. Результаты выявили новый потенциальный механизм индуцированного HDV повреждения печени и гепатокарциногенеза: s-HDAg может ингибировать экспрессию GSTP1 путем прямого связывания с мРНК GSTP1, что приводит к накоплению клеточных АФК, что приводит к высоким коэффициентам клеточного апоптоза и повышенному избирательному давлению для злокачественной трансформации. Это первое исследование, посвященное изучению специфичных для s-HDAg патогенных механизмов посредством потенциальных взаимодействий белок-РНК [12].

Выводы

HDV-инфекция связана с HBV-инфекцией, поскольку дефектный HDV нуждается в HBV для инфицирования и репликации в печени. Вирус гепатита дельта (HDV) hepatitis delta virus (HDV) является вирусом-сателлитом. Кроме того, HDV, будучи гепатит-спутником, представляет собой грозный фактор риска в хирургической практике.

Хронический гепатит D (дельта) Chronic hepatitis D (delta) является серьезным бременем для глобального здравоохранения. Клинические и вирусологические характеристики пациентов с инфекцией, вызванной вирусом гепатита D (HDV), и подходы к лечению в различных регионах мира слабо определены.

Литература

- [1] Brillanti S. Management of Delta Hepatitis 45 Years after the Discovery of HDV. *J Clin Med.* 2020 Mar 13;11(6):1587. doi: 10.3390/jcm11061587. PMID: 35329913; PMCID: PMC8953848.
- [2] Wranke A, Pinheiro Borzacov LM, Parana R, Lobato C, Hamid S, Ceausu E, Dalekos GN, Rizzetto M, Turcanu A, Niro GA, Lubna F, Abbas M, Ingiliz P, Buti M, Ferenci P, Vanwolleghem T, Hayden T, Dashdorj N, Motoc A, Cornberg M, Abbas Z, Yurdaydin C, Manns MP, Wedemeyer H, Hardtke S; Hepatitis Delta International Network. Clinical and virological heterogeneity of hepatitis delta in different regions world-wide: The Hepatitis Delta International Network (HDIN). *Liver Int.* 2018 May;38(5):842-850. doi: 10.1111/liv.13604. Epub 2017 Oct 26. PMID: 28963781.
- [3] Toy M, Ahishali E, Yurdaydin C. Hepatitis Delta Virus Epidemiology in the Industrialized World. *AIDS Rev.* 2020 Oct 26;22(4):203-212. doi: 10.24875/AIDSRev.20000056. PMID: 33104688.

- [4] Stroffolini T, Morisco F, Ferrigno L, Pontillo G, Iantosca G, Cossiga V, Crateri S, Tosti ME; SEIEVA collaborating group. Acute Delta Hepatitis in Italy spanning three decades (1991-2019): Evidence for the effectiveness of the hepatitis B vaccination campaign. *J Viral Hepat.* 2020 Jan; 29(1):78-86. doi: 10.1111/jvh.13620. Epub 2020 Oct 7. PMID: 34585819.
- [5] Stroffolini T, Ciancio A, Furlan C, Vinci M, Fontana R, Russello M, Colloredo G, Morisco F, Coppola N, Babudieri S, Ferrigno L, Sagnelli C, Sagnelli E. Migratory flow and hepatitis delta infection in Italy: A new challenge at the beginning of the third millennium. *J Viral Hepat.* 2020 Sep; 27(9):941-947. doi: 10.1111/jvh.13310. Epub 2020 May 11. PMID: 32338810.
- [6] Farahnaz Bineshian and Zohreh Sharif. The Prevalence of Hepatitis Delta Virus in Patients with Chronic Hepatitis B and Its Association with Risk Factors. *Middle East J Rehabil Health Stud.* 2019; 6(1):e84112.
- [7] Miao Z, Zhang S, Ou X, Li S, Ma Z, Wang W, Peppelenbosch MP, Liu J, Pan Q. Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. *J Infect Dis.* 2020 Apr 27; 221(10):1677-1687. doi: 10.1093/infdis/jiz633. PMID: 31778167; PMCID: PMC7184909.
- [8] Lima DS, Murad Júnior AJ, Barreira MA, Fernandes GC, Coelho GR, Garcia JHP. LIVER TRANSPLANTATION IN HEPATITIS DELTA: SOUTH AMERICA EXPERIENCE. *Arq Gastroenterol.* 2018 Jan-Mar; 55(1):14-17. doi: 10.1590/S0004-2803.201800000-06. PMID: 29561969.
- [9] Brancaccio G, Gaeta L, Vitale A, Gaeta GB. Recent breakthroughs in the treatment of chronic hepatitis Delta. *Infez Med.* 2020 Jun 1; 30(2):204-210. doi: 10.53854/liim-3002-5. PMID: 35693059; PMCID: PMC9177179.
- [10] Baskiran A, Atay A, Baskiran DY, Akbulut S. Hepatitis B/D-Related Hepatocellular Carcinoma. A Clinical Literature Review. *J Gastrointest Cancer.* 2020 Dec; 52(4):1192-1197. doi: 10.1007/s12029-021-00714-x. Epub 2020 Oct 6. PMID: 34611832.
- [11] Baskiran A, Akbulut S, Sahin TT, Koc C, Karakas S, Ince V, Yurdaydin C, Yilmaz S. Effect of HBV-HDV co-infection on HBV-HCC co-recurrence in patients undergoing living donor liver transplantation. *Hepatol Int.* 2020 Sep; 14(5):869-880. doi: 10.1007/s12072-020-10085-3. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32895876.
- [12] Chen M, Du D, Zheng W, Liao M, Zhang L, Liang G, Gong M. Small hepatitis delta antigen selectively binds to target mRNA in hepatic cells: a potential mechanism by which hepatitis D virus downregulates glutathione S-transferase P1 and induces liver injury and hepatocarcinogenesis. *Biochem Cell Biol.* 2019 Apr; 97(2):130-139. doi: 10.1139/bcb-2017-0321. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30153423.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЭКСПЕРИМЕНТАХ НА ЖИВОТНЫХ

Ашимов Ж. И.¹, Токтосунов У.Т.², Назир М.И.³, Джаксымбаев Н.Б.¹

¹ Кафедра хирургии ФУВ КГМИПУПК, г. Бишкек, КР

² Кафедра «Хирургических болезней» Международной Высшей Школы Медицины

³ Роэль Метрополитен Университет

Аннотация

В последние годы терапия стволовыми клетками стала очень многообещающей и продвинутой темой научных исследований. Активно проводятся исследования на различных мышах с учетом их определенного сходства с людьми.

Цель. Предоставить обзор современной литературы по актуальному вопросу перспективности применения клеточной трансплантации в экспериментах на животных.

Материал и методы. 14 зарубежных источников за последние 5 лет с поиском в базах данных Pubmed, Scopus (на основе ключевых слов и с привлечением двух независимых экспертов).

Результаты. Эксперименты на животных показывают перспективность применения стволовых клеток как реальной альтернативы существующим методам трансплантологии при лечении различных заболеваний.

Выводы. В последние годы терапия стволовыми клетками стала очень многообещающей и продвинутой темой научных исследований. Разработка методов лечения вызвала большие ожидания. Терапия стволовыми клетками охватывает разные направления, одним из которых по праву является трансплантация мезенхимальных стволовых клеток. Активно проводятся исследования на различных мышах с учетом их определенного сходства с людьми. Дальнейшие исследования на мышах дадут больше определенности относительно перспективности терапии клеточной терапией разных человеческих заболеваний.

Ключевые слова: клеточная трансплантация, стволовые клетки, эксперименты на животных.

STEM CELL TRANSPLANTATION IN ANIMAL EXPERIMENTS

Ashimov J.I.¹, Toktosunov U.T.², Nazir Muhammad Imran³, Jaxymbaev N.B.¹

¹ Department of General Surgery Kyrgyz State Medical Institute of post-graduate training and continuous education named S. B. Daniyarov, Bishkek, Kyrgyz Republic

² Department of "Surgical Diseases" International Higher School of Medicine

³ Royal Metropolitan Medical University

Annotation

In recent years, stem cell therapy has become a very promising and advanced topic of scientific research. Research is being actively conducted on various mice, taking into account their certain similarity to humans.

The aim. Is to provide an overview of the current literature on the topical issue of the prospects for the use of cell transplantation in animal experiments.

Material and methods. 14 foreign sources over the past 5 years with search in Pubmed, Scopus databases (based on keywords and with the involvement of two independent experts).

Results. Animal experiments show the prospects of using stem cells as a real alternative to existing methods of transplantology in the treatment of various diseases.

Conclusions. In recent years, stem cell therapy has become a very promising and advanced topic of scientific research. The development of treatment methods has raised great expectations. Stem cell therapy covers different areas, one of which is the transplantation of mesenchymal stem cells. Research is being actively conducted on various mice, taking into account their certain similarity to humans. Further studies in mice will give more certainty about the prospects of cell therapy for various human diseases.

Key words: cell transplantation, stem cells, animal experiments.

Введение

Терапия стволовыми клетками – актуальное поле современных исследований во всем мире [1-5].

В последние годы терапия стволовыми клетками стала очень многообещающей и продвинутой темой научных исследований. Разработка методов лечения вызвала большие ожидания [6].

Терапия стволовыми клетками охватывает разные направления, одним из которых по праву является трансплантация мезенхимальных стволовых клеток, полученных из пуповины (UCMSCs), Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell [7].

Активно проводятся исследования на различных мышах с учетом их определенного сходства с людьми. Так, в исследовании UCMSC изучалась при преждевременной недостаточности яичников (POF) premature ovarian failure. Исследование было направлено на изучение защитных свойств и механизмов гемоксигеназы-1 (HO-1), экспрессируемой в UCMSCs, при восстановлении функции яичников мышей POF.

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* мышей лечили присутствием или отсутствием трансфицированных HO-1/shHO-1 UCMSCs и введением SP600125 или анизомицина, ингибитора или активатора JNK. Жизнеспособность и апоптоз гранулезных клеток (GCS) granulosa cells в разные моменты времени совместного культивирования оценивали *in vitro*. В экспериментах *in vivo* функцию яичников мышей оценивали путем определения уровня гормона в сыворотке крови и наблюдения за морфологическими изменениями яичников. Были проведены множественные молекулярные индексы сигнального пути JNK/Bcl-2. А изменения аутофагии в GCS оценивали путем выявления ассоциированных цитокинов и наблюдения за внутриклеточным накоплением аутофагосом. Кроме того, были протестированы уровни CD8+CD28-T-клеток в селезенке и сывороточные уровни интерлейкина 10 (IL-10) для оценки задействованных иммунных механизмов.

Согласно результатам, UCMSCs, трансфицированные shHO-1 или обработанные SP600125, ингибировали жизнеспособность GCs и стимулировали его апоптоз зависимым от времени способом *in vitro*. В экспериментах *in vivo* мыши в обеих группах показали незначительную терапевтическую эффективность, которая проявлялась в увеличении степени фиброза яичников с уменьшением количества функциональных фолликулов и нарушением выработки гормонов. Кроме того, уровень JNK/Bcl-2-ассоциированных цитокинов, очевидно, снижался. Наблюдались ингибированные цитокины, связанные с аутофагией, конденсация хроматина и обилие вакуолярных аутофагосом в GCS, а также ослабленная интенсивность флуоресценции при MDC. Также были обнаружены пониженные уровни CD8+CD28-T-клеток и сывороточные уровни IL-10. Вышеуказанные повреждения могут быть устранены с помощью лечения HO-1-MSCs или введения анизомицина [7].

Цель. Предоставить обзор современной литературы по актуальному вопросу перспективности применения клеточной трансплантации в экспериментах на животных.

Результаты

Эксперименты на животных и клеточная трансплантация

Мезенхимальные стволовые клетки Mesenchymal stem cells (MSC) способствуют регенерации поврежденных тканей благодаря своим паракринным способностям, которые усиливаются при гипоксическом прекоиндиционировании. В исследовании изучена терапевтическая эффективность MSC, предварительно обусловленных гипоксией, в отношении фиброза почек и воспаления у крыс с ишемически-реперфузионным повреждением ischemia-reperfusion injury (IRI).

Введение крысам 1%O₂ MSCs (1%O₂ rMSCs) ослабляло фиброз почек и воспаление более значительно, чем крысам 21%O₂ MSCs. Примечательно, что человеческие 1%O₂ MSCs (1%O₂ hMSCs) также ослабляли фиброз почек в той же степени, что и 1%O₂ rMSCs. Проточная цитометрия показала, что 1%O₂ hMSCs не изменяли экспрессию антигена лейкоцитов человека. Дальнейшие эксперименты *in vitro* показали, что кондиционированная среда из 1% MSK O₂ дополнительно подавляла TGF-β1-индуцированные фиброзные изменения в клетках НК-2 по сравнению с 21% MSK O₂. Гипоксическое прекондиционирование усиливает секрецию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактора роста гепатоцитов (HGF). Интересно, что нокдаун VEGF в 1%O₂ MCK ослаблял секрецию HGF и ингибирование TGF-β1-индуцированных фиброзных изменений в клетках НК-2. Кроме того, нокдаун VEGF в 1%O₂ hMSCs снижал антифибротический эффект у крыс с IRI.

Результаты показывают, что MSC, предварительно обусловленные гипоксией, полезны в качестве аллогенной клеточной терапии при трансплантации для предотвращения фиброза почек и воспаления [8].

Диабетическая нефропатия (ДН) является одним из наиболее серьезных осложнений диабета и ведущей причиной терминальной стадии хронического заболевания почек. В настоящее время не существует эффективных препаратов для лечения ДН. Следовательно, следует определить новые и эффективные стратегии для улучшения ДН на ранней стадии.

Целью исследования было изучение эффективности и лежащих в основе механизмов применения мезенхимальных стволовых клеток пуповины человека (UC-MSCs) umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSCs) при ДН.

UC-MSCs значительно улучшили функциональные параметры, такие как 24-часовой уровень белка в моче, скорость клиренса креатинина, сывороточный креатинин, азот мочевины и индекс гипертрофии почек. Патологические изменения в почках проявлялись значительным уменьшением дегенерации почечных вакуолей, инфильтрации воспалительными клетками и интерстициального фиброза почек после лечения UC-MSC. Количество UC-MSCs, рекрутированных в поврежденные почки, было увеличено по сравнению с контрольной группой. UC-MSCs снижали уровни провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1β и TNF-α) и про-фиброзного фактора (TGF-β) в почках и крови крыс с ДН. Эксперименты *in vitro* показали, что среда, кондиционированная UC-MSC, и экзосомы, полученные из UC-MSC, снижали выработку этих цитокинов в эпителиальных клетках почечных канальцев, поврежденных высоким содержанием глюкозы, и эндотелиальных клетках почечных клубочков. Более того, UC-MSCs секретировали большое количество факторов роста, включая эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов, фактор роста гепатоцитов и фактор роста эндотелия сосудов.

Заключение: UC-MSC могут эффективно улучшать функцию почек, подавлять воспаление и фиброз и предотвращать их прогрессирование в модели хронического повреждения почек, вызванного диабетом, что указывает на то, что UC-MSC могут быть многообещающей стратегией лечения ДН [9].

Считается, что экзосомы (exo) exosomes (exo), являясь важными участниками межклеточной коммуникации, играют аналогичную роль в содействии заживлению переломов. В исследовании изучалось, могут ли экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (BMMSC-Exos) bone marrow mesenchymal stem cells (BMMSC-Exos), улучшить заживление несращенных переломов.

Было обнаружено, что BMMSC-Экзо имеют сферическую форму с диаметром приблизительно 122 нм. Были экспрессированы CD9, CD63 и CD81. Трансплантация BMMSC-Exos, очевидно, усиливала процессы остеогенеза, ангиогенеза и заживления кости на крысиной модели несращения бедренной кости. BMMSC-экзоны были поглощены

HUVECs и MC3T3-E1 *in vitro*, и их пролиферация и миграция также были улучшены. Наконец, эксперименты с ингибиторами BMP2 подтвердили, что сигнальный путь BMP-2/Smad1/RUNX2 играет важную роль в проостеогенезе, индуцируемом BMMSC-Exos, и ускоряет заживление несращенных переломов.

Выводы: результаты свидетельствуют о том, что трансплантация BMMSC-Exos оказывает решающее влияние на лечение несращения, стимулируя остеогенез и ангиогенез. Этот стимулирующий эффект может быть приписан активации BMP-2/Smad1/RUNX2 и сигнальных путей HIF-1 α /VEGF [10].

Ишемически-реперфузионное повреждение печени ischemia-reperfusion injury (IRI) является неизбежным результатом операции на печени. Стеатозная печень чрезвычайно чувствительна к IRI и обладает худшей переносимостью. Ферроптоз считается одним из основных факторов IRI органов. Это исследование направлено на изучение роли ферроптоза в воздействии модифицированных гемоксигеназой-1 мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (HO-1/BMMSCs) heme oxygenase-1-modified bone marrow mesenchymal stem cells (HO-1/BMMSCs) на стеатозный IRI печени и его механизма.

Результаты показали, что HO-1/BMMSCs улучшали повреждение ткани печени и гепатоцитов и подавляли ферроптоз *in vivo* и *in vitro*. Экспрессия IREB2 была повышена при IRI со стеатозом печени и SHP-HR. Подавление Ireb2 снижало уровень Fe²⁺ и ингибировало ферроптоз. Экзосомы HO-1/BMMSC снижали экспрессию IREB2 и ингибировали ферроптоз и повреждение клеток. Сверхэкспрессия miR-29a-3p подавляла экспрессию Ireb2 и ингибировала ферроптоз. Понижающая регуляция miR-29a-3p блокировала защитный эффект экзосом HO-1/BMMSC при повреждении клеток SHP-HR. В заключение, ферроптоз играет важную роль в HO-1/BMMSC-опосредованном облегчении стеатотического IRI печени. HO-1/BMMSCs могут подавлять ферроптоз, нацеливаясь на Ireb2 посредством экзосомального переноса miR-29a-3p.[11].

Трансплантация нервных стволовых клеток (НСК) neural stem cells была продемонстрирована в качестве потенциальной стратегии лечения черепно-мозговой травмы (ЧМТ) traumatic brain injury (TBI). Cu, Zn-супероксиддисмутаза (SOD1) Cu, Zn-superoxide dismutase (SOD1) является важным антиоксидантным ферментом, который выводит токсины из внутриклеточных активных форм кислорода, тем самым защищая клетки от окислительного повреждения. PEP-1, пептидный носитель, способен доставлять полноразмерные нативные пептиды или белки в клетки. Таким образом, в текущем исследовании изучался эффект трансплантации NSC в комбинации с PEP-1-SOD1 для лечения экспериментальной ЧМТ у крыс. Первоначально влияние PEP-1-SOD1 на пролиферацию NSC оценивали с помощью МТТ-анализа. PEP-1-SOD1 (0,5, 2,5 и 4,5 мкм) значительно увеличивал скорость пролиферации NSC через 24, 48 и 72 ч дозозависимым образом. PEP-1-SOD1 также способствовал дифференцировке НСК *in vitro*. Эксперимент *in vivo* показал, что PEP-1-SOD1 в комбинации с трансплантацией NSC значительно улучшил функциональное восстановление крыс после ЧМТ по сравнению с трансплантацией только NSC. Значительное увеличение уровней мРНК аквапорина-4 мозга (AQP4) aquaporin-4 и экспрессии белка наблюдалось через 4 дня после ЧМТ в группах PEP-1-SOD1, NSCs и PEP-1-SOD1 + NSCs по сравнению с группой, получавшей физиологический раствор. Группа PEP-1-SOD1 + NSCs продемонстрировала дальнейшее увеличение уровней экспрессии мРНК AQP4 и белка по сравнению с группами NSCs и PEP-1-SOD1. В заключение, текущие данные свидетельствуют о том, что PEP-1-SOD1 может способствовать пролиферации и дифференцировке NSCs и, таким образом, улучшать функциональное восстановление крыс-моделей ЧМТ после трансплантации NSCs путем усиления экспрессии AQP4 [12].

Потеря ноцицептивной функции кожи из-за травмы или хирургического вмешательства может ухудшить качество жизни. Восстановление функции ноцицепторов опосредуется двумя различными аксональными реакциями: зависящим от фактора роста нервов (NGF) *nerve growth factor* коллатеральным прорастанием неповрежденных нервов и независимой от NGF регенерацией поврежденных нервов. Стволовые клетки, полученные из жировой ткани (ASC) *adipose-derived stem cells*, могут трансдифференцироваться в клетки, подобные шванновским клеткам (SC) *Schwann cell*, и что трансплантация dASC увеличивает плотность аксонов в кожных лоскутах. В настоящем исследовании использована животная модель, которая позволила провести индивидуальную оценку сопутствующего прорастания и регенерации. Дифференцировка ASC в dASC *in vitro* значительно увеличивала выработку NGF и нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) *brain-derived neurotrophic factor* до уровней, сопоставимых с SCs. Эксперименты *in vivo* показали, что трансплантация dASC и SC значительно увеличивала площадь механоноцицептивного поля как в моделях коллатерального прорастания, так и в моделях регенерации, тогда как трансплантация ASC не оказывала существенного эффекта. Эксперимент по блокированию антител показал, что эти эффекты трансплантации dASC в модели регенерации были частично опосредованы BDNF. Интересно, что конечные области ноцицептивных полей между двумя экспериментальными моделями существенно не различались ни при одном из условий лечения. Эти результаты указывают на то, что трансплантация dASC дифференцированно облегчает коллатеральное прорастание и регенерацию аксонов путем доставки NGF и других нейротрофических факторов (например, BDNF) соответственно. Хотя существует предел расширению ноцицептивного поля независимо от аксональной реакции, трансплантация dASC может представить новый подход к улучшению ноцицептивной функции в деиннервированной коже [13].

Портальная гипертензия является основным следствием цирроза печени, ответственным за осложнения, определяющие клиническую декомпенсацию. Единственным лекарством от декомпенсированного цирроза является трансплантация печени, но это ограниченный ресурс и открывает возможность регенеративной терапии. Исследован потенциал первичных мезенхимальных стромальных клеток (hAMSCs) *human amniotic membrane-derived mesenchymal stromal* и эпителиальных стволовых клеток (hAECs), полученных из амниотической мембраны человека, для лечения портальной гипертензии и декомпенсированного цирроза печени.

In vitro: Первичные синусоидальные эндотелиальные клетки печени (LSECs) *liver sinusoidal endothelial cells* и звездчатые клетки печени (HSCs) *hepatic stellate cells* от крыс с циррозом печени (хроническая ингаляция CCl₄) совместно культивировали с hAMSCs, hAECs или носителем в течение 24 часов, и анализировали их профиль РНК. *In vivo*: Крысы с CCl₄-циррозом получали 4x10⁶ hAMSC, 4x10⁶ hAECs или носитель (NaCl 0,9%) (внутрибрюшинно). Через 2 недели проанализированы:

- а) портальное давление (PP) *portal pressure* и микрососудистую функцию печени;
- б) фенотип LSECs и HSCs;
- в) фиброз и воспаление печени.

Эксперименты *in vitro* выявили улучшение фенотипа синусоидальных клеток при совместном культивировании со стволовыми клетками. Крысы с циррозом печени, получавшие стволовые клетки, особенно hAMSCs, имели значительно более низкий PP, чем животные, получавшие носитель, наряду с улучшением микроциркуляторной функции печени. Это улучшение гемодинамики было связано с улучшением капилляризации LSECs и деактивацией HSCs, хотя количество печеночного коллагена не уменьшалось. У крыс, получавших стволовые клетки, полученные из амниона, заметно уменьшилось воспаление

печени и окислительный стресс. Наконец, функциональные тесты печени значительно улучшились у крыс, получавших hAMSCs [14].

Выводы

В последние годы терапия стволовыми клетками стала очень многообещающей и продвинутой темой научных исследований. Разработка методов лечения вызвала большие ожидания. Терапия стволовыми клетками охватывает разные направления, одним из которых по праву является трансплантация мезенхимальных стволовых клеток. Активно проводятся исследования на различных мышах с учетом их определенного сходства с людьми. Дальнейшие исследования на мышах дадут больше определенности относительно перспективности терапии клеточной терапией разных человеческих заболеваний.

Список литературы

- [1] Zhang L, Li Y, Dong YC, Guan CY, Tian S, Lv XD, Li JH, Su X, Xia HF, Ma X. Transplantation of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells promotes the recovery of thin endometrium in rats. *Sci Rep.* 2020 Jan 10; 12(1):412. doi: 10.1038/s41598-021-04454-7. PMID: 35013490; PMCID: PMC8748676.
- [2] Qu Q, Wang L, Bing W, Bi Y, Zhang C, Jing X, Liu L. miRNA-126-3p carried by human umbilical cord mesenchymal stem cell enhances endothelial function through exosome-mediated mechanisms in vitro and attenuates vein graft neointimal formation in vivo. *Stem Cell Res Ther.* 2020 Nov 2; 11(1):464. doi: 10.1186/s13287-020-01978-z. PMID: 33138861; PMCID: PMC7607661.
- [3] Nolbrant S, Heuer A, Parmar M, Kirkeby A. Generation of high-purity human ventral midbrain dopaminergic progenitors for in vitro maturation and intracerebral transplantation. *Nat Protoc.* 2017 Sep; 12(9):1962-1979. doi: 10.1038/nprot.2017.078. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28858290.
- [4] Pang CY, Yang KL, Fu CH, Sun LY, Chen SY, Liao CH. G-CSF enhances the therapeutic potency of stem cells transplantation in spinal cord-injured rats. *Regen Med.* 2019 Jun; 14(6):571-583. doi: 10.2217/rme-2018-0104. Epub 2019 May 22. PMID: 31115255.
- [5] Wang L, Wang J, Zhou X, Sun J, Zhu B, Duan C, Chen P, Guo X, Zhang T, Guo H. A New Self-Healing Hydrogel Containing hucMSC-Derived Exosomes Promotes Bone Regeneration. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020 Sep 10;8:564731. doi: 10.3389/fbioe.2020.564731. PMID: 33042966; PMCID: PMC7521201.
- [6] Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther.* 2019 Feb 26;10(1):68. doi: 10.1186/s13287-019-1165-5. PMID: 30808416; PMCID: PMC6390367.
- [7] Yin N, Wu C, Qiu J, Zhang Y, Bo L, Xu Y, Shi M, Zhu S, Yang G, Mao C. Protective properties of heme oxygenase-1 expressed in umbilical cord mesenchymal stem cells help restore the ovarian function of premature ovarian failure mice through activating the JNK/Bcl-2 signal pathway-regulated autophagy and upregulating the circulating of CD8+CD28- T cells. *Stem Cell Res Ther.* 2020 Feb 4; 11(1):49. doi: 10.1186/s13287-019-1537-x. PMID: 32019599; PMCID: PMC7001243.
- [8] Ishiuchi N, Nakashima A, Doi S, Yoshida K, Maeda S, Kanai R, Yamada Y, Ike T, Doi T, Kato Y, Masaki T. Hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells prevent renal

- fibrosis and inflammation in ischemia-reperfusion rats. *Stem Cell Res Ther.* 2020 Mar 20; 11(1):130. doi: 10.1186/s13287-020-01642-6. PMID: 32197638; PMCID: PMC7083035.
- [9] Xiang E, Han B, Zhang Q, Rao W, Wang Z, Chang C, Zhang Y, Tu C, Li C, Wu D. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells prevent the progression of early diabetic nephropathy through inhibiting inflammation and fibrosis. *Stem Cell Res Ther.* 2020 Aug 3; 11(1):336. doi: 10.1186/s13287-020-01852-y. PMID: 32746936; PMCID: PMC7397631.
- [10] Zhang L, Jiao G, Ren S, Zhang X, Li C, Wu W, Wang H, Liu H, Zhou H, Chen Y. Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells enhance fracture healing through the promotion of osteogenesis and angiogenesis in a rat model of nonunion. *Stem Cell Res Ther.* 2020 Jan 28; 11(1):38. doi: 10.1186/s13287-020-1562-9. PMID: 31992369; PMCID: PMC6986095.
- [11] Li X, Wu L, Tian X, Zheng W, Yuan M, Tian X, Zuo H, Song H, Shen Z. miR-29a-3p in Exosomes from Heme Oxygenase-1 Modified Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Alleviates Steatotic Liver Ischemia-Reperfusion Injury in Rats by Suppressing Ferroptosis via Iron Responsive Element Binding Protein 2. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Jun 9; 2022:6520789. doi: 10.1155/2022/6520789. PMID: 35720183; PMCID: PMC9203237.
- [12] Jia J, Chen F, Wu Y. Recombinant PEP-1-SOD1 improves functional recovery after neural stem cell transplantation in rats with traumatic brain injury. *Exp Ther Med.* 2018 Mar; 15(3):2929-2935. doi: 10.3892/etm.2018.5781. Epub 2018 Jan 22. PMID: 29599832; PMCID: PMC5867477.
- [13] Nishibayashi A, Tomita K, Kiya K, Yano K, Hosokawa K. Differentiated adipose-derived stem cells promote the recovery of nociceptor function in rats. *Neuroreport.* 2016 Oct 19; 27(15):1134-9. doi: 10.1097/WNR.0000000000000669. PMID: 27513202.
- [14] Pietrosi G, Fernández-Iglesias A, Pampaloni M, Ortega-Ribera M, Lozano JJ, García-Calderó H, Abad-Jordà L, Conaldi PG, Parolini O, Vizzini G, Luca A, Bosch J, Gracia-Sancho J. Human amniotic stem cells improve hepatic microvascular dysfunction and portal hypertension in cirrhotic rats. *Liver Int.* 2020 Oct; 40(10):2500-2514. doi: 10.1111/liv.14610. Epub 2020 Aug 9. PMID: 32996708.

МЕХАНИЗМЫ И РОЛЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ПЕЧЕНИ

Ашимов Ж. И.¹, Токтосунов У.Т.², Назир М.И.³, Джаксымбаев Н.Б.¹

¹ Кафедра хирургии ФУВ КГМИПУПК, г. Бишкек, КР

² Кафедра «Хирургических болезней» Международной Высшей Школы Медицины

³ Роль Метрополитен Университет

Аннотация

Смертность и заболеваемость от заболеваний печени быстро растут, а трансплантация печени ограничена доступностью органа. Терапия стволовыми клетками безопасна и осуществима, а также предполагает клиническую пользу.

Цель. Дать обширный обзор современных исследований по вопросу клеточной трансплантации при разных заболеваниях печени.

Материал и методы. 18 зарубежных источников за последние 5 лет с поиском в базах данных Pubmed, Scopus (на основе ключевых слов и с привлечением двух независимых экспертов).

Результаты. Исследования показывают перспективность применения клеточной трансплантации как реальной альтернативы существующим методам трансплантологии при лечении различных заболеваний печени.

Выводы. Клеточная трансплантация при заболеваниях печени – актуальная тема разработок. Смертность и заболеваемость от заболеваний печени быстро растут, а трансплантация печени ограничена доступностью органа. Маломасштабные исследования на людях показали, что терапия стволовыми клетками безопасна и осуществима, а также предполагает клиническую пользу. Клеточная трансплантация при заболеваниях печени имеет актуальное значение для борьбы со многими формами болезней печени, имеются перспективные разработки, однако сохраняются определенная неоднородность, конфликтность результатов, неопределенность. Необходимы дальнейшие исследования в данном направлении.

Ключевые слова: механизм регенерации печени, клеточная трансплантация, стволовые клетки, лечение.

MECHANISMS AND ROLE OF STEM CELL TRANSPLANTATION FOR THE TREATMENT OF LIVER DISEASES

Ashimov J.I.¹, Toktosunov U.T.², Nazir Muhammad Imran³, Jaxymbaev N.B.¹

¹ Department of General Surgery Kyrgyz State Medical Institute of post-graduate training and continuous education named S. B. Daniyarov, Bishkek, Kyrgyz Republic

² Department of "Surgical Diseases" International Higher School of Medicine

³ Royal Metropolitan Medical University

Annotation

Mortality and morbidity from liver diseases are increasing rapidly, and liver transplantation is limited by the availability of the organ. Stem cell therapy is safe and feasible, and also suggests clinical benefits.

The aim. Is to provide an extensive overview of current research on cell transplantation in various liver diseases.

Material and methods. 18 foreign sources over the past 5 years with search in Pubmed, Scopus databases (based on keywords and with the involvement of two independent experts).

Results. Studies show the prospects of using cell transplantation as a real alternative to existing methods of transplantation in the treatment of various liver diseases.

Conclusions. Cell transplantation in liver diseases is an actual topic of development. Mortality and morbidity from liver diseases are increasing rapidly, and liver transplantation is limited by the availability of the organ. Small-scale human studies have shown that stem cell therapy is safe and feasible, and also suggests clinical benefits.

Cell transplantation in liver diseases is of urgent importance for combating many forms of liver diseases, there are promising developments, however, certain heterogeneity, conflicting results, and uncertainty remain. Further research in this direction is needed.

Keywords: liver regeneration mechanism, cell transplantation, stem cells, treatment

Результаты Введение

Клеточная трансплантация при заболеваниях печени – актуальная тема разработок [1-5].

Смертность и заболеваемость от заболеваний печени быстро растут, а трансплантация печени ограничена доступностью органа. Маломасштабные исследования на людях показали, что терапия стволовыми клетками безопасна и осуществима, а также предполагает клиническую пользу. Ни в одном опубликованном исследовании еще не изучался эффект терапии стволовыми клетками в рандомизированном контролируемом исследовании и не оценивался эффект повторной терапии [6].

Терапия стволовыми клетками печени (SCT) stem cell therapy (SCT) была предложена в качестве многообещающего средства для улучшения регенерации печени при запущенных заболеваниях печени. Однако данные испытаний неоднородны без систематической гистологической оценки [7].

Клеточная трансплантация при заболеваниях печени имеет актуальное значение для борьбы со многими формами болезней печени, имеются перспективные разработки, однако сохраняются определенная неоднородность, конфликтность результатов, неопределенность.

Цель – дать обширный обзор современных исследований по вопросу клеточной трансплантации при разных заболеваниях печени.

Перспективность применения клеточной трансплантации при лечении заболеваний печени.

Нехватка донорской печени во всем мире побудила к поиску альтернативных методов клеточной терапии. Данное исследование было проведено для оценки клинических и биохимических эффектов повторной инфузии стволовых клеток.

Девяносто пациентов с циррозом печени были рандомизированы для получения либо одного сеанса лечения (G-I), либо двух сеансов трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) haematopoietic stem cells с интервалом в 4 месяца (G-II) и контрольной группы (G-III), которые получали регулярное лечение печени.

У трансплантированных пациентов (G-1) было отмечено статистически значимое улучшение в отношении средних уровней сывороточного альбумина, билирубина и МНО, которые начали улучшаться после 2 недель лечения и продолжали улучшаться до 6(го) месяца в группе однократной инфузии. Группа с двумя сеансами инфузии (G-II) продемонстрировала устойчивый ответ, который сохранялся на протяжении всего периода наблюдения (12 месяцев). К концу исследования у 36,7% пациентов в группе G-I и 66,7% в группе G-II наблюдалось улучшение степени асцита по сравнению с контрольной группой (G-III). Также отмечено улучшение функционального резерва печени, оцениваемого по шкале Child-Pugh и MELD. О безопасности процедуры свидетельствовала низкая частота встречающихся осложнений [8].

Инфузия мезенхимальных стволовых клеток (МСК) Mesenchymal stem cell улучшает функцию печени у пациентов с декомпенсированным циррозом печени decompensated liver cirrhosis (DLC); однако, может ли медикаментозное лечение улучшить исход у этих пациентов, плохо изучено.

В этом проспективном рандомизированном контролируемом исследовании с открытой маркировкой приняли участие 219 пациентов с ДЛК DLC, связанным с HBV, которые были разделены на контрольную группу (n=111) и группу, получавшую MSC из пуповины (UC-MSC) umbilical cord-derived MSC (UC-MSC) (n=108), затем все они получили последующее наблюдение.

В течение периода наблюдения с 13 по 75-й месяц общая выживаемость в группе, получавшей лечение, была значительно выше, чем в контрольной группе, в то время как разница в выживаемости без осложнений при гепатоцеллюлярной карциноме между группами, получавшими лечение, и контрольной группами не наблюдалась в течение 75 месяцев наблюдения. Лечение UC-MSC заметно улучшило функцию печени, о чем свидетельствуют уровни сывороточного альбумина, протромбиновой активности, холинэстеразы и общего билирубина в течение 48 недель наблюдения. В группе UC-MSC не наблюдалось существенных побочных эффектов или осложнений, связанных с лечением.

Выводы: Терапия UC-MSC не только хорошо переносится, но и значительно улучшает долгосрочную выживаемость, а также функцию печени у пациентов с DLC, связанным с HBV. Таким образом, лечение UC-MSC может представлять собой новый терапевтический подход к лечению этого заболевания [9].

В последние годы наблюдается большой интерес к использованию мезенхимальных стволовых клеток (МСК) mesenchymal stem cells (MSCs) для лечения терминальной стадии заболевания печени. Данное исследование было направлено на оценку клинических терапевтических эффектов аллогенной трансплантации МСК при циррозе печени, вызванном аутоиммунными заболеваниями.

В общей сложности было зарегистрировано 26 пациентов. Из них 23 пациентам была проведена МСКТ пуповины, двум – МСКТ пуповинной крови и одному - МСКТ костного мозга. Три пациента умерли от осложнений, вызванных циррозом, а два пациента получили трансплантацию печени после МСКТ. Четыре пациента были потеряны для последующего наблюдения. Средние значения аланиновой трансаминазы снизились через 6 месяцев, 1 и 2 года после трансплантации, но статистической значимости не было. Среднее значение общего билирубина снизилось через 6 месяцев и 1 год наблюдения. Средний уровень сывороточного альбумина улучшился через 6 месяцев, 1 и 2 года наблюдения. Среднее значение через 2 года значительно увеличилось по сравнению с исходным значением. Снижение протромбинового времени наблюдалось через 6 месяцев после МСКТ. Показатель MELD улучшился через 6 месяцев, 1 и 2 года наблюдения. Ни у одного из 26 пациентов с циррозом печени во время или через 24 ч после инфузий МСК не наблюдалось серьезных нежелательных явлений.

Заключение: Основываясь на этом клиническом исследовании, аллогенная МСКТ через периферическую вену, вероятно, безопасна и, по-видимому, оказывает благоприятный эффект у пациентов с циррозом печени. Таким образом, аллогенная МСКТ является потенциальным вариантом лечения цирроза печени, вызванного аутоиммунными заболеваниями [10].

Целью проспективного контролируемого исследования I фазы была оценка осуществимости, безопасности и переносимости однократной инфузии МСК у реципиентов трансплантата печени.

Десять реципиентов трансплантата печени при стандартной иммуносупрессии получили $1,5-3 \times 10^6$ в степени $6/\text{кг}$ неродственных МСК от третьих лиц на 3 ± 2 день после операции и были проспективно сравнены с контрольной группой из десяти реципиентов трансплантата печени.

Во время и после инфузии МСК не было обнаружено изменений жизненно важных параметров или синдрома высвобождения цитокинов. Ни у одного пациента не развилось нарушения функций органов (включая функцию трансплантата печени) после инфузии МСК. Не было обнаружено повышенного уровня оппортунистической инфекции или рака *de novo*. Что касается вторичных конечных точек, то не было никакой разницы в общей частоте отторжения или выживаемости трансплантата. Биопсии, проведенные через

6 месяцев, не продемонстрировали различий между группами в оценке отторжения в соответствии с критериями Banff, в оценке фиброза или в иммуногистохимии (включая Tregs). Никакой разницы в типировании лимфоцитов периферической крови обнаружить не удалось. Отказ от иммуносупрессии у реципиентов МСК не был успешным.

Выводы: Не удалось обнаружить никакого побочного эффекта от инфузии МСК на 3-й день после трансплантации печени, но эта инфузия не способствовала переносимости. Это исследование открывает путь для дальнейших исследований на основе MSC или Treg у реципиентов трансплантата печени [11].

Были исследованы эффективность и безопасность аутологичной трансплантации BM-MSC при лечении алкогольного цирроза печени.

С точки зрения количественной оценки фиброза (до и после), однократное и двукратное применение BM-MSC в группах было связано с 25% ($19,5 \pm 9,5\%$ против $14,5 \pm 7,1\%$) и 37% ($21,1 \pm 8,9\%$ против $13,2 \pm 6,7\%$) снижением доли коллагена, соответственно ($P < 0,001$). При межгрупповом сравнении двукратная трансплантация BM-MSC по сравнению с однократной трансплантацией BM-MSC не была связана с улучшением результатов количественной оценки фиброза ($P > 0,05$). Показатели Чайлд-Пью в обеих группах BM-MSC (одноразовые $7,6 \pm 1,0$ против $6,3 \pm 1,3$ и двукратные $7,8 \pm 1,2$ против $6,8 \pm 1,6$) также были значительно улучшены после трансплантации BM-MSC ($P < 0,05$). Доля пациентов с нежелательными явлениями не различалась между тремя группами.

Заключение: Аутологичная трансплантация BM-MSC безопасно улучшила гистологический фиброз и функцию печени у пациентов с алкогольным циррозом [12].

Эндотоксемия связана с худшими клиническими исходами при острой печеночной недостаточности (ALF) acute liver failure, но ее лечение остается неудовлетворительным. В этом исследовании авторы стремились оценить, может ли применение мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (BMSCs) bone marrow mesenchymal stem cells устранить эндотоксемию и защитить крыс от ALF, индуцированного тиоацетамидом (ТАА) thioacetamide.

BMSC мигрировали в места повреждения кишечника и дифференцировались в энтероциты, проницаемость кишечника была снижена по сравнению с группой ALF. Более высокая экспрессия эндотоксина и воспалительных цитокинов была обращена вспять после трансплантации BMSC крысам с ALF. Смертность и поражение кишечника были значительно снижены. Блокирование сигнального пути PI3K/AKT/mTOR ингибировало кишечную дифференцировку BMSC in vitro.

Вывод: BMSC могут устранять эндотоксемию и снижать смертность у крыс с ALF, а сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR участвует в дифференцировке кишечника. Трансплантация BMSCs может быть потенциальным кандидатом для лечения эндотоксемии при ALF [13].

Целью другого исследования было изучить влияние мезенхимальных стволовых клеток пуповины человека (hUCMSCs) human umbilical cord mesenchymal stem cells на иммунную функцию и прогноз пациентов с декомпенсированным циррозом печени при гепатите В.

Через 1 неделю после трансплантации hUCMSCs, по сравнению с контрольной группой, в группе наблюдения наблюдалось значительное снижение сывороточных уровней IL-6 и TNF α и значительное повышение сывороточных уровней IL-10 и TGF β (все $P < 0,001$), а также значительное увеличение процентного содержания Т4-клеток и Treg-клеток и значительное снижение процентного содержания Т8-клеток и В-клеток (все $P < 0,05$). Не было выявлено существенных различий в изменениях в Т3-клетках и естественных киллерах между двумя группами ($P > 0,05$). По сравнению с контрольной группой, группа наблюдения имела значительно меньшую вероятность прогрессирования печеночной недостаточности ($6,45\%$ против $14,71\%$, $P = 0,017$).

Заключение: При лечении пациентов с декомпенсированным циррозом печени при гепатите В трансплантация UCMSCs может ингибировать пролиферацию Т-клеток и В-лимфоцитов и дифференцировку Т8-клеток, усиливать регуляцию Treg-клеток, стимулировать секрецию иммуносупрессивных цитокинов и снижать выработку воспалительных цитокинов. Таким образом, он может облегчить воспалительную реакцию печени и повреждение печеночных клеток, а также снизить вероятность печеночной недостаточности [14].

Стволовые клетки костного мозга/клетки-предшественники, по-видимому, эффективны в регенерации печени после повреждения тканей. Была оценена целесообразность и безопасность мобилизации и реинфузии CD133+ стволовых/прогениторных клеток у пациентов с терминальной стадией заболевания печени.

В исследование были включены 16 пациентов с оценкой модели терминальной стадии заболевания печени (MELD) от 17 до 25 баллов, 14 мобилизовали достаточное количество CD133+ стволовых/прогениторных клеток и 12 были реинфузированы. О каких-либо серьезных побочных явлениях, связанных с процедурой, сообщено не было. Оценка MELD значительно ухудшилась во время мобилизации у детей-пациентов с Turcotte Pugh-C. Значительное улучшение функции печени наблюдалось через 2 месяца после реинфузии (MELD 19,5 против 16; P=0,045). В целом, 5 пациентам была проведена трансплантация печени в течение 12 месяцев после реинфузии, и 2 умерли из-за прогрессирующей печеночной недостаточности.

Выводы: Реинфузия CD133+ стволовых клеток/клеток-предшественников у пациентов с терминальной стадией заболевания печени осуществима и безопасна. Ухудшение функции печени наблюдалось во время мобилизации у детей-пациентов с синдромом Теркотта Пью-С. Временное улучшение показателя MELD после реинфузии говорит о том, что терапия стволовыми клетками может стать "мостом к трансплантации" для этих пациентов [15].

Оценена безопасность и эффективность гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) granulocyte colony-stimulating factor и инфузий гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с циррозом печени.

Авторы исследования не обнаружили доказательств различий между группами лечения и контрольной группой в тенденциях изменения MELD с течением времени ($p=0.55$ для группы G-CSF по сравнению со стандартным лечением и $p=0.75$ для группы G-CSF плюс инфузия стволовых клеток по сравнению со стандартным лечением). Серьезные нежелательные явления были более частыми в группе G-CSF и инфузии стволовых клеток (12 [43%] пациентов), чем в группах G-CSF (три [11%] пациента) и стандартного лечения (три [12%] пациента). Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями были асцит (два пациента в группе G-CSF и два пациента в группе G-CSF плюс инфузия стволовых клеток, один из которых дважды был госпитализирован с асцитом), сепсис (четыре пациента в группе G-CSF плюс инфузия стволовых клеток), и энцефалопатия (три пациента в группе G-CSF плюс инфузия стволовых клеток, один из которых дважды госпитализировался с энцефалопатией). Три пациента умерли, в том числе один в группе стандартного лечения (варикозное кровотечение) и двое в группе G-CSF и инфузии стволовых клеток (один инфаркт миокарда и одно прогрессирующее заболевание печени).

Интерпретация: G-CSF с инфузией гемопоэтических стволовых клеток или без нее не улучшала печеночную дисфункцию или фиброз и могла быть связана с увеличением частоты нежелательных явлений по сравнению со стандартным лечением [16].

Проанализированы отдаленные клинические результаты аутологичной инфузии клеток костного мозга (ABMI) autologous bone marrow cell infusion при декомпенсированном

циррозе печени (LC) liver cirrhosis. Девятнадцать пациентов находились под наблюдением в течение в среднем 66 месяцев после АВМІ. Функция печени, включая уровни альбумина в сыворотке крови и показатель Child-Pugh (CP), улучшилась в течение 1 года наблюдения. Объем печени был значительно больше, цирроз сохранялся, а содержание коллагена снижалось в течение 6 месяцев наблюдения. Через пять лет после АВМІ у пяти пациентов (26,3%) сохранялся Child-Pugh (CP) класса А без liver transplantation (LT) или летального исхода, а у пяти пациентов (26,3%) была проведена плановая (LT). Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) возникла у пяти пациентов (26,3%), а лимфома и рак толстой кишки – у одного пациента. Три пациента (15,8%) были потеряны для наблюдения на 22, 31 и 33 месяцах соответственно, но сохраняли класс Child-Pugh (CP) А до их последнего наблюдения. Пять пациентов скончались из-за инфекции. В то время как улучшенная функция печени сохранялась у некоторых пациентов более 5 лет после АВМІ, у других пациентов развился ГЦК. Необходимы дальнейшие исследования когорт долгосрочного наблюдения после клеточной терапии LC [17].

В настоящем исследовании оценивалось влияние внутрипортальных вливаний аутологичных мононуклеарных клеток (МНК) mononuclear cells, полученных из костного мозга, и/или CD133+-клеток на функцию печени у пациентов с декомпенсированным циррозом.

Не было отмечено улучшения показателя MELD на 6-м месяце при использовании либо CD133+ клеток, либо инфузий MNC по сравнению с плацебо. Однако через 3 месяца после инфузии наблюдалась тенденция к более высокому среднему абсолютному изменению показателя MELD у пациентов, получавших CD133+ клетки, по сравнению с плацебо ($-2,00 \pm 1,87$ против $-0,13 \pm 1,46$; $p=0,08$). В настоящем исследовании не произошло никаких существенных побочных эффектов. Временное улучшение показателя MELD наблюдалось у субъектов, получавших CD133+ клетки, но не в группе MNC или плацебо. Хотя исследование не позволило сделать окончательных выводов, полученные данные оправдывают дальнейшее изучение терапии CD133+ у пациентов с циррозом печени [18].

Выводы. Клеточная трансплантация при заболеваниях печени – актуальная тема разработок. Смертность и заболеваемость от заболеваний печени быстро растут, а трансплантация печени ограничена доступностью органа. Маломасштабные исследования на людях показали, что терапия стволовыми клетками безопасна и осуществима, а также предполагает клиническую пользу.

Клеточная трансплантация при заболеваниях печени имеет актуальное значение для борьбы со многими формами болезней печени, имеются перспективные разработки, однако сохраняются определенная неоднородность, конфликтность результатов, неопределенность. Необходимы дальнейшие исследования в данном направлении.

Список литературы

- [1] Lin BL, Chen JF, Qiu WH, Wang KW, Xie DY, Chen XY, Liu QL, Peng L, Li JG, Mei YY, Weng WZ, Peng YW, Cao HJ, Xie JQ, Xie SB, Xiang AP, Gao ZL. Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: A randomized controlled trial. *Hepatology*. 2017 Jul; 66(1):209-219. doi: 10.1002/hep.29189. Epub 2017 May 27. PMID: 28370357.
- [2] Makhloogh A, Shekarchian S, Moghadasali R, Einollahi B, Dastgheib M, Janbabaee G, Hosseini SE, Falah N, Abbasi F, Baharvand H, Aghdami N. Bone marrow-mesenchymal stromal cell infusion in patients with chronic kidney disease: A safety study with 18 months

- of follow-up. *Cytotherapy*. 2018 May; 20(5):660-669. doi: 10.1016/j.jcyt.2018.02.368. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29580865.
- [3] Sharma M, Rao PN, Sasikala M, Kuncharam MR, Reddy C, Gokak V, Raju B, Singh JR, Nag P, Nageshwar Reddy D. Autologous mobilized peripheral blood CD34(+) cell infusion in non-viral decompensated liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2015 Jun 21;21(23):7264-71. doi: 10.3748/wjg.v21.i23.7264. PMID: 26109814; PMCID: PMC4476889.
- [4] Yu SJ, Chen LM, Lyu S, Li YY, Yang B, Geng H, Lin H, Wang SY, Xu RN, Wang LF, Shi M, Wang FS. [Safety and efficacy of human umbilical cord derived-mesenchymal stem cell transplantation for treating patients with HBV-related decompensated cirrhosis]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2016 Jan;24(1):51-5. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.01.010. PMID: 26983390.
- [5] Anand L, Bihari C, Kedarisetty CK, Rooge SB, Kumar D, Shubham S, Kumar G, Sahney A, Sharma MK, Maiwall R, Kumar A, Sarin SK. Early cirrhosis and a preserved bone marrow niche favour regenerative response to growth factors in decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2019 Jan;39(1):115-126. doi: 10.1111/liv.13923. Epub 2018 Aug 10. PMID: 29962032.
- [6] King A, Barton D, Beard HA, Than N, Moore J, Corbett C, Thomas J, Guo K, Guha I, Hollyman D, Stocken D, Yap C, Fox R, Forbes SJ, Newsome PN. REpeated AutoLogous Infusions of STem cells In Cirrhosis (REALISTIC): a multicentre, phase II, open-label, randomised controlled trial of repeated autologous infusions of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) mobilised CD133+ bone marrow stem cells in patients with cirrhosis. A study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2015 Mar 20;5(3):e007700. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007700. PMID: 25795699; PMCID: PMC4368910.
- [7] Lanthier N, Lin-Marq N, Rubbia-Brandt L, Clément S, Goossens N, Spahr L. Autologous bone marrow-derived cell transplantation in decompensated alcoholic liver disease: what is the impact on liver histology and gene expression patterns? *Stem Cell Res Ther*. 2017 Apr 18;8(1):88. doi: 10.1186/s13287-017-0541-2. PMID: 28420441; PMCID: PMC5395856.
- [8] Zekri AR, Salama H, Medhat E, Musa S, Abdel-Haleem H, Ahmed OS, Khedr HA, Lotfy MM, Zachariah KS, Bahnassy AA. The impact of repeated autologous infusion of haematopoietic stem cells in patients with liver insufficiency. *Stem Cell Res Ther*. 2015 Jun 11;6(1):118. doi: 10.1186/s13287-015-0106-1. PMID: 26062731; PMCID: PMC4482193.
- [9] Shi M, Li YY, Xu RN, Meng FP, Yu SJ, Fu JL, Hu JH, Li JX, Wang LF, Jin L, Wang FS. Mesenchymal stem cell therapy in decompensated liver cirrhosis: a long-term follow-up analysis of the randomized controlled clinical trial. *Hepatol Int*. 2020 Dec;15(6):1431-1441. doi: 10.1007/s12072-021-10199-2. Epub 2020 Nov 29. PMID: 34843069; PMCID: PMC8651584.
- [10] Liang J, Zhang H, Zhao C, Wang D, Ma X, Zhao S, Wang S, Niu L, Sun L. Effects of allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in the treatment of liver cirrhosis caused by autoimmune diseases. *Int J Rheum Dis*. 2017 Sep;20(9):1219-1226. doi: 10.1111/1756-185X.13015. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28217916.
- [11] Detry O, Vandermeulen M, Delbouille MH, Somja J, Bletard N, Briquet A, Lechanteur C, Giet O, Baudoux E, Hannon M, Baron F, Beguin Y. Infusion of mesenchymal stromal cells after deceased liver transplantation: A phase I-II, open-label, clinical study. *J Hepatol*. 2017 Jul;67(1):47-55. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.001. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28284916.

- [12] Suk KT, Yoon JH, Kim MY, Kim CW, Kim JK, Park H, Hwang SG, Kim DJ, Lee BS, Lee SH, Kim HS, Jang JY, Lee CH, Kim BS, Jang YO, Cho MY, Jung ES, Kim YM, Bae SH, Baik SK. Transplantation with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: Phase 2 trial. *Hepatology*. 2016 Dec;64(6):2185-2197. doi: 10.1002/hep.28693. Epub 2016 Jul 30. PMID: 27339398.
- [13] Jiang T, Xia G, Yang B, Zhang HW, Yin YS, Tang CW, Yang JH. Application of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Effectively Eliminates Endotoxemia to Protect Rat from Acute Liver Failure Induced by Thioacetamide. *Tissue Eng Regen Med*. 2020 Apr;19(2):403-415. doi: 10.1007/s13770-021-00421-5. Epub 2020 Feb 5. PMID: 35122584; PMCID: PMC8971247.
- [14] Fang XQ, Zhang JF, Song HY, Chen ZL, Dong J, Chen X, Pan JJ, Liu B, Chen CX. [Effect of umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation on immune function and prognosis of patients with decompensated hepatitis B cirrhosis]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2016 Dec 20;24(12):907-910. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.12.006. PMID: 28073411.
- [15] Andreone P, Catani L, Margini C, Brodosi L, Lorenzini S, Sollazzo D, Nicolini B, Giordano R, Montemurro T, Rizzi S, Dan E, Giudice V, Viganò M, Casadei A, Foschi FG, Malvi D, Bernardi M, Conti F, Lemoli RM. Reinfusion of highly purified CD133+ bone marrow-derived stem/progenitor cells in patients with end-stage liver disease: A phase I clinical trial. *Dig Liver Dis*. 2015 Dec;47(12):1059-66. doi: 10.1016/j.dld.2015.08.018. Epub 2015 Sep 10. PMID: 26427587.
- [16] Newsome PN, Fox R, King AL, Barton D, Than NN, Moore J, Corbett C, Townsend S, Thomas J, Guo K, Hull D, Beard HA, Thompson J, Atkinson A, Bienek C, McGowan N, Guha N, Campbell J, Hollyman D, Stocken D, Yap C, Forbes SJ. Granulocyte colony-stimulating factor and autologous CD133-positive stem-cell therapy in liver cirrhosis (REALISTIC): an open-label, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;3(1):25-36. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30326-6. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29127060; PMCID: PMC5738975.
- [17] Kim JK, Kim SJ, Kim Y, Chung YE, Park YN, Kim HO, Kim JS, Park MS, Sakaida I, Kim DY, Lee JI, Ahn SH, Lee KS, Han KH. Long-Term Follow-Up of Patients After Autologous Bone Marrow Cell Infusion for Decompensated Liver Cirrhosis. *Cell Transplant*. 2017 Jun 9;26(6):1059-1066. doi: 10.3727/096368917X694778. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28120743; PMCID: PMC5657748.
- [18] Mohamadnejad M, Vosough M, Moossavi S, Nikfam S, Mardpour S, Akhlaghpour S, Ashrafi M, Azimian V, Jarughi N, Hosseini SE, Moeininia F, Bagheri M, Sharafkhah M, Aghdami N, Malekzadeh R, Baharvand H. Intraportal Infusion of Bone Marrow Mononuclear or CD133+ Cells in Patients With Decompensated Cirrhosis: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Stem Cells Transl Med*. 2016 Jan;5(1):87-94. doi: 10.5966/sctm.2015-0004. Epub 2015 Dec 10. PMID: 26659833; PMCID: PMC4704869.

ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ И ЛЕТАЛЬНОСТИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМ ПЕРИТОНИТОМ (Обзор)

Ашимов Ж.И.¹, Токтосунов У.Т.², Назир М.И.³, Джаксымбаев Н.Б.¹

¹ Кафедра хирургии ФУВ КГМИПшПК, г. Бишкек, КР

² Кафедра «Хирургических болезней» Международной Высшей Школы Медицины

³ Роэль Метрополитен Университет

Аннотация

Послеоперационный перитонит, определяемый как перитонит, возникающий после плановой или срочной операции на брюшной полости, является нечастым (встречается примерно в 2-3% случаев лапаротомий), но серьезным заболеванием, смертность от которого колеблется от 30% до 35%.

Цель. Дать обзор по лечению, летальности послеоперационного перитонита. Материалы и методы. 21 зарубежный источник за последние 5 лет с поиском в базах данных Pubmed, Scopus (на основе ключевых слов и с привлечением двух независимых экспертов).

Результаты. Уровень состояния современной мировой науки послеоперационного перитонита в плане лечения и летальности неудовлетворительное.

Выводы. Несмотря на совершенствование техники оперативных вмешательств при заболеваниях и травмах органов брюшной полости, частота ПП не имеет тенденции к снижению. Остается высокой летальность при ПП, что и является основной причиной актуальности данной проблемы.

Ключевые слова: послеоперационный перитонит, лечение, летальность.

TREATMENT AND MORTALITY RATES AMONG PATIENTS WITH POSTOPERATIVE PERITONITIS (overview)

Ashimov J.I.¹, Toktosunov U.T.², Nazir Muhammad Imran³, Jaxymbaev N.B.¹

¹ Department of General Surgery Kyrgyz State Medical Institute of post-graduate training and continuous education named S. B. Daniyarov, Bishkek, Kyrgyz Republic

² Department of "Surgical Diseases" International Higher School of Medicine

³ Royal Metropolitan Medical University

Annotation

Postoperative peritonitis (POP), defined as peritonitis that occurs after planned or urgent abdominal surgery, is infrequent (occurs in about 2-3% of laparotomy cases), but a serious disease, the mortality from which ranges from 30% to 35%.

The aim is to give an overview of the treatment and mortality of postoperative peritonitis.

Material and methods. 21 foreign sources over the past 5 years with search in Pubmed, Scopus databases (based on keywords and with the involvement of two independent experts).

Results. The state of the modern world science of postoperative peritonitis in terms of treatment and mortality is unsatisfactory.

Conclusions. Despite the improvement of the technique of surgical interventions for diseases and injuries of the abdominal cavity, the frequency of POP does not tend to decrease. The mortality rate for POP remains high, which is the main reason for the relevance of this problem.

Keywords: Postoperative peritonitis, treatment, mortality.

Введение

Постоперационный перитонит – актуальное заболевание в мире [1-3].

Острый послеоперационный перитонит по-прежнему остается тяжелым и потенциально смертельным заболеванием, которое связано с высокой заболеваемостью и смертностью [4].

Послеоперационный перитонит, определяемый как перитонит, возникающий после плановой или срочной операции на брюшной полости, является нечастым (встречается примерно в 2-3% случаев лапаротомий), но серьезным заболеванием, смертность от которого колеблется от 30% до 35% [5,6].

Послеоперационный перитонит является наиболее опасным осложнением после операций на желудочно-кишечном тракте, частота которого колеблется от 0,7 до 3,5% [7].

Послеоперационный перитонит после операции на желудочно-кишечном тракте связан со значительной заболеваемостью и смертностью, при этом не предлагается четкого варианта лечения [8].

Цель – дать обзор по лечению, летальности послеоперационного перитонита.

Результаты

Лечение, летальность послеоперационного перитонита.

Целью исследования было сообщить о хирургическом лечении послеоперационного перитонита (ПП) и выявить пред- и периоперационные факторы риска заболеваемости и смертности. В общей сложности 191 пациенту потребовалась релапаротомия по поводу ПП, из которых 16,8% потребовалось >1 повторной операции. Наиболее частой причиной была утечка анастомоза (66,5%) с последующей перфорацией (20,9%). ПП в основном лечили удалением анастомоза (51,8%), наложением швов с производной стомой (11,5%), энтеральной резекцией и стомой (12%), дренированием утечки (8,9%), перфорацией стомы (8,4%), дуоденальной интубацией (7,3%) или интубацией утечки (3,1%). Общий уровень смертности составил 14%, из которых 40% умерли в течение первых 48 ч. Серьезные осложнения (синдром Dindo-Clavien>2) наблюдались у 47% пациентов. Образование стомы произошло у 81,6% пациентов после релапаротомии. Независимыми факторами риска смертности были: ASA>2 (ОШ=2,75, 95% ДИ=1,07-7,62, p=0,037), полиорганная недостаточность (MOF multiorgan failure) (ОШ=5,22, 95% ДИ=2,11-13,5, p=0,0037), периоперационное переливание крови (ОШ=2,7, 95% ДИ=1,05-7,47, p=0,04) и происхождение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ОШ=3,55, 95% ДИ=1,32-9,56, p=0,013). Независимыми факторами риска заболеваемости были: МОФ (ОР=2,74, 95% ДИ=1,26-6,19, p=0,013), происхождение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ОР=3,74, 95% ДИ=1,59-9,44, p=0,0034) и задержка экстубации (ОР=0,27, 95% ДИ=0,14-0,55, p=0,0027).

Заключение: Смертность после ПП остается серьезной проблемой; однако она снижается благодаря эффективному и агрессивному хирургическому вмешательству. Предикторы плохих результатов помогут адаптировать варианты управления [8].

Неэффективность терапии является частой проблемой при лечении послеоперационного перитонита.

Среди 236 проанализированных пациентов общие неудачи были зарегистрированы у 141 (59,7%) пациента, включая 30 (12,7%) смертей, 81 (34,3%) хирургических и 95 (40,2%) микробиологических неудач. В многофакторном анализе факторами риска, связанными с общими неудачами, были задокументированная терапия пиперациллином/тазобактамом [скорректированный ОР (adjusted odds ratio aOR) 2,10; 95% ДИ 1,17-3,75] и заместительная почечная терапия в день повторной операции (aOR 2,96; 95% ДИ 1,05-8,34). Факторами риска смерти были возраст (ОР 1,08 в год; 95% ДИ 1,03-1,12), заместительная почечная

терапия при повторной операции (ОР 3,95; 95% ДИ 1,36-11,49) и сахарный диабет (ОР 6,95; 95% ДИ 1,34-36,03). Факторами риска, связанными с хирургической неудачей, были подтвержденная терапия пиперациллином/тазобактамом (ОР 1,99; 95% ДИ 1,13-3,51), перитонеальные культуры, содержащие *Klebsiella spp.* (ОР 2,45; 95% ДИ 1,02-5,88) и источник инфекции поджелудочной железы (ОР 2,91; 95% ДИ 1,21-7,01). Никаких специфических факторов риска микробиологической недостаточности выявлено не было.

Выводы: Данные свидетельствуют о преобладающей роли сопутствующих заболеваний, тяжести ПП и, возможно, документально подтвержденного лечения пиперациллином/тазобактамом в возникновении терапевтических неудач, независимо от их типа [9].

При сепсисе показатели лактата коррелируют со смертностью; однако роль лактата в прогнозировании смертности у пациентов с ПП еще не полностью установлена.

Общая смертность составила 16,07% (36 пациентов), а заболеваемость – 63,39% (наиболее частые легочные осложнения); предоперационный уровень лактата (более 2,35 ммоль/л), 24-часовой послеоперационный уровень лактата (более 2,05 ммоль/л), потребность в вазопрессорах и искусственной вентиляции легких независимо коррелировали с заболеваемостью и смертностью. Простая прогностическая шкала, построенная с использованием пороговых значений ALI, AL24, потребности в вазопрессорной поддержке и искусственной вентиляции легких, показала чувствительность 97,22% и специфичность 52,13% для прогнозирования смертности.

Заключение: Предоперационный и послеоперационный уровни лактата в артериях, потребность в вазопрессорах и искусственной вентиляции легких являются независимыми предикторами смертности. Используя эти параметры, удастся выявить пациентов высокого риска, которым может помочь ранняя целенаправленная терапия для снижения смертности от ПП [10].

ПП характеризуется более тяжелым клиническим течением, чем другие формы вторичного перитонита. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе этого явления, изучены не полностью. В этом исследовании использовалась инновационная модель для изучения этих механизмов, сочетающая модели перитонита восходящего стента толстой кишки мыши (CASP Colon Ascendens Stent Peritonitis) и хирургически индуцированной иммунной дисфункции (SID Surgically induced Immune Dysfunction). Более того, было охарактеризовано влияние ранее описанного противовоспалительного рефлекса, передаваемого блуждающим нервом. Только SID или за 3 дня до CASP проводили у самок мышей C57BL/6n. Поддиафрагмальная ваготомия была выполнена за шесть дней до SID с последующей CASP. Иммунный статус оценивали с помощью FACS-анализа и измерения уровня цитокинов. Местные воспалительные изменения в кишечнике характеризовались иммуногистохимическими методами. Смертность была увеличена у животных CASP, ранее подвергавшихся SID. Субклиническая бактериемия возникла после SID, а иммуносупрессивная среда возникла вторично по отношению к SID непосредственно перед индукцией CASP. Предыдущий SID изменил картину воспаления кишечника, вызванного CASP. Поддиафрагмальная ваготомия не оказала влияния на смертность от сепсиса в нашей модели послеоперационного перитонита. Результаты указывают на вызванное хирургическим вмешательством воспаление тонкой кишки и брюшной полости с бактериальной транслокацией, что привело к иммунной дисфункции и, следовательно, к более тяжелому перитониту [11].

Большинство инструментов оценки прогноза ПП непрактичны в условиях ограниченных ресурсов, поскольку они сложны, в то время как другие довольно дороги. Было проведено сравнение прогностической способности критериев экспресс-оценки

органной недостаточности, связанной с сепсисом (qSOFA-quick Sepsis-related Organ Failure Assessment), и оценки тяжести абдоминального сепсиса (PIPAS-Physiologic Indicators for Prognosis in Abdominal Sepsis) для оценки внутрибольничной смертности от ПП.

Общий уровень госпитальной смертности от ПП составил 12,5%. Оценка тяжести PIPAS имела значительно лучшую различительную способность ($AUC=0,893$, 95% ДИ 0,801-0,986), чем оценка qSOFA ($AUC=0,770$, 95% ДИ 0,620-0,920) в отношении смертности от ПП ($p=0,0443$). Наилучший показатель отсечения тяжести по PIPAS (оценка ≥ 2) имел чувствительность и специфичность 76,5% и 93,3% соответственно, в то время как соответствующие значения для критериев qSOFA (оценка ≥ 2) составили 58,8% и 98,3% соответственно.

Выводы: Госпитальная смертность в этой когорте случаев ПП была высокой. Инструмент оценки тяжести PIPAS обладает превосходной прогностической способностью и более высокой чувствительностью к внутрибольничной смертности от ПП, чем инструмент оценки qSOFA, хотя последний инструмент более специфичен [12].

Многочисленные клинические параметры, связанные с пациентом, и переменные, зависящие от конкретного лечения, были идентифицированы как вызывающие или способствующие тяжести ПП. Разработана многомерная модель для изучения того, можно ли надежно предсказать исход выживания у пациентов с ПП, получавших лечение с открытой брюшной полостью. Проанализированы данные 1351 пациента (55,7% мужчин), перенесшего открытую абдоминальную операцию за исследуемый период (с января 1998 по декабрь 2018). Основные переменные включали демографические данные, клинические оценки, хирургические индексы и показатели органной дисфункции, индекс перитонита, тип разреза, закрытие фасции, заживление ран и расхождение фасций. При наличии таковых также добавлялись послеоперационные осложнения. Была построена многодоменная модель прогнозирования ПП (MPPM multidomain peritonitis prediction model) для сопоставления прогнозов смертности из отдельных областей (демографической, физиологической и хирургической). MPPM основан на данных $n=597$ пациентов, обладает высокими прогностическими возможностями (площадь под рабочей кривой приемника: 0,87 (от 0,85 до 0,90, 95% ДИ)) и хорошо откалиброван. Было обнаружено, что хирургический предиктор «закрытие кожи» является наиболее важным предиктором выживаемости в когорте, за которым следуют два физиологических предиктора SAPS-II и MPI. Графики предельных эффектов подчеркивают влияние индивидуальных исходов на прогнозирование выживаемости у пациентов, перенесших поэтапные лапаротомии для лечения перитонита. Хотя большинство отдельных индексов демонстрировали умеренные показатели, было замечено, что прогностические показатели заметно повысились при применении интегративной модели прогнозирования. Предложенная модель интегративного прогнозирования MPPM может превзойти прогностические возможности существующих моделей [13].

Поэтапное промывание Staged lavage было впервые введено в 1970-х годах и в настоящее время служит терапевтическим методом для пациентов с сепсисом и ПП. Центральным аспектом этой концепции лечения является оставление брюшной полости открытой после широкого разреза. Чтобы оценить влияние поперечного и срединного доступа к брюшной полости при поэтапном промывании, были проанализированы данные пациентов. В период с января 2008 по декабрь 2018 года 522 пациентам было проведено вскрытие брюшной полости и поэтапное промывание. Средний возраст пациентов составил 66,0 лет (стандартное отклонение (standard deviation SD) 15,9 лет). Срединный разрез был использован в 140 случаях, а поперечная лапаротомия была выполнена в 382. Средний балл SAPS-II составил 46,5 (SD 15,7), ожидаемая летальность составила 39,6% (SD 26,3%),

а наблюдаемая летальность составила 19,9%. В среднем после индексной операции было проведено два промывания. Поперечный разрез значительно реже приводил к нарушению заживления ран ($p=0,03$), а расхождение фасций наблюдалось реже в группе поперечных лапаротомий, чем при срединных разрезах в статистической тенденции ($p=0,06$) ПП [14].

Данные об эффекте поэтапной повторной лапаротомии или повторной лапароскопии как хирургического варианта лечения абдоминального сепсиса, вызванного ПП, ограничены и противоречивы. Сообщается о результатах лечения пациентов, перенесших этапное перитонеальное промывание (SPL staged peritoneal lavage) по поводу ПП.

Были проанализированы данные 74 пациентов со средним возрастом 73 года, которым потребовалась по крайней мере одна SPL в период с 2012 по 2019 год. Среднее количество выполненных SPL составило три (диапазон 1-12). Было задокументировано последовательное снижение балла SAPS II с 41 при начальной процедуре до 32 при третьей SPL. Общий уровень смертности составил 16,2%, окончательное закрытие брюшной полости было достигнуто у всех выживших пациентов, а средняя продолжительность пребывания составила 17,5 дней [15].

Была попытка оценить эффективность различных хирургических стратегий при перфорациях тонкой кишки, которые привели к ПП. Проведен сравнительный анализ результатов хирургического лечения 140 пациентов с ПП вследствие перфорации тонкой кишки, некроза и протечки анастомоза. **Результаты:** Хирургический подход в группе пациентов I ($n=47$, APACHE-II $11,7\pm 1,2$, MFI $14,7\pm 1,3$) включал закрытие перфораций тонкой кишки или резекцию тонкой кишки для наложения первичного анастомоза. Уровень смертности составил 17%. Пациентам II группы ($n=48$, APACHE-II $16,8\pm 0,7$, MFI $19,3\pm 0,3$) было выполнено отсроченное наложение тонкокишечного анастомоза во время плановых релапаротомий. Уровень смертности составил 18,8%. Поскольку пациенты в III группе пациентов ($n=45$, APACHE-II $22,3\pm 1,3$, MFI $24,6\pm 1,2$) находились в очень критическом состоянии, анастомозы после резекции кишечника не накладывались, и хирургическая процедура была завершена энтеростомией. В этой группе пациентов был задокументирован самый высокий уровень смертности – 37,8% [16].

До сих пор ведутся споры о том, какое лечение ПП является наилучшим после устранения источника инфекции. Это особенно касается амплитуды местной и системной воспалительной реакции, а также очищения от бактерий в очаге инфекции.

В исследовании было проведено изучение влияния вакуумно-ассистированного закрытия (VAC vacuum-assisted closure) по сравнению с релапаротомией по требованию (ROD relaparotomy on demand) на

- i) тяжесть и течение заболевания,
- ii) исход операции,
- iii) внутрибрюшинную бактериальную нагрузку, а также
- iv) местный и системный воспалительный и иммунный ответ при ПП.

За 26-месячный период исследования 18 пациентов (соотношение полов, мужчина: женщина=9:9) соответствовали критериям исследования: $n=8$ были включены в VAC ($m:f=4:4$) и $n=10$ в группу ROD ($m:f=5:5$). Что касается ранних послеоперационных результатов, представленных смертностью, то существенной разницы между обеими группами пациентов нет. Несмотря на относительно небольшое число случаев, включенных в это исследование, на основе оценки MFI можно было выявить тенденцию к более серьезным результатам, связанным с группой VAC. Также наблюдалась тенденция к повышению показателей APACHE II в группе VAC начиная с 7-го этапа, и, кроме того, пациенты этой группы дольше находились в больнице. У пациентов с персистирующей инфекцией не было существенных различий при сравнении терапии VAC и ROD. Цитокины,

высвобождающиеся, в частности, в начале каскада воспаления с провоспалительными характеристиками, показали более высокие значения в перитонеальной жидкости, тогда как было обнаружено, что СгР и РСТ были выше в образцах сыворотки [17].

Проведение дренирования брюшной полости после операции по поводу нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЛГТП) lower gastrointestinal tract peritonitis не является стандартизированной процедурой.

Из 150 включенных пациентов 33% были дренированы по сравнению с 84% из 141 пациента, включенного в исследование PI ($p < 0,001$). В исследовании PII брюшина была описана у 80,3% пациентов против 69% в исследовании PI (NS, $p=0,06$). Сравнивая две группы D - и D+, не было обнаружено существенных различий в основных осложнениях (соответственно 45% против 32%, $p=0,1$), частоте повторных операций (соответственно 25% против 22%, $p=0,7$), смертности (соответственно 25% против 14%; $p=0,1$) и средней продолжительности пребывания (соответственно 12 дней против 13 дней, $p=0,9$). Частота абсцессов была значительно ниже в D-группе (10% против 30%, $p=0,002$). Сравнивая исследования PI и PII, не было различий в основных осложнениях (35% против 35%, $p=0,1$), повторных операциях (16% против 17,5%, $p=0,5$), частоте абсцессов (15% против 8,5%, $p=0,1$) и смертности (14,5% против 17,5%, $p=0,7$). Продолжительность пребывания в исследовании PI была больше, чем в исследовании P II (14 дней против 9 дней, $p=0,03$). Дренаж ($p=0,005$; ОР=4,357; ДИ [1,559-12,173]) и тип перитонита ($p=0,032$; ОР=3,264; ДИ [1,106-9,630]) были факторами риска развития абсцесса [18].

Целью настоящего исследования было оценить исход лечения пациентов после ПП и определить наиболее эффективные эмпирические режимы приема антибиотиков. У 50% пациентов утечка анастомоза была локализована в толстой кишке. Преимущественно культивируемыми микроорганизмами были *Escherichia coli* и *Enterobacteriaceae*. Комбинация меропенема и ванкомицина была эффективна в отношении 96% этих микробов. Часто используемые комбинации пиперациллин/сульбактам и цефотаксим/метронидазол были эффективны только в 67% и 43% случаев соответственно.

Используемые в настоящее время режимы антибиотикотерапии с пиперациллином/сульбактамом и цефотаксимом/метронидазолом неэффективны у соответствующего числа пациентов с протечкой анастомоза. Только меропенем или меропенем/ванкомицин уничтожают большинство микробов, преобладающих при ПП [4].

Начало противомикробной терапии (ИАТ) Initiation of antimicrobial therapy (IAT) антибиотиками широкого спектра действия обычно назначается пациентам отделения интенсивной терапии (ОРИТ) с ПП. Была оценена роль неадекватной ИАТ у пациентов отделения интенсивной терапии с ПП и использование карбапенемов в схемах ИАТ.

Проведен ретроспективный анализ в течение шестилетнего периода, включив 131 пациента отделения интенсивной терапии с ПП.

У сорока одного пациента был диагностирован внебольничный перитонит и у 90 – послеоперационный перитонит. Тридцать семь (28,2%) пациентов умерли во время пребывания в отделении интенсивной терапии. ИАТ была неуместной у 35 (26,7%) пациентов. Неадекватная ИАТ не была связана со снижением выживаемости: соответственно 26 (27%) смертей при адекватной ИАТ и 11 (31,4%) смертей при неадекватной ИАТ ($P=0,87$). Несоответствующий ИАТ не был связан с необходимостью повторной операции и продолжительностью пребывания в отделении интенсивной терапии. Карбапенемы были назначены 29 пациентам, но были необходимы только восьми пациентам без альтернативного лечения.

Выводы: В исследовании неадекватная ИАТ не была связана с ухудшением прогноза, и карбапенемы использовались чрезмерно [19].

При послеоперационном перитоните исследование перитонеальной жидкости по грамму (GSE Gram stain examination) было предложено в качестве руководства для назначения гликопептидов и противогрибковой терапии при эмпирической антибиотикотерапии. Нет данных, подтверждающих этот подход для грамположительных кокков. Была оценена эффективность GSE в прогнозировании результатов посева перитонеальной жидкости.

Из 152 эпизодов GSE был отрицательным в 57 случаях. Отрицательное прогностическое значение и положительное прогностическое значение составили 41% и 87% для грамположительных кокков (GPC), 31% и 86% для грамотрицательных бацилл и 78% и 94% для грибов. GSE не является надежным руководством для выбора эмпирической антибиотикотерапии и не может достоверно исключить присутствие GPC в культуре. Если мы стремимся достичь высокого уровня адекватности, может быть рассмотрено систематическое применение гликопептида в эмпирической антибиотикотерапии.

Заключение: GSE показывает низкую эффективность для прогнозирования результатов посева перитонеальной жидкости при ПП. Отказ от покрытия, устойчивого к GPC, не может основываться на результатах GSE [20].

Тяжелый сепсис и септический шок по-прежнему остаются проблемой при ПП. Гемоперфузия полимиксина В (PMX) Polymyxin B hemoperfusion (PMX) – это устройство, предназначенное для удаления циркулирующего эндотоксина путем адсорбции, что, как сообщается, улучшает результаты лечения. Это исследование было направлено на дальнейшую проверку эффективности PMX у пациентов с ПП и септическим шоком.

2 группы (лечение и контроль) были схожи по демографическим данным, статусу органной дисфункции и тяжести заболевания. Использование PMX обеспечивает преимущества для восстановления гемодинамического статуса и многих других аспектов, включая лучшую выживаемость, но не является статистически значимым. Что касается анализа факторов выживаемости, то использование PMX также не имеет существенного значения для выживаемости пациентов в исследовании [21].

Заключение

Несмотря на совершенствование техники оперативных вмешательств при заболеваниях и травмах органов брюшной полости, частота ПП не имеет тенденции к снижению.

Остается высокой летальность при ПП, что и является основной причиной актуальности данной проблемы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Mouri T, Kawahara H, Matsumoto T, Ishida K, Misawa T, Yanaga K. Respiratory Disorder at the End of Surgery for Peritonitis Due to Colorectal Perforation Is a Critical Predictor of Postoperative Sepsis. *In Vivo*. 2019 Jul-Aug;33(4):1329-1332. doi: 10.21873/invivo.11607. PMID: 31280226; PMCID: PMC6689361.
- [2] Rizzi AM, Riutta SD, Peterson JM, Gagrin G, Fritze DM, Barrett M, Sung RS, Woodside KJ, Lu Y. Risk of peritoneal dialysis catheter-associated peritonitis following kidney transplant. *Clin Transplant*. 2018 Mar;32(3):e13189. doi: 10.1111/ctr.13189. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29292535.
- [3] van Ruler O, Boermeester MA. Surgical treatment of secondary peritonitis : A continuing problem. *Chirurg*. 2017 Jan;88(Suppl 1):1-6. doi: 10.1007/s00104-015-0121-x. PMID: 26746213; PMCID: PMC5233781.
- [4] Grotelueschen R, Luetgehetmann M, Erbes J, Heidelmann LM, Grupp K, Karstens K, Ghadban T, Reeh M, Izbicki JR, Bachmann K. Microbial findings, sensitivity and outcome in patients with postoperative peritonitis a retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2019 Oct;70:63-69. doi: 10.1016/j.ijssu.2019.08.020. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31437641.
- [5] Launey Y, Duteurtre B, Larmet R, Nessler N, Tawa A, Mallédant Y, Seguin P. Risk factors for mortality in postoperative peritonitis in critically ill patients. *World J Crit Care Med* 2017; 6(1): 48-55 [PMID: [28224107](#) DOI: [10.5492/wjccm.v6.i1.48](#)]
- [6] Montravers, P., Lortat-Jacob, B., Snauwaert, A., BenRehouma, M., Guivarch, E., & Ribeiro-Parenti, L. (2016). Update on the Management of Postoperative Peritonitis. *Médecine Intensive Réanimation*, 25(3), 274–286. <https://doi.org/10.1007/s13546-016-1174-7>
- [7] Thierry Bensignor, Jeremie Lefevre, Ben Creavin, Najim Chafai, Thomas Lescot, et al.. Postoperative Peritonitis After Digestive Tract Surgery: Surgical Management and Risk Factors for Morbidity and Mortality, a Cohort of 191 Patients. *World Journal of Surgery*, 2018, 42 (11), pp.3589 - 3598. [ff10.1007/s00268-018-4687-6](https://doi.org/10.1007/s00268-018-4687-6). [ffhal-01912296f](https://doi.org/10.1007/s00268-018-4687-6)
- [8] Bensignor T, Lefevre JH, Creavin B, Chafai N, Lescot T, Hor T, Debove C, Paye F, Ballardur P, Tiret E, Parc Y. Postoperative Peritonitis After Digestive Tract Surgery: Surgical Management and Risk Factors for Morbidity and Mortality, a Cohort of 191 Patients. *World J Surg*. 2018 Nov;42(11):3589-3598. doi: 10.1007/s00268-018-4687-6. PMID: 29850950.
- [9] Montravers P, Esposito-Farèse M, Lasocki S, Grall N, Veber B, Eloy P, Seguin P, Weiss E, Dupont H; DURAPOP trial group. Risk factors for therapeutic failure in the management of post-operative peritonitis: a post hoc analysis of the DURAPOP trial. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Nov 12;76(12):3303-3309. doi: 10.1093/jac/dkab307. PMID: 34458922; PMCID: PMC8598293.
- [10] Negi R, Bhardwaj S, Singh S, Gupta S, Kaushik R. Peritonitis-associated hyperlactatemia for evaluating mortality in secondary peritonitis. *ANZ J Surg*. 2020 Dec;90(12):2463-2466. doi: 10.1111/ans.16278. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32902097.
- [11] Menz J, Hundt L, Schulze T, Schmoeckel K, Menges P, Domanska G. Increased mortality and altered local immune response in secondary peritonitis after previous visceral operations in mice. *Sci Rep*. 2020 Aug 10;11(1):16175. doi: 10.1038/s41598-021-95592-5. PMID: 34376743; PMCID: PMC8355121.

- [12] Iranya RN, Mbiine R, Semulimi AW, Nasige J, Makumbi T, Galukande M. Comparison of the PIPAS severity score tool and the QSOFA criteria for predicting in-hospital mortality of peritonitis in a tertiary hospital in Uganda: a prospective cohort study. *BMC Surg.* 2019 Jul 28;22(1):291. doi: 10.1186/s12893-022-01743-4. PMID: 35902850; PMCID: PMC9331107.
- [13] Petersen S, Huber M, Storni F, Puhl G, Deder A, Prause A, Schefold JC, Doll D, Schober P, Luedi MM. Outcome in patients with open abdomen treatment for peritonitis: a multidomain approach outperforms single domain predictions. *J Clin Monit Comput.* 2020 Aug;36(4):1109-1119. doi: 10.1007/s10877-021-00743-8. Epub 2020 Jul 10. PMID: 34247307; PMCID: PMC9294021.
- [14] Petersen S, Deder A, Prause A, Pohland C, Richter D, Mansfeld T, Puhl G. Transverse vs. median laparotomy in peritonitis and staged lavage: a single center case series. *Ger Med Sci.* 2020 Sep 14;18:Doc07. doi: 10.3205/000283. PMID: 32973421; PMCID: PMC7492753
- [15] Daskalopoulou D, Kankam J, Ambe PC, Zarras K. Single-Center Retrospective Analysis of the Outcomes of Patients Undergoing Staged Peritoneal Lavage for Secondary Peritonitis. *World J Surg.* 2020 Jul;44(7):2185-2190. doi: 10.1007/s00268-020-05455-9. PMID: 32144471; PMCID: PMC7266858.
- [16] Zharikov AN, Lubyansky VG, Zharikov AA. A differentiated approach to repeat small-bowel anastomoses in patients with postoperative peritonitis: a prospective cohort study. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2020 Oct;46(5):1055-1061. doi: 10.1007/s00068-019-01084-7. Epub 2019 Feb 4. PMID: 30719528.
- [17] Jannasch O, Meyer F, Fuellert A, König B, Eder F, Tautenhahn J. Vacuum-assisted closure (VAC) for postoperative secondary peritonitis: Effect on bacterial load as well as local and systemic cytokine response (initial results). *Pol Przegl Chir.* 2018 Aug 6;90(5):27-35. doi: 10.5604/01.3001.0012.1751. PMID: 30426943.
- [18] Siembida N, Sabbagh C, Chal T, Demouron M, Rossi D, Dembinski J, Regimbeau JM. Absence of abdominal drainage after surgery for secondary lower gastrointestinal tract peritonitis is a valid strategy. *Surg Endosc.* 2020 Oct;36(10):7219-7224. doi: 10.1007/s00464-022-09080-6. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35122148.
- [19] Georges H, Krings A, Devos P, Delannoy PY, Boussekey N, Thellier D, Jean-Michel V, Caulier T, Leroy O. Severe secondary peritonitis: impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on prognosis and potential carbapenem-sparing. *Minerva Anesthesiol.* 2020 May;88(5):361-370. doi: 10.23736/S0375-9393.21.15859-6. Epub 2020 Jan 24. PMID: 35072430.
- [20] Augustin P, Tran-Dinh A, Desmard M, Tanaka S, Grall N, Ben-Rehouma M, Arapis K, Ribeiro-Parenti L, Montravers P. Usefulness of Gram stain examination of peritoneal fluid in postoperative peritonitis to guide empirical antibiotherapy. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2020 Dec;46(6):1335-1340. doi: 10.1007/s00068-019-01161-x. Epub 2019 May 29. PMID: 31143982.
- [21] Yuan KC, Wang SY, Yu MC, Hsu YP, Pan HC, Chen YC. Efficacy of postoperative polymyxin B hemoperfusion in secondary peritonitis patients with septic shock: a propensity-matched analysis. *Int J Artif Organs.* 2017 Feb 10;39(12):603-610. doi: 10.5301/ijao.5000549. Epub 2017 Feb 4. PMID: 28165586.

ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРНО-КОРРЕЛЯЦИОННОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ПЛАЗМЫ КРОВИ В СКРИНИНГЕ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА

Чой Ен Джун¹

¹ Центр европейской и восточной медицины «Доктор Чой», г. Москва, РФ

Аннотация

Раковые заболевания – актуальная проблема всех стран мира. Однако под наибольшим ударом находятся страны с низким и средним уровнем дохода (LMIC low- and middle-income countries). Скрининг и ранняя диагностика рака уже давно является важным компонентом борьбы за снижение бремени заболеваемости и смертности от рака. Несмотря на это, многие аспекты остаются малоизученными.

Цель. Перспективы скрининга и ранней диагностики лазерно-корреляционной спектроскопии плазмы крови предраковых и раковых заболеваний.

Материал и методы. Обследовано 220 человек. Все люди были разделены на 3 группы. 1 группа – практически здоровые. 2 группа – лица с облигатными формами предрака. 3 группа – лица со злокачественными новообразованиями. Был применен лазерный корреляционный спектрометр, изготовленный в отделе молекулярной и радиационной биофизики С.-Петербургского института ядерной физики АН России.

Результаты. Показатель диагностической чувствительности метода ЛКС в отношении онкологической патологии составил 69,2 %, диагностическая эффективность – 79,7 %, диагностическая специфичность – 93,7 %, прогностичность положительного результата – 93,8 %, прогностичность отрицательного результата – 69,4 %.

Выводы. Лазерно-корреляционная спектроскопия плазмы крови является методом выбора при скрининге и ранней диагностике предраковых и раковых заболеваний, что особенно актуально для стран с низким и средним уровнем дохода (LMIC low- and middle-income countries).

Ключевые слова: предраковые и раковые заболевания, скрининг и ранняя диагностика, лазерно-корреляционная спектроскопия плазмы крови.

APPLICATION OF LASER CORRELATION SPECTROSCOPY OF BLOOD PLASMA IN SCREENING AND EARLY DIAGNOSIS OF CANCER

Choi En Djun¹

¹ Center for European and Oriental Medicine "Doctor Choi", Moscow, Russian Federation

Annotation

Cancer is an urgent problem in all countries of the world. However, low- and middle-income countries (LMIC low- and middle-income countries) are under the greatest impact. Screening and early diagnosis of cancer has long been an important component of the fight to reduce the burden of cancer morbidity and mortality. Despite this, many aspects remain poorly understood.

The aim. Is the prospects of screening and early diagnosis of laser correlation spectroscopy of blood plasma of precancerous and cancerous diseases.

Material and methods. 220 people were examined. All the people were divided into 3 groups. Group 1 – practically healthy. Group 2 – persons with obligate forms of precancerous. Group 3 – persons with malignant neoplasms. A laser correlation spectrometer manufactured in the Department of Molecular and Radiation Biophysics of the St. Petersburg Institute of Nuclear Physics of the Russian Academy of Sciences was used.

Results. The indicator of diagnostic sensitivity of the LCS method in relation to oncological pathology was 69.2%, diagnostic effectiveness – 79.7%, diagnostic specificity – 93.7%, prognosticality of a positive result – 93.8%, prognosticality of a negative result – 69.4%.

Conclusions. Laser correlation spectroscopy of blood plasma is the method of choice for screening and early diagnosis of precancerous and cancerous diseases, which is especially important for low- and middle-income countries (LMIC low- and middle-income countries).

Keywords: precancerous and cancerous diseases, screening and early diagnosis, laser correlation spectroscopy of blood plasma.

Введение

Раковые заболевания – актуальная проблема всех стран мира [1-4]. Однако под наибольшим ударом находятся страны с низким и средним уровнем дохода (LMIC low- and middle-income countries).

Согласно крупному эпидемиологическому исследованию, в странах с высоким уровнем дохода (HIC High-income countries) по-прежнему самые высокие показатели заболеваемости всеми локализациями, а также раком легких, толстой кишки, молочной железы и предстательной железы, хотя некоторые страны с низким и средним уровнем дохода (LMIC) в настоящее время входят в число стран с самыми высокими показателями. Показатели смертности от этих видов рака снижаются во многих странах с высоким уровнем дохода, в то время как в странах с низким уровнем дохода они увеличиваются. В странах с низким уровнем дохода самые высокие показатели заболеваемости раком желудка, печени, пищевода и шейки матки. Хотя показатели HIC остаются высокими, они находятся на плато или снижаются для наиболее распространенных видов рака из-за уменьшения известных факторов риска, скрининга и раннего выявления, а также улучшения лечения (только смертность). Напротив, показатели заболеваемости этими видами рака в нескольких странах с низким и средним уровнем дохода увеличиваются из-за увеличения курения, избыточной массы тела и отсутствия физической активности. Страны с низким и средним уровнем дохода также несут непропорционально большое бремя связанных с инфекцией раковых заболеваний. Необходимы прикладные меры по борьбе с раком, чтобы снизить заболеваемость HIC и остановить растущее бремя в LMIC [5].

Скрининг и ранняя диагностика рака уже давно является важным компонентом борьбы за снижение бремени заболеваемости и смертности от рака. Несмотря на это, многие аспекты остаются малоизученными [6].

Колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности раком у мужчин и вторым – у женщин, а также четвертой по распространенности причиной смерти от рака во всем мире. В настоящее время около 60-70% диагностированных случаев у пациентов с симптомами выявляются на поздней стадии заболевания. Выявление на более ранних стадиях с помощью стратегий скрининга позволило бы добиться лучших результатов с точки зрения снижения бремени болезни [7].

Рак шейки матки в значительной степени поддается профилактике и легко поддается лечению, если обнаружен на ранних стадиях. Однако в странах с низким и средним уровнем дохода (LMIC), где отсутствуют организованные программы скрининга и профилактики, наблюдается непропорционально высокое бремя заболеваемости раком шейки матки и смертности от него [8].

В эпоху инновационных и эффективных методов лечения скрининг на рак молочной железы остается спорным из-за потенциальной гипердиагностики. Таким образом, необходим золотой баланс при мерах по выявлению групп риска рака. И тут огромное значение приобретает диагностическая точность с целью обхода ненужных дополнительных процедур [9].

Мобильные скрининговые подразделения (MSU Mobile screening units) предоставляют услуги по скринингу рака за пределами стационарных клинических центров, тем самым расширяя доступ к услугам раннего выявления. Это актуальное направление в современном скрининге рака с учетом того, что население в мире проживает в разных географических населенных широтах и пунктах, при которых вопрос доступности скрининга приобретает первостепенное значение [10].

Цель. Обоснование перспективности применения лазерно-корреляционной спектроскопии плазмы крови в скрининге и ранней диагностике предраковых и раковых заболеваний.

Материал и методы исследования

Всего методом ЛКС было обследовано 220 человек.

По преобладающей симптоматике основного патологического процесса было создано несколько групп: практически здоровые люди, больные с облигатными формами предрака, лица со злокачественными новообразованиями.

Биофизическая сущность метода ЛКС состоит в определении спектральных характеристик рассеянного изучаемым биологическим субстратом монохроматического излучения, источником которого является гелий-неоновый лазер с длиной волны 0.633 мкм.

В основе физического принципа действия лазерного спектрометра лежит регистрация света, рассеянного на хаотически движущихся в растворе микрочастицах. Плата коррелятора осуществляет аналого-цифровое преобразование фототока с последующим вычислением его автокорреляционной функции. Оригинальная программа регуляризации вычисляет по накопленному числовому массиву гидродинамические радиусы частиц в растворе, пропорциональные коэффициентам Броуновской трансляционной диффузии (по формуле Стокса), и определяет вклад каждого среднего радиуса в общее число частиц по рассеивающей способности. Гетеродинная схема измерений (регистрирующая биения между рассеянным светом и опорной волной – «оптическое смешение») применена, потому что она позволяет получить большую статистическую точность обработки результатов, а также упростить математическую обработку данных измерений.

Лазерный корреляционный спектрометр изготовлен в отделе молекулярной и радиационной биофизики С.-Петербургского института ядерной физики АН России и использован в настоящей работе.

Для характеристики детектируемого спектрального диапазона условно использовались параметры «средний гидродинамический радиус» и «размер» частиц данного диапазона. При этом принималось во внимание, что вклад в светорассеивание определялся не только размером частиц, но и спектральным интервалом частот.

Из мякоти ногтевой фаланги кисти пациентов строго натощак производили забор крови в количестве 0,1 мл, которую аккуратно наслаивали на 0,3 мл физиологического раствора, помещенного в пластмассовую коническую пробирку. После 15-20-минутной экспозиции при комнатной температуре образец центрифугировали при 2500 об/мин в течение 5 минут, затем отбирали 0,1 мл надосадочной жидкости, которую помещали в измерительную кювету лазерного спектрометра и проводили накопление спектра в течение 8 минут (до 800.000 копий).

Для обеспечения воспроизводимости результатов унифицировали мероприятия по подготовке пациентов к обследованию: за 9 часов перед сдачей крови на ЛКС запрещалось пить и принимать пищу. Процедура забора крови проводилась в первой половине дня в одно и то же время.

Основным требованием при проведении исследования являлась унификация условий проведения теста. Для обеспечения воспроизводимости результатов анализа были стандартизированы следующие этапы: подготовка обследуемых, взятие и хранение опытного материала, выбор аналитического метода исследования.

Математическая обработка результатов исследований

Используя ЛКС в сочетании с математической программой регуляризации, восстанавливающей функцию распределения по размерам в 32 точках, получали информацию как об эффективном гидродинамическом радиусе частиц исследуемой плазмы, так и об их вкладе в рассеивание света (площадь столбика в гистограмме пропорциональна относительному вкладу частиц данного размера в спектр рассеянного света).

Результаты исследований заносились в банк данных, организованный на магнитном носителе персонального компьютера, для проведения классификационного анализа.

Специальная математическая программа, алгоритм которой базируется на методе «теория групп», анализировала функции распределения в многомерном пространстве.

Функция распределения частиц в плазме крови, определяемая методом ЛКС, представляет собой набор из 32 чисел: гистограмма каждой конкретной плазмы крови n из группы v описывается вектором $n(v)$, а i и определяется как точка в 32-мерном пространстве ($i=1, \dots, 32$; $n=1, \dots, N$, где N – число пациентов в данной группе). Естественно ожидать, что при конкретном заболевании точки, изображающие результаты измерений плазмы крови, будут группироваться в определенной области пространства. Таким образом, для каждого спектра выбирались 5 независимых координат, которые использовались в классификационной карте, на которой каждому спектру соответствовала точка, получающаяся при проецировании из 32-мерного пространства на плоскость, где выбранное разделение на группы максимально достоверно по статистическим критериям. Координата x - критерий, построенный первым способом:

$$(1) \quad (2) \\ X_n = R_n - R_n,$$

координата y – вторым:

$$n(v) \text{ (opt)} \\ y = A \quad n \\ \quad \quad i \quad i$$

Для каждой пары групп проводятся границы областей, соответствующие дисперсиям распределений «две сигмы». Масштабы по осям карты даны в относительных единицах.

Классификационный алгоритм обработки результатов измерений направлен на статистически и математически достоверное сравнение многочисленных групп спектров, объединённых общим признаком между собой, и представление результатов в наглядном и удобном для анализа виде. Критерием различия между двумя группами на классификационной карте следует считать их удаленность друг от друга, а также величину области перекрытия.

Результаты измерения образцов по методу ЛКС представляются в виде гистограмм, отражающих вид функции распределения частиц по размерам и вкладу в светорассеивание. Высота столбиков в гистограмме пропорциональна относительному вкладу частиц данного размера в суммарный спектр света в заданном частотном диапазоне. Для удобства изображения диапазон размеров, лежащих в пределах чувствительности метода (5-10000 нм), функция распределения изображается в логарифмическом масштабе.

При сопоставлении группы спектров, связанных между собой каким-либо общим признаком (например, относящихся к одной патологии), в качестве параметра, характеризующего эту группу, использовался так называемый «суммарный спектр». Он получался в результате арифметического усреднения нормированных спектров группы. Очевидно, что суммарную гистограмму нельзя рассматривать как параметр, полностью и корректно характеризующий группу, однако она позволяет с учетом дисперсии получить некоторые представления о наиболее характерном виде функции распределения для спектров данной группы.

Суммарная гистограмма субфракционного состава плазмы крови достаточно сложна для обработки и интерпретации результатов измерения, т.к. включает одновременное соотношение ингредиентов от низкомолекулярных, мономерных форм белковых глобул, до надмолекулярных, гликолипопротеиновых комплексов и высокополимерных (многомерных) циркулирующих антител.

Для количественной обработки гистограмм использовался многомерный классификатор, который сравнивал в многомерном пространстве степень схожести ЛК-спектров друг с другом. Результаты оценивались по трехбалльной шкале. Так, если при данном попарном сравнении более 65% всех спектров одной референтной группы отделялось от альтернативной группы, то уровень дифференцированности оценивается как достаточный. Это означает, что при классификационном анализе спектров плазмы крови лиц с определенной патологией метод ЛКС позволяет с вероятностью более чем в 65% установить принадлежность спектра к данной референтной группе. Если при попарном сравнении лишь несколько больше 50% спектров отличалось от альтернативной группы, то уровень дифференцированности оценивался как неудовлетворительный. Наконец, при параметрах ниже 50% данный метод не дифференцировал различий в спектрах сравниваемых групп.

Правомочность подобной обработки спектров основывалась на следующем априорном утверждении: в зависимости от этиопатогенеза конкретного заболевания в субградиентном составе плазмы крови происходят достаточно скоррелированные сдвиги, отражающие степень функциональности нарушений в системе тканевого метаболизма (обмена веществ), гуморального иммунитета и гемопозеза, ферментов крови (протеолитических и синтетических) и др. Подобный подход позволяет достичь удовлетворительных результатов в дифференциальной диагностике многих различных по этиопатогенезу заболеваний. Однако строгое соотнесение фракций спектра с биологической природой отдельных ингредиентов плазмы крови, безусловно, требует дополнительного изучения.

Оценка чувствительности и специфичности метода лазерной корреляционной спектроскопии плазмы крови в отношении предраковых и онкологических заболеваний.

Диагностическая информативность метода ЛКС оценивалась на выборке численностью 220 человек. Методика оценки диагностической информативности метода ЛКС включала в себя следующие моменты: выбор групп обследуемых, проведение лабораторного исследования, количественную оценку его диагностической информативности с помощью статистических методов.

Основным требованием при проведении исследования являлась унификация условий проведения теста. Для обеспечения воспроизводимости результатов анализа были стандартизированы следующие этапы: подготовка обследуемых, взятие и хранение опытного материала, выбор аналитического метода исследования.

Для расчета диагностической информативности метода ЛКС использовались результаты исследования лабораторных показателей у здоровых – для установления диагностической специфичности; у больных – для установления диагностической чувствительности методики; во всех группах обследуемых – для расчета диагностической эффективности теста.

Диагностическая чувствительность (1) представляла собой процентное выражение частоты истинно положительных результатов исследования у больных с данной патологией:

$$\text{Диагностическая чувствительность} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛО}} * 100 \%, (1)$$

где ИП – истинно положительные результаты, ЛО – ложноотрицательные результаты.

Диагностическая специфичность (2) теста оценивалась как процентное выражение частоты истинно отрицательных результатов у здоровых лиц:

$$\text{Диагностическая специфичность} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО} + \text{ЛП}} * 100 \%, (2)$$

где ЛП – ложноположительные результаты, ИО – истинно отрицательные результаты.

Диагностическая эффективность (3) метода определялась процентным отношением истинных, т.е. соответствующих состоянию обследуемых пациентов результатов теста, к общему числу полученных результатов:

$$\text{Диагностическая эффективность} = \frac{\text{ИП} + \text{ИО}}{\text{ИП} + \text{ЛП} + \text{ИО} + \text{ЛО}} * 100\% , (3)$$

Показатель предсказательной ценности положительного результата (4) рассчитывался по формуле:

$$\text{Предсказательная ценность положительного результата} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛП}} * 100\% , (4)$$

и применялся для оценки вероятности наличия заболевания у обследуемого с положительным результатом теста.

Предсказательная ценность отрицательного результата (5), показывающая вероятность отсутствия заболевания у обследуемого с отрицательным результатом тестирования, рассчитывалась следующим образом:

$$\text{Предсказательная ценность отрицательного результата} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛП}} * 100\% , (5)$$

Результаты

В результате проведенных исследований было установлено, что пол, возраст (в возрастном диапазоне 30-69 лет) и время года на формирование ЛК-спектров существенного влияния не оказывают.

Суммарные гистограммы плазмы крови лиц с различной локализацией предракового процесса имели тенденцию в увеличении (сравнительно с суммарными гистограммами практически здоровых пациентов) вклада (35-55%) в рассеивание света частицами малых размеров.

Суммарные ЛК-спектры плазмы крови всех обследованных онкологических больных (177 чел.) характеризовались трехмодальным распределением частиц по размеру, при этом вклад в светорассеивание мелких частиц с гидродинамическим радиусом 17 нм составлял 59%, частиц средних размеров с радиусом 71 нм – 19%.

Характер гистограммы не имел тенденции к изменению в зависимости от локализации ракового заболевания и степени прогрессирования.

Показатель диагностической специфичности метода ЛКС, вычисленный по группе практически здоровых лиц, составил 92,6%.

Диагностическая чувствительность метода в отношении предраковой патологии составила 82%, онкологической – 85,6%.

По всем трем группам (практически здоровые лица, больные с предраковой и онкологической патологией) показатель диагностической эффективности составлял в среднем 89%, предсказательная ценность положительного результата – 94%, предсказательная ценность отрицательного результата – 79,3%.

Для сравнения: диагностическая чувствительность рентгенологических диагностических исследований в зависимости от разновидности методики колеблется от 75 до 85%, компьютерной томографии – 85-90%, биопсии – 90-95%.

Данные результаты свидетельствуют о достаточно высокой чувствительности метода ЛКС в отношении предраковой и онкологической патологий.

Выводы

1. ЛКС плазмы крови обладает высокой степенью чувствительности и специфичности.
2. ЛКС-спектр здоровых людей характеризуется преимущественным вкладом средних и крупных частиц, а ЛКС-спектр пациентов с предраковыми и раковыми заболеваниями-преимущественным вкладом малых частиц.
3. Пол и возраст людей не коррелируют с ЛКС-спектром.
4. ЛКС плазмы крови не способен определять локализацию и степень прогрессирования раковых заболеваний.
5. ЛКС плазмы крови может быть использован в оценке эффективности противораковой терапии с учетом корреляции ЛК-спектров здоровых людей, и ЛК-спектров людей с предраковыми и раковыми заболеваниями.

Список использованной литературы

- [1] Saini J, Sharma PK. Clinical, Prognostic and Therapeutic Significance of Heat Shock Proteins in Cancer. *Curr Drug Targets*. 2018;19(13):1478-1490. doi: 10.2174/1389450118666170823121248. PMID: 28831912.
- [2] Zaimy MA, Saffarzadeh N, Mohammadi A, Pourghadamyari H, Izadi P, Sarli A, Moghaddam LK, Paschepari SR, Azizi H, Torkamandi S, Tavakkoly-Bazzaz J. New methods in the diagnosis of cancer and gene therapy of cancer based on nanoparticles. *Cancer Gene Ther*. 2017 Jun;24(6):233-243. doi: 10.1038/cgt.2017.16. Epub 2017 Jun 2. PMID: 28574057.
- [3] Graham TA, Sottoriva A. Measuring cancer evolution from the genome. *J Pathol*. 2017 Jan;241(2):183-191. doi: 10.1002/path.4821. Epub 2016 Nov 18. PMID: 27741350.
- [4] Jones GS, Baldwin DR. Recent advances in the management of lung cancer. *Clin Med (Lond)*. 2018 Apr 1;18(Suppl 2):s41-s46. doi: 10.7861/clinmedicine.18-2-s41. PMID: 29700092; PMCID: PMC6334032.
- [5] Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016 Jan;25(1):16-27. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578. Epub 2015 Dec 14. PMID: 26667886.
- [6] Pinsky PF. Principles of Cancer Screening. *Surg Clin North Am*. 2015 Oct;95(5):953-66. doi: 10.1016/j.suc.2015.05.009. Epub 2015 Jun 20. PMID: 26315516; PMCID: PMC4555845.
- [7] Maida M, Macaluso FS, Ianiro G, Mangiola F, Sinagra E, Hold G, Maida C, Cammarota G, Gasbarrini A, Scarpulla G. Screening of colorectal cancer: present and future. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017 Dec;17(12):1131-1146. doi: 10.1080/14737140.2017.1392243. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29022408.
- [8] Pimple SA, Mishra GA. Global strategies for cervical cancer prevention and screening. *Minerva Ginecol*. 2019 Aug;71(4):313-320. doi: 10.23736/S0026-4784.19.04397-1. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30808155.
- [9] Khrouf S, Letaief Ksontini F, Ayadi M, Belhaj Ali Rais H, Mezlini A. Breast cancer screening: a dividing controversy. *Tunis Med*. 2020 Jan;98(1):22-34. PMID: 32395774.
- [10] Greenwald ZR, El-Zein M, Bouten S, Ensha H, Vazquez FL, Franco EL. Mobile Screening Units for the Early Detection of Cancer: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017 Dec;26(12):1679-1694. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0454. Epub 2017 Oct 4. PMID: 28978564.

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ ПЕРЕДОЗИРОВКИ ПАРАЦЕТАМОЛА

Кулушова Г.А.¹

¹ Научно-методический центр по рациональному и безопасному использованию лекарственных средств

Аннотация

Ацетаминофен/парацетамол является наиболее широко используемым препаратом в мире. В то же время это одно из самых опасных соединений, используемых в медицине, вызывающее сотни смертей во всех промышленно развитых странах из-за острой печеночной недостаточности (ALF acute liver failure).

Цель. Дать современный обзор механизмов развития гепатотоксичности ацетаминофена (парацетамола) и перспективных лечебных разработок.

Материал и методы. 23 зарубежных источника за последние 5 лет с поиском в базах данных Pubmed, Scopus (на основе ключевых слов и с привлечением двух независимых экспертов).

Результаты. Механизмы развития гепатотоксичности ацетаминофена (парацетамола) изучены недостаточно хорошо. Проводятся перспективные лечебные разработки.

Выводы. В мире проводятся разные перспективные лечебные разработки с целью снижения гепатотоксичности передозировки ацетаминофена (APAP acetaminophen)/парацетамола. Актуальное значение имеют экспериментальные исследования над животными, крысами, мышами и т.д. Необходимо продолжать проводить данные исследования с целью получения более глубокого понимания механизмов гепатотоксичности передозировки ацетаминофена с последующим лечебным вмешательством.

Ключевые слова: парацетамол, повреждения печени, механизмы формирования, лечебные разработки.

HEPATOXICITY OF PARACETAMOL OVERDOSE

Kulushova G.A.¹

¹ Scientific and Methodological Center for the Rational and Safe Use of Medicines

Annotation

Acetaminophen/paracetamol is the most widely used drug in the world. At the same time, it is one of the most dangerous compounds used in medicine, causing hundreds of deaths in all industrialized countries due to acute liver failure (ALF acute liver failure).

The aim. is to give a modern overview of the mechanisms of development of hepatotoxicity of acetaminophen (paracetamol) and promising therapeutic developments.

Material and methods. 23 foreign sources over the past 5 years with search in Pubmed, Scopus databases (based on keywords and with the involvement of two independent experts).

Results. The mechanisms of development of hepatotoxicity of acetaminophen (paracetamol) have not been studied well enough. Promising therapeutic developments are being carried out.

Conclusions. Various promising therapeutic developments are being carried out in the world in order to reduce the hepatotoxicity of an overdose of acetaminophen (APAP acetaminophen)/paracetamol. Of actual importance are experimental studies on animals, rats, mice, etc. It is necessary to continue to conduct these studies in order to gain a deeper understanding of the mechanisms of hepatotoxicity of acetaminophen overdose with subsequent therapeutic intervention.

Keywords: paracetamol, liver damage, mechanisms of formation, therapeutic novelties

Введение

Медикаментозное повреждение печени (DILI Drug-induced liver injury) является основной причиной острой печеночной недостаточности (ALF acute liver failure) и одним из ведущих показаний к трансплантации печени в западных обществах. Учитывая широкое использование как отпускаемых по рецепту, так и отпускаемых без рецепта лекарств, DILI превратился в серьезную проблему здравоохранения, для решения которой существует настоятельная необходимость в поиске новых и эффективных методов лечения. Несмотря на значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов, лежащих в основе DILI, наши неполные знания о его патогенезе и неспособность предсказать DILI в значительной степени обусловлены как несоответствием между DILI человека и животных при доклинической разработке лекарств, так и отсутствием моделей, которые точно воспроизводят сложные патофизиологические особенности DILI человека. Примером этого является гепатотоксичность передозировки ацетаминофена (APAP acetaminophen), основной причины ALF из-за его широкого применения во всем мире в качестве анальгетика. Несмотря на интенсивные усилия с использованием современных моделей на животных и *in vitro*, механизмы, участвующие в гепатотоксичности APAP, все еще до конца не изучены [1].

Ацетаминофен /парацетамол является наиболее широко используемым препаратом в мире. Парацетамол – лекарственное средство, обезболивающее и жаропонижающее средство из группы анилидов, оказывает жаропонижающее действие. В некоторых западных странах он известен как ацетаминофен. В то же время это, вероятно, одно из самых опасных соединений, используемых в медицине, вызывающее сотни смертей во всех промышленно развитых странах из-за острой печеночной недостаточности (ALF acute liver failure) [2,3].

Ацетаминофен (APAP Acetaminophen) является одним из самых популярных и безопасных обезболивающих препаратов во всем мире. Однако из-за его широкой доступности он часто используется при преднамеренных или непреднамеренных передозировках, которые могут привести к серьезному повреждению печени и даже острой печеночной недостаточности (ALF). Фактически, токсичность APAP является причиной 46% всех случаев ALF в Соединенных Штатах [4].

Передозировка APAP может вызвать острое повреждение печени у людей, что является причиной примерно 50% от общего числа случаев острой печеночной недостаточности в Соединенных Штатах и некоторых европейских странах [5].

Цель. Дать современный обзор механизмов развития гепатотоксичности ацетаминофена (парацетамола) и перспективных лечебных разработок.

Результаты

Механизмы развития гепатотоксичности ацетаминофена (парацетамола), перспективные лечебные разработки

Лекарственно-индуцированная гепатотоксичность ограничивает разработку новых эффективных лекарственных средств. Лекарственные средства и многочисленные эндогенные, экзогенные агенты метаболизируются, детоксифицируются гепатоцитами, в ходе чего в качестве побочного продукта образуются активные формы кислорода (АФК). АФК оказывают широкое неблагоприятное воздействие на функцию и целостность печени, включая повреждение белков, липидов и ДНК гепатоцитов и стимулирование воспаления и фиброза печени. АФК в сочетании с перегрузкой железом вызывают ферроптоз. Киназа, индуцирующая печеночный ядерный фактор каппа В (NF-κB) (NIK), аберрантно активируется при широком спектре заболеваний печени. NIK фосфорилирует и активирует ингибитор альфа-субъединицы NF-κB-киназы (IKKα), а печеночный каскад NIK/IKKα подавляет регенерацию печени. Однако путь NIK/IKKα не был исследован при

лекарственно-индуцированном повреждении печени. Здесь авторы идентифицировали печеночный NIK как ранее непризнанный медиатор острой печеночной недостаточности, вызванной ацетаминофеном (АРАР). Обработка АРАР увеличивала как транскрипцию NIK, так и стабильность белка NIK в первичных гепатоцитах, а также в печени мышей. Специфичная для гепатоцитов сверхэкспрессия NIK усиливала АРАР-индуцированный окислительный стресс печени у мышей и увеличивала гибель гепатоцитов и смертность от АФК-зависимым образом. И наоборот, специфичная для гепатоцитов абляция NIK или IKKa снижала вызванную АРАР гепатотоксичность и смертность. NIK усиливал перекисное окисление липидов и гибель клеток в первичных гепатоцитах, стимулированных АРАР. Предварительная обработка антиоксидантами или ингибиторами ферроптоза блокировала NIK/АРАР-индуцированную гибель гепатоцитов. Вывод: Авторы раскрыли ранее непризнанную ось NIK/IKKa/ROS /ferroptosis, вовлеченную в прогрессирование заболевания печени [6].

Накопление печеночных тромбоцитов способствует повреждению печени, вызванному ацетаминофеном (АРАР) (AILI acetaminophen (АРАР)-induced liver injury). Однако мало что известно о молекулярных путях, участвующих в рекрутировании тромбоцитов в печень, и о том, может ли воздействие на такие пути ослабить AILI.

Мыши голодали в течение ночи перед внутрибрюшинным введением (внутривенно) АРАР в дозе 210 мг/кг для мышей-самцов и 325 мг/кг для мышей-самок. Тромбоциты, прилипшие к клеткам Купфера, были определены как у мышей, так и у пациентов, получавших передозировку АРАР. Влияние α -хитиназы 3-подобной-1 (α -Chi311) на облегчение AILI было определено в терапевтических условиях, и было проанализировано повреждение печени.

Настоящее исследование выявило критическую роль Chi311 в наборе печеночных тромбоцитов во время AILI. У пациентов и мышей, получавших передозировку АРАР, наблюдалось повышение уровня Chi311 и тромбоцитов в печени. По сравнению с мышами дикого типа (WT) у мышей *Chil1*^{-/-} развился ослабленный AILI с заметно сниженным накоплением тромбоцитов в печени. Механистические исследования показали, что Chi311 сигнализирует через CD44 на макрофагах, индуцируя экспрессию подопланина, который опосредует рекрутирование тромбоцитов через лектиноподобный рецептор 2 С-типа. Более того, лечение АРАР мышей *Cd44*^{-/-} приводило к гораздо меньшему количеству печеночных тромбоцитов и повреждению печени, чем у мышей WT, фенотип, аналогичный таковому у мышей *Chil1*^{-/-}. Рекombинантный Chi311 может восстанавливать накопление тромбоцитов в печени и AILI у мышей *Chil1*^{-/-}, но не у *Cd44*^{-/-}-мышей. Важно отметить, что мы сгенерировали моноклональные антитела против Chi311 и продемонстрировали, что они могут эффективно ингибировать накопление тромбоцитов в печени и AILI.

Выводы: Авторы обнаружили ось Chi311/CD44 как критический путь, опосредующий АРАР-индуцированный набор печеночных тромбоцитов и повреждение тканей [7].

Передозировка ацетаминофена (АРАР) является основной причиной острой печеночной недостаточности (ALF acute liver failure). Митохондриальный SH3BP5 (также называемый SAB) и фосфорилирование c-Jun N-концевой киназы (JNK) опосредуют гепатотоксические эффекты АРАР. Авторы исследовали участие стероидогенного острого регуляторного белка (STARD1), митохондриального переносчика холестерина, в этом процессе и сенсбилизацию вальпроевой кислотой (VPA valproic acid), которая истощает глутатион и стимулирует стероидогенез.

Мышам C57BL/6J (контроль) и мышам со специфичной для печени делецией STARD1 (*Stard1* Δ Hep), SAB (*Sab* Δ Hep) или JNK1 и JNK2 (*Jnk1+2* Δ Hep) давали VPA с АРАР или без него. Ткани печени были собраны и проанализированы с помощью гистологии и

иммуногистохимии, а также на метаболизм АРАР, стресс эндоплазматического ретикулума (ER endoplasmic reticulum) и функцию митохондрий. Гепатоциты взрослого человека трансплантировали мышам Fah^{-/-}/Rag2^{-/-}/Il2rg^{-/-}/NOD (FRGN) для создания мышей с гуманизированной печенью.

Введение VPA перед введением АРАР увеличивало тяжесть повреждения печени у контрольных мышей. Комбинация VPA и АРАР увеличивала экспрессию CYP2E1, образование аддуктов NAPQI-белка и истощение запасов глутатиона в тканях печени контрольных мышей, что приводило к стрессу ER и усилению регуляции STARD1. Печень контрольных мышей, получавших VPA и АРАР, накапливала холестерин в митохондриях и имела устойчивое митохондриальное истощение глутатиона и митохондриальную дисфункцию. Ингибирование ER-стресса путем введения таурорсодезоксихолевой кислоты контрольным мышам предотвращало повышенную регуляцию STARD1 в печени и защищало мышей от гепатотоксичности после введения VPA и АРАР. Введение N-ацетилцистеина контрольным мышам предотвращало VPA- и АРАР-индуцированный стресс ER и повреждение печени. Мыши Stard1 Δ Нер были устойчивы к индукции ALF с помощью VPA и АРАР, несмотря на повышенные митохондриальные уровни глутатиона и фосфорилированного JNK; авторы провели аналогичные наблюдения у мышей Stard1 Δ Нер натошак, которым давали только АРАР. У мышей Sab Δ Нер или мышей Jnk1+2 Δ Нер не развился ALF после введения VPA и АРАР. Способность VPA увеличивать тяжесть АРАР-индуцированного повреждения печени наблюдалась у мышей FRGN с гуманизированной печенью.

Выводы: В исследованиях на мышах авторы обнаружили, что повышенная регуляция STARD1 после ER-стресса опосредует гепатотоксичность АРАР через SH3BP5 и фосфорилирование JNK1 и JNK2 [8].

Острая печеночная недостаточность, вызванная ацетаминофеном (АРАР), связана со значительными изменениями в системе гемостаза. У мышей тромбоциты накапливаются в печени после передозировки АРАР и, по-видимому, способствуют повреждению печени. Интересно, что у пациентов с острым повреждением печени сильно повышены уровни фактора Виллебранда, связывающего тромбоциты с белком (VWF), но механистическая связь между VWF и прогрессированием повреждения печени установлена не была. Авторы проверили гипотезу о том, что VWF непосредственно способствует экспериментальному АРАР-индуцированному острому повреждению печени.

Методы: Мышам дикого типа и мышам с дефицитом VWF (Vwf^{-/-}) вводили гепатотоксическую дозу АРАР (300 мг/кг внутривенно) или носитель (физиологический раствор). Уровни VWF в плазме крови измеряли методом ИФА, а некроз печени или пролиферацию гепатоцитов измеряли методом иммуногистохимии. Отложение тромбоцитов и VWF измеряли методом иммунофлуоресценции.

Результаты: У мышей дикого типа уровни VWF в плазме крови, высокомолекулярные мультимеры VWF и активность VWF снизились через 24 ч после введения АРАР. Эти изменения привели к значительному увеличению VWF в печени и отложению тромбоцитов, хотя дефицит VWF оказал минимальное влияние на пиковое накопление тромбоцитов в печени или повреждение печени. Уровни VWF в плазме крови были повышены через 48 ч после введения АРАР, но с относительным снижением мультимеров HMW и активности VWF. В то время как агрегаты печеночных тромбоцитов сохранялись в печени мышей дикого типа, зараженных АРАР, тромбоциты почти отсутствовали у Vwf^{-/-}-мышей через 48 ч после заражения АРАР. Отсутствие агрегатов тромбоцитов было связано с резким ускорением восстановления поврежденной печени. Дополняя наблюдения на Vwf^{-/-}-мышам, блокирование VWF или интегрина α IIb β 3 тромбоцитов во время развития повреждения

значительно снижало агрегацию печеночных тромбоцитов и ускоряло восстановление печени у мышей дикого типа, инфицированных АРАР.

Заключение: Эти исследования являются первыми, которые предполагают механистическую связь между VWF, накоплением печеночных тромбоцитов и восстановлением печени [9].

Лечение

Повреждение печени и острая печеночная недостаточность, вызванные передозировкой ацетаминофена (АРАР, N-ацетил-п-аминофенола, парацетамола), являются серьезной клинической проблемой в большинстве западных стран. Единственным клинически одобренным антидотом является N-ацетилцистеин (НАС), который способствует восстановлению печеночного GSH. При приеме во время фазы метаболизма GSH выводит реакционноспособный метаболит N-ацетил-п-бензохинонимин. Совсем недавно было показано, что НАС также может восстанавливать уровни GSH в митохондриях и поглощать активный кислород / пероксинитрит и может поддерживать митохондриальную биоэнергетику. Однако НАС имеет побочные эффекты и может оказаться неэффективным после больших передозировок. Многообещающим подходом могло бы стать перепрофилирование дополнительных лекарств на основе их альтернативных механизмов действия. Было показано, что 4-метилпиразол (4МП) обладает высокой эффективностью против токсичности АРАР путем ингибирования ферментов цитохрома P450 у мышей и людей. Кроме того, 4МП является мощным ингибитором N-концевой киназы c-Jun, расширяющим его терапевтическое окно. Калмангафодипир (СМФР) – это СОД-миметик, который хорошо переносится пациентами и потенциально может быть эффективным после тяжелой передозировки. Было показано, что другие препараты, одобренные для людей, такие как метформин и метиленовый синий, оказывают защитное действие на мышей в высоких дозах или в терапевтических дозах для человека соответственно. Оцениваются дополнительные защитные стратегии, такие как усиление антиоксидантной активности, индукция Nrf2-зависимого гена и активация аутофагии компонентами фитотерапии. Однако на данный момент их механистическое понимание ограничено, а используемые дозы высоки. Для продвижения этих растительных соединений необходимы более тщательные механистические исследования. Тем не менее, основываясь на недавних исследованиях, 4-метилпиразол и калмангафодипир имеют реальные перспективы стать дополнительными или даже альтернативными антидотами к НАС при передозировке АРАР [10].

Передозировка ацетаминофена (парацетамола, АРАР) является основной причиной острого повреждения печени (ALI), которое приводит к печеночной недостаточности, характеризующейся окислительным стрессом, митохондриальной и лизосомальной дисфункцией и небольшим количеством противоядий от этого состояния. Поэтому срочно требуются более эффективные методы лечения. Синапиновая кислота – это фенольное фитохимическое вещество, обладающее значительным антиоксидантным, противовоспалительным и гепатопротекторным потенциалом.

Обоснование и цель исследования: Данное исследование было проведено для оценки гепатопротекторного эффекта этого фитохимического вещества в модели ALI, индуцированной ацетаминофеном.

Методы и результаты: Самцов мышей C57BL/6 обрабатывали перорально синапиновой кислотой (10 или 50 мг/кг) 3 раза за 72, 24 и 1 ч до введения АРАР (300 мг/кг; внутривенно). Были определены функциональные факторы дисфункции печени наряду с оценкой показателей окислительного стресса и воспаления в печени, а также проведен гистопатологический анализ. Синапиновая кислота (50 мг/кг) надлежащим образом снижала уровни АЛТ, АЛР и АСТ в сыворотке крови, помимо снижения уровня АФК в

печени, MDA, IL-6, TNF- α , NF- κ B и MPO и улучшала активность сиртуина 1, HO-1, Nrf2, SOD и MMP без значительного влияния на активность IL-1 β и каталазы в дополнение к снижению активности лизосомальных ферментов, включая катепсин В и β -галактозидазу. Кроме того, синапиновая кислота в более высокой дозе улучшала гистопатологические изменения печени, вызванные APAP, и должным образом обращала иммунореактивность NF- κ B и Nrf2 вспять.

Выводы: Эти данные показывают, что предварительная обработка синапиновой кислотой эффективно защищает печень от неблагоприятного и гепатотоксического действия APAP благодаря его антиоксидантному и противовоспалительному потенциалу, связанному с передачей сигналов NF- κ B/Nrf2/HO-1, а также посредством регуляции сиртуина 1, целостности митохондрий и стабилизации лизосом [11].

Передозировка ацетаминофена или парацетамола (APAP) является частой причиной повреждения печени. Силимарин (SLM Silymarin) – гепатопротекторное средство, широко используемое для лечения повреждений печени различного происхождения. Чтобы оценить возможные полезные эффекты SLM, мышей Balb/c предварительно обрабатывали SLM (100 мг/кг массы тела *per os*) один раз в день в течение трех дней. Через два часа после последней дозы SLM мышам вводили APAP (300 мг/кг массы тела внутривенно) и убивали 6 (T6), 12 (T12) и 24 (T24) часа спустя. Мыши, получавшие SLM, демонстрировали значительное снижение APAP-индуцированного повреждения печени, оцениваемого по высвобождению AST и ALT и гистологическому исследованию. Обработка SLM значительно снижала выработку супероксида, о чем свидетельствуют более низкое содержание GSSG, более низкая индукция HO-1, ослабление нитрозативного стресса, снижение активации p-JNK и прямое измерение продукции супероксида митохондриями *in vitro*. SLM не влиял на индуцированное APAP снижение активности и экспрессии CYP2E1 в течение первых 12 часов. Инфильтрация нейтрофилами и повышенная экспрессия маркеров воспаления впервые были обнаружены при T12 в обеих группах. Воспаление прогрессировало в группе APAP при T24, но ослабевало у животных, получавших SLM. Гистологическое исследование предполагает, что некроз является доминирующим путем гибели клеток при интоксикации APAP, который частично можно предотвратить с помощью предварительной обработки SLM. Авторы демонстрируют, что SLM значительно защищает от APAP-индуцированного повреждения печени за счет поглощающей активности SLM и снижения содержания супероксида и пероксинитрита. Повреждение, вызванное нейтрофилами, вероятно, вторично по отношению к развитию некроза [12].

Повреждение печени, вызванное ацетаминофеном (APAP), является наиболее частой причиной острой печеночной недостаточности в США и многих других странах. Метаболизм APAP приводит к образованию аддуктов белка APAP (APAP-AD) в гепатоцитах и запускает митохондриальную дисфункцию и некроз. Однако механизмы того, как APAP-AD удаляются из гепатоцитов, остаются неизвестными.

Методы: Мышей или первичные гепатоциты обрабатывали APAP. APAP-AD определяли методом иммуноблоттинга, иммуноокрашивания и жидкостной хроматографии под высоким давлением с электрохимическим детектирующим анализом.

Результаты: Авторы обнаружили, что APAP-AD обнаруживались через 1 час, достигали максимума примерно через 2 часа, снижались через 6 часов и почти полностью удалялись через 24 часа после обработки APAP в печени мыши и в первичных гепатоцитах мыши. APAP-AD демонстрировали точечный рисунок и были колокализированы с GFP-LC3-положительными аутофагосомами и Lamp1-положительными лизосомами в первичных гепатоцитах, обработанных APAP. Более того, изолированные аутофагосомы и аутолизосомы из печени мышей, обработанных APAP, содержали APAP-AD, что позволяет предположить,

что аутофагия может избирательно удалять АРАР-АД. АРАР-АД были обнаружены как в растворимых, так и в нерастворимых в детергенте пулах в печени и гепатоцитах мышей, обработанных АРАР. Что еще более важно, фармакологическое ингибирование аутофагии лейпептином или хлорохином усиливалось, тогда как индукция аутофагии Торином 1 снижала уровни АРАР-АД в сыворотке крови у мышей, получавших АРАР, что коррелировало с уровнями аланинаминотрансферазы и некрозом печени. Кроме того, SQSTM1/p62, белок рецептора аутофагии, был рекрутирован в АРАР-АД. Опосредованный аденовирусом нокдаун shRNA SQSTM1/p62 приводил к увеличению АРАР-АД и некрозу в первичных гепатоцитах.

Выводы: Эти данные указывают на то, что АРАР-АД удаляются с помощью селективной аутофагии. Фармакологическая индукция аутофагии может быть новым многообещающим подходом к лечению АРАР-индуцированного повреждения печени [13].

Токсичность ацетаминофена (N-ацетил-п-аминофенола; АРАР) является частой причиной повреждения печени. В мышинной модели АРАР-индуцированного повреждения печени (AILI) уровень интерлейкина 11 (IL11) сильно повышен, и было показано, что введение рекомбинантного человеческого IL11 (rhIL11) является защитным. Здесь авторы демонстрируют, что благоприятный эффект rhIL11 на мышинной модели AILI обусловлен его ингибированием активности эндогенного мышинового IL11. Их результаты показывают, что подобранный по виду IL11 ведет себя как гепатотоксин. IL11, секретируемый из поврежденных АРАР гепатоцитов человека и мыши, запускал аутокринную петлю NADPH-оксидазы 4 (NOX4)-зависимой клеточной гибели, которая происходила после инициированной АРАР митохондриальной дисфункции. Специфичная для гепатоцитов делеция альфа-цепи 1 субъединицы рецептора Il11 (Il11ra1) у взрослых мышей защищала от AILI, несмотря на нормальный метаболизм АРАР и истощение глутатиона (GSH). Мыши с делецией Il11 в зародышевой линии также были защищены от AILI, а делеция Il11ra1 или Il11 была связана со снижением активности N-концевой киназы c-Jun (JNK) и внеклеточной киназы, регулируемой сигналом (ERK), и быстрым восстановлением концентрации GSH. Введение нейтрализующего IL11RA антитела снижало AILI у мышей разного генетического происхождения и повышало выживаемость при введении до 10 часов после АРАР. Ингибирование передачи сигналов IL11 было связано с усилением регуляции маркеров регенерации печени: циклинов и ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA), а также с фосфорилированием белка ретинобластомы (RB) через 24 часа после AILI. Наши данные свидетельствуют о том, что подобранный по виду IL11 является гепатотоксином и что передача сигналов IL11 может быть эффективной терапевтической мишенью при АРАР-индуцированном повреждении печени [14].

Масло грецкого ореха и караллума съедобны и являются частью системы традиционной медицины во многих странах. Они часто используются в традиционной медицине в качестве средств для облегчения широкого спектра болезней и проблем со здоровьем. Масло грецкого ореха и виды караллумы продемонстрировали противовоспалительную, антиноцицептивную, противодиабетическую, гепатопротекторную, защищающую слизистую оболочку желудка, противомаларийную, антиоксидантную, антитрипаносомную, подавляющую аппетит и цитотоксическую активность. В текущем исследовании планировалось изучить влияние 21-дневного перорального приема масла грецкого ореха и метанольного экстракта *Caralluma tuberculata* на уровни некоторых параметров, связанных с печенью, и гематологические показатели у мышей, отравленных парацетамолом. Было отмечено, что интоксикация парацетамолом приводила к значительному повышению уровня АЛТ, холестерина, триглицеридов, креатинина и мочевины в сыворотке крови при одновременном снижении уровня ЛПВП по сравнению с мышами нормальной контрольной группы

($P < 0,05$). Уровни АЛТ, холестерина, триглицеридов, креатинина и мочевины в сыворотке крови мышей, которым вводили масло грецкого ореха и метанольный экстракт *S. tuberculata* в дозах (1 мл/кг, 2 мл/кг и 3 мл/кг массы тела), были значительно ниже по сравнению с токсичной контрольной группой мышей ($P < 0,05$), в то время как уровень ЛПВП был значительно повышен. Значительное снижение также наблюдалось в уровнях параметров сыворотки крови группы мышей, которые получали стандартный гепатопротекторный препарат, т.е. витамин С, в дозе 8 мг/кг массы тела ($P < 0,05$). Основываясь на этих результатах, было очевидно, что токсичность для печени, вызванная приемом парацетамола, восстановилась до нормального уровня благодаря маслу грецкого ореха и экстракту *S. tuberculata*. Таким образом, настоящее исследование показало, что (масло грецкого ореха и *S. tuberculata*) проявляют гепатопротекторную активность у мышей, отравленных парацетамолом [15].

Распространенность заболеваний печени растет с каждым годом, и они признаны основным бременем для здоровья во всем мире. В настоящее время диетические нутрицевтики признаны очень эффективными в профилактике и лечении заболеваний печени. Установлено, что кокосовое масло первого отжима и фосфатидилхолин обладают широким спектром терапевтической эффективности, и наиболее важным из них является его гепатопротекторная активность. В настоящем исследовании авторы оценили гепатопротекторный эффект нового препарата с комбинацией этих двух компонентов, который называется Фосколив. Для исследования взрослые крысы линии Вистар были сгруппированы в группу нормального контроля, получавшую парацетамол, и группу, получавшую парацетамол вместе с Фосколивом. Чтобы оценить гепатопротекторный эффект препарата, были проанализированы различные параметры. Данные, полученные в ходе исследования, показали, что добавки с Фосколивом значительно повышают антиоксидантный статус за счет повышения уровня SOD, CAT, GPx и GSH и тем самым ингибируют образование АФК, а также блокируют перекисное окисление липидов, что было подтверждено снижением уровня TBARS. Также было снижено высвобождение провоспалительных цитокинов, что в конечном итоге помогло поддерживать нормальную архитектуру печени. Таким образом, из общего результата этого исследования следует, что Фосколив может быть эффективно использован в качестве мощного и безопасного гепатопротекторного препарата [16].

В настоящем исследовании была предпринята попытка тщательно изучить защитный эффект метанольного экстракта коры стебля *P. chaba* против гепатотоксичности, вызванной парацетамолом, у крыс Sprague-Dawley, наряду с анализом газовой хроматографии-масс-спектрометрии (GC-MS) для идентификации фитохимических веществ, которые были дополнительно присоединены к каталитическому сайту CYP2E1 и MD моделирование системы, играющей важную роль в биоактивации токсичных веществ, которые продуцируют активные метаболиты, приводящие к гепатотоксичности. Р. метанольный экстракт стеблей чабы (250 и 500 мг/кг) перорально обрабатывали группами отрицательного контроля и силимарина отрицательного контроля (50 мг/кг). Фитохимическое профилирование проводили с использованием GC-MS. В исследованиях *in-silico* для анализа стыковки использовалось программное обеспечение PyRx, и стабильность режима связывания в целевых активных центрах оценивалась с помощью набора стандартных протоколов MD-моделирования с использованием Charmm 27 force field и Swiss PARAM. Совместное применение *P. chaba* в обеих дозах с APAP значительно снижал уровень APAP-усиленных печеночных маркерных ферментов ALT, AST, ALP и LDH, а также сывороточного альбумина, глобулина, печеночных ферментов, гистопатологической архитектуры, липидных профилей, общего белка и общего билирубина и повышал уровни MDA. Анализ GC-MS показал, что экстракт *P. chaba* обогащен метиловыми эфирами жирных кислот (46,23%) и алкалоидами

(10,91%), а пиперин представлен в качестве основного фитохимического вещества. Среди всех идентифицированных фитохимических веществ было обнаружено, что пиперин (-8,0 ккал/моль) более взаимодействует и стабилен с сайтом связывания СYP2E1. Таким образом, все результаты позволяют заключить, что экстракт стебля *P. chaba* и его основное соединение, пиперин, способны нейтрализовать АРАР-индуцированное повреждение печени [17].

Потенциальные защитные эффекты ресвератрола (RES resveratrol) на модуляцию печеночных биомаркеров апоптоза и выживаемости, оси p53-Вак и В-клеточной лимфомы 2 (Вс1-2) на животной модели острого повреждения печени, вызванного парацетамолом, ранее не исследовались.

Методы: Модельная группа крыс получала однократную дозу парацетамола (2 г/кг, перорально), тогда как защитную группу крыс в течение 7 дней предварительно обрабатывали RES (30 мг/кг, внутривенно), прежде чем им давали однократную дозу парацетамола. Затем всех крыс умерщвляли через 24 ч после приема парацетамола.

Результаты: Гистологические изображения показали, что передозировка парацетамола вызвала острое повреждение печени, которое было в значительной степени защищено RES. Парацетамол достоверно ($p < 0,05$) модулировал p53, регулятор апоптоза Вак, Вс1-2, фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-6, индуцируемую синтазу оксида азота, малоновый диальдегид, супероксиддисмутазу, глутатионпероксидазу, аланинаминотрансферазу и аспаратаминотрансферазу, которые были значительно защищены RES. Далее авторы продемонстрировали значимую ($p < 0,01$) корреляцию между показателями p53 или Вс1-2 и уровнями биомаркеров воспаления, нитрозативного стресса и повреждения печени.

Заключение: Авторы демонстрируют существенную защиту путем предварительной обработки RES от индуцированной парацетамолом модуляции оси p53-Вак, Вс1-2 и других биомаркеров острого повреждения печени у крыс [18].

Гепатоцеллюлярная дедифференцировка становится важным фактором, определяющим прогрессирование заболевания печени. Сохранение идентичности зрелых гепатоцитов зависит от набора ключевых генов, преимущественно фактора транскрипции ядерного фактора гепатоцитов 4а (HNF4a), но также факторов сплайсинга, таких как SLU7. Как эти факторы взаимодействуют и нарушают регуляцию, а также влияние их нарушения на развитие заболеваний печени до конца не изучены.

Подход и результаты: Экспрессию SLU7 и изоформ HNF4a взрослого и онкофетального генов, управляемую его промотором 1 (P1) и P2, соответственно, изучали в пораженной печени человека и мыши. Функцию печени и реакцию на повреждение анализировали у мышей дикого типа и Slu7-гаплоинфицированных/гетерозиготных (Slu7+/-), перенесших хроническое (CC14) и острое (ацетаминофен) повреждение. Экспрессию SLU7 восстанавливали у мышей, поврежденных CC14, с использованием SLU7-экспрессирующих аденоассоциированных вирусов (AAV-SLU7). Гепатоцеллюлярный интерактом SLU7 был охарактеризован с помощью масс-спектрометрии. Снижение экспрессии SLU7 в печени человека и мыши, пораженных болезнью, коррелировало с переключением использования HNF4a с P1 на P2. Этот ответ был воспроизведен у мышей Slu7+/-, которые проявляли повышенную чувствительность к хроническому и острому повреждению печени, усиленному окислительному стрессу и выраженному нарушению функций печени. Инфекция AAV-SLU7 предотвратила повреждение печени и гепатоцеллюлярную дедифференцировку. Механистически авторы демонстрируют уникальную роль SLU7 в сохранении стабильности белка HNF4a1 благодаря его способности защищать печень от окислительного стресса. SLU7 здесь идентифицирован как ключевой компонент протеома стресс-гранул, важной части антиоксидантного механизма клетки.

Выводы: Их результаты ставят SLU7 на самый высокий уровень контроля гепатоцеллюлярной идентичности, идентифицируя SLU7 как связующее звено между стресс-защитными механизмами и дифференцировкой печени. Эти результаты подчеркивают важность сохранения функций печени для защиты от повреждения печени [19].

Парацетамол является популярным и безопасным препаратом, который предпочитают жертвы боли или пирексии; однако его передозировка или злоупотребление вызывает растущую озабоченность во всем мире. Здесь продемонстрирован гепатопротекторный эффект этномедицинского растения *Drynaria quercifolia* против токсичности, вызванной парацетамолом, на мышинной модели. Этот папоротник, произрастающий в тропических странах, включая Северо-Восточную Индию, используется местными племенами для лечения воспалительных заболеваний. Парацетамол в дозе 500 мг/кг массы тела вводили перорально поочередно в течение 21 дня, чтобы имитировать хроническую передозировку. Лечение ацетоновым экстрактом *Drynaria quercifolia* (DQA) в сочетании с парацетамолом значительно снижало сывороточные биомаркеры гепатотоксичности (АЛТ, АСТ и АЛП), почечной токсичности (мочевина, креатинин), уровень перекисного окисления липидов, гистологические повреждения печени и почек. Экспрессия белка и мРНК фактора транскрипции Nrf2 и его целевых антиоксидантных генов (SOD1, CAT и GST), а также активность этих антиоксидантных ферментов были снижены введением парацетамола, но значительно восстановились после лечения DQA [20].

Передозировка ацетаминофена (APAP) является основной причиной заболеваемости острой печеночной недостаточностью. Текущее клинически одобренное средство для лечения отравления APAP, N-ацетилцистеин (NAC), имеет ограниченное терапевтическое окно, а длительное лечение NAC задерживает регенерацию печени. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) также оказывают терапевтическое действие при APAP-индуцированной печеночной недостаточности у мышей, но сопоставимы ли эти эффекты с эффектами NAC, не определено, и механизм все еще нуждается в дальнейшем изучении.

Методы: Мышам C57BL/6 натошак, получавшим 500 мг/кг APAP, внутривенно вводили 300 мг/кг NAC или различные количества МСК через 2 ч после APAP для изучения выживаемости, некроза гепатоцитов и рекрутирования нейтрофилов/макрофагов. Совместное культивирование *in vitro* проводили для изучения антинекротических эффектов МСК на поврежденную APAP клеточную линию гепатоцитов L-O2.

Результаты: Дозозависимые МСК спасли мышей C57BL/6J от APAP-индуцированной печеночной недостаточности, при этом 87,5% МСК (1×10^6) выжили аналогично выживанию NAC (90%). МСК оказывает сходное действие на уменьшение некроза гепатоцитов и инфильтрации гранулоцитарных миелоидных клеток-супрессоров (MDSC myeloid-derived suppressor cells), но увеличивает долю регенерирующих моноцитарных MDSC по сравнению с NAC. Механистически МСК ослабляют некроз гепатоцитов путем секреции фактора роста гепатоцитов (HGF). Когда HGF был подавлен, защитные эффекты МСК были снижены при APAP-индуцированном некрозе гепатоцитов и печеночной недостаточности мыши.

Выводы: МСК сопоставимы с NAC в отношении APAP-индуцированной печеночной недостаточности за счет секреции HGF с меньшей задержкой регенерации, что облегчает применение МСК в клинической терапии печеночной недостаточности APAP [21].

Становится все более понятным, что передозировка парацетамола как у людей, так и у животных вызывает тяжелую гепатотоксичность. Апоморфин известен как нейропротекторное средство. Благодаря защитному эффекту апоморфин был протестирован в экспериментальных исследованиях на различных моделях. Результаты, полученные в результате серии экспериментов, показали, что апоморфин также может быть полезен при токсичности для печени. Целью данного исследования является изучение взаимосвязи

между гепатопротекторным механизмом апоморфина и определению возможной роли апоморфина в индуцированной парацетамолом гепатотоксичности у крыс. 30 крыс Sprague Dawley (взрослые самцы) были распределены на 5 групп. Группа 1 была контрольной группой и не получала никаких лекарств. Группа 2 получала только парацетамол в дозе 2 г/кг внутривентриально, чтобы вызвать гепатотоксичность. Группам 3 и 4 вводили апоморфин в дозе 1 мг/кг и 2 мг/кг путем внутривентриальной инъекции, соответственно. Группам 3 и 4 давали по 2 г/кг парацетамола. В группе 5 крыс лечили 2 мг/кг апоморфина. Крысам, получавшим медикаментозное лечение, давали пищу в течение следующих 24 ч, пока их не умерщвляли. Кроме того, мы также провели измерения АСТ, АЛТ в сыворотке крови, уровней МДА и СОД в тканях печени и гистопатологический анализ печени во всех группах. Апоморфин оказывал положительное влияние как на печеночные ферменты, так и на маркеры окислительного стресса и гистопатологические результаты гепатотоксичности, вызванной парацетамолом. Кроме того, апоморфин в дозе 2 мг/кг оказывал значительно более защитное действие по сравнению с 1 мг/кг, о чем свидетельствуют результаты гистопатологического исследования. Считалось, что апоморфин обладает гепатопротекторным действием в отношении гепатотоксичности, вызванной парацетамолом, особенно в более высоких дозах, таких как 2 мг/кг [22].

Медикаментозное повреждение печени (DILI), представленное ацетаминофеном (АРАР), является частой причиной острой печеночной недостаточности в клиниках. Доказано, что пеонифлорин (PF Peoniflorin) обладает значительным гепатопротекторным эффектом. Однако до сих пор неясно, может ли он быть потенциальным средством против гепатотоксичности, вызванной АРАР. Это исследование было направлено на изучение профилактических и терапевтических эффектов и механизмов PF при АРАР-индуцированном повреждении печени.

Методы: Различные дозы PF (50, 100 и 200 мг/кг) вводили мышам-самцам C57BL/6 в течение пяти дней подряд. После 12 ч лечения АРАР (250 мг/кг внутривенно) кровь и ткани печени собирали и выделяли для выявления.

Результаты показали, что терапевтические эффекты PF на мышах АРАР проявлялись в снижении содержания сывороточных показателей и значительном улучшении отека печеночной ткани и воспалительной инфильтрации. Между тем PF снижает уровень митохондриального метаболического фермента. Кроме того, было обнаружено, что PF оказывает понижающее действие на апоптотическую реакцию и может ингибировать экспрессию белка передачи сигналов CYP2E1/JNK, что, в свою очередь, уменьшает повреждение АРАР.

Заключение: Эти результаты показали, что PF действовал как защитный агент против АРАР-индуцированной гепатотоксичности путем ингибирования сигналов, связанных с JNK, что позволяет по-новому взглянуть на лечение АРАР-индуцированного повреждения печени [23].

Выводы

Ацетаминофен /парацетамол является наиболее широко используемым препаратом в мире. Парацетамол – лекарственное средство, обезболивающее и жаропонижающее средство из группы анилидов. В некоторых западных странах он известен как ацетаминофен. В то же время это, вероятно, одно из самых опасных соединений, используемых в медицине, вызывающее сотни смертей во всех промышленно развитых странах из-за острой печеночной недостаточности (ALF acute liver failure).

В мире проводятся разные перспективные лечебные разработки с целью снижения гепатотоксичности передозировки ацетаминофена (АРАР acetaminophen). Актуальное значение имеют экспериментальные исследования над животными, крысами, мышами и

т.д. Необходимо продолжать проводить данные исследования с целью получения более глубокого понимания механизмов гепатотоксичности передозировки ацетаминофена с последующим лечебным вмешательством.

Список литературы

- [1] Fernandez-Checa JC, Bagnaninchi P, Ye H, Sancho-Bru P, Falcon-Perez JM, Royo F, Garcia-Ruiz C, Konu O, Miranda J, Lunov O, Dejneka A, Elfick A, McDonald A, Sullivan GJ, Aithal GP, Lucena MI, Andrade RJ, Fromenty B, Kranendonk M, Cubero FJ, Nelson LJ. Advanced preclinical models for evaluation of drug-induced liver injury - consensus statement by the European Drug-Induced Liver Injury Network [PRO-EURO-DILI-NET]. *J Hepatol.* 2020 Oct;75(4):935-959. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.021. Epub 2020 Jun 24. PMID: 34171436.
- [2] Brune K, Renner B, Tiegs G. Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. *Eur J Pain.* 2015 Aug;19(7):953-65. doi: 10.1002/ejp.621. Epub 2014 Nov 27. PMID: 25429980.
- [3] What dose of paracetamol for older people? *Drug Ther Bull.* 2018 Jun;56(6):69-72. doi: 10.1136/dtb.2018.6.0636. PMID: 29903753.
- [4] Ramachandran A, Jaeschke H. Acetaminophen Hepatotoxicity. *Semin Liver Dis.* 2019 May;39(2):221-234. doi: 10.1055/s-0039-1679919. Epub 2019 Mar 8. PMID: 30849782; PMCID: PMC6800176.
- [5] Shan S, Shen Z, Song F. Autophagy and acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Arch Toxicol.* 2018 Jul;92(7):2153-2161. doi: 10.1007/s00204-018-2237-5. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29876591.
- [6] Zhong X, Zhang Z, Shen H, Xiong Y, Shah YM, Liu Y, Fan XG, Rui L. Hepatic NF- κ B-Inducing Kinase and Inhibitor of NF- κ B Kinase Subunit α Promote Liver Oxidative Stress, Ferroptosis, and Liver Injury. *Hepatol Commun.* 2020 Oct;5(10):1704-1720. doi: 10.1002/hep4.1757. Epub 2020 Jul 1. PMID: 34558831; PMCID: PMC8485893.
- [7] Shan Z, Li L, Atkins CL, Wang M, Wen Y, Jeong J, Moreno NF, Feng D, Gui X, Zhang N, Lee CG, Elias JA, Lee WM, Gao B, Lam FW, An Z, Ju C. Chitinase 3-like-1 contributes to acetaminophen-induced liver injury by promoting hepatic platelet recruitment. *Elife.* 2019 Jun 10;10:e68571. doi: 10.7554/eLife.68571. PMID: 34110284; PMCID: PMC8233036.
- [8] Torres S, Baulies A, Insausti-Urkia N, Alarcón-Vila C, Fucho R, Solsona-Vilarrasa E, Núñez S, Robles D, Ribas V, Wakefield L, Grompe M, Lucena MI, Andrade RJ, Win S, Aung TA, Kaplowitz N, García-Ruiz C, Fernández-Checa JC. Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Upregulation of STARD1 Promotes Acetaminophen-Induced Acute Liver Failure. *Gastroenterology.* 2019 Aug;157(2):552-568. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.023. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31029706.
- [9] Groeneveld D, Cline-Fedewa H, Baker KS, Williams KJ, Roth RA, Mittermeier K, Lisman T, Palumbo JS, Luyendyk JP. Von Willebrand factor delays liver repair after acetaminophen-induced acute liver injury in mice. *J Hepatol.* 2020 Jan;72(1):146-155. doi: 10.1016/j.jhep.2019.09.030. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31606553; PMCID: PMC6941657.
- [10] Jaeschke H, Akakpo JY, Umbaugh DS, Ramachandran A. Novel Therapeutic Approaches Against Acetaminophen-induced Liver Injury and Acute Liver Failure. *Toxicol Sci.*

- 2020 Apr 1;174(2):159-167. doi: 10.1093/toxsci/kfaa002. PMID: 31926003; PMCID: PMC7098369.
- [11] Rostami A, Baluchnejadmojarad T, Roghani M. Sinapic acid ameliorates paracetamol-induced acute liver injury through targeting oxidative stress and inflammation. *Mol Biol Rep.* 2020 Jun;49(6):4179-4191. doi: 10.1007/s11033-022-07251-1. Epub 2020 Mar 13. PMID: 35279777.
- [12] Papackova Z, Heczko M, Dankova H, Sticova E, Lodererova A, Bartonova L, Poruba M, Cahova M. Silymarin prevents acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *PLoS One.* 2018 Jan 17;13(1):e0191353. doi: 10.1371/journal.pone.0191353. PMID: 29342206; PMCID: PMC5771617.
- [13] Ni HM, McGill MR, Chao X, Du K, Williams JA, Xie Y, Jaeschke H, Ding WX. Removal of acetaminophen protein adducts by autophagy protects against acetaminophen-induced liver injury in mice. *J Hepatol.* 2016 Aug;65(2):354-62. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.025. Epub 2016 May 2. PMID: 27151180; PMCID: PMC4955750.
- [14] Widjaja AA, Dong J, Adami E, Viswanathan S, Ng B, Pakkiri LS, Chothani SP, Singh BK, Lim WW, Zhou J, Shekeran SG, Tan J, Lim SY, Goh J, Wang M, Holgate R, Hearn A, Felkin LE, Yen PM, Dear JW, Drum CL, Schafer S, Cook SA. Redefining IL11 as a regeneration-limiting hepatotoxin and therapeutic target in acetaminophen-induced liver injury. *Sci Transl Med.* 2020 Jun 9;13(597):eaba8146. doi: 10.1126/scitranslmed.aba8146. PMID: 34108253.
- [15] Sana, Ur Rahman S, Zahid M, Khan AA, Aziz T, Iqbal Z, Ali W, Khan FF, Jamil S, Shahzad M, Alharbi M, Alshammari A. Hepatoprotective effects of walnut oil and *Caralluma tuberculata* against paracetamol in experimentally induced liver toxicity in mice. *Acta Biochim Pol.* 2020 Oct 24;69(4):871-878. doi: 10.18388/abp.2020_6387. PMID: 36279514.
- [16] Sreevallabhan S, Mohanan R, Jose SP, Sukumaran S, Jagmag T, Tilwani J, Kulkarni A. Hepatoprotective effect of essential phospholipids enriched with virgin coconut oil (Phoscoliv) on paracetamol-induced liver toxicity. *J Food Biochem.* 2018 Feb;45(2):e13606. doi: 10.1111/jfbc.13606. Epub 2018 Jan 17. PMID: 33458835.
- [17] Sarkar C, Mondal M, Al-Khafaji K, El-Kersh DM, Jamaddar S, Ray P, Roy UK, Afroze M, Moniruzzaman M, Khan M, Asha UH, Khalifa ABR, Mori E, de Lacerda BCGV, Araújo IM, Coutinho HDM, Shill MC, Islam MT. GC-MS analysis, and evaluation of protective effect of Piper chaba stem bark against paracetamol-induced liver damage in Sprague-Dawley rats: Possible defensive mechanism by targeting CYP2E1 enzyme through in silico study. *Life Sci.* 2020 Nov 15;309:121044. doi: 10.1016/j.lfs.2022.121044. Epub 2020 Oct 5. PMID: 36208657.
- [18] Al Humayed S, Al-Hashem F, Haidara MA, El Karib AO, Kamar SS, Amin SN, Al-Ani B. Resveratrol Pretreatment Ameliorates p53-Bax Axis and Augments the Survival Biomarker B-Cell Lymphoma 2 Modulated by Paracetamol Overdose in a Rat Model of Acute Liver Injury. *Pharmacology.* 2020;105(1-2):39-46. doi: 10.1159/000502632. Epub 2019 Sep 25. PMID: 31554003.
- [19] Gárate-Rascón M, Recalde M, Jimenez M, Elizalde M, Azkona M, Uriarte I, Latasa MU, Urtasun R, Bilbao I, Sangro B, Garcia-Ruiz C, Fernandez-Checa JC, Corrales FJ, Esquivel A, Pineda-Lucena A, Fernández-Barrena MG, Ávila MA, Arechederra M, Berasain C. Splicing Factor SLU7 Prevents Oxidative Stress-Mediated Hepatocyte Nuclear Factor

- 4 α Degradation, Preserving Hepatic Differentiation and Protecting From Liver Damage. *Hepatology*. 2020 Nov;74(5):2791-2807. doi: 10.1002/hep.32029. Epub 2020 Sep 25. PMID: 34170569.
- [20] Chatterjee S, Bhattacharya S, Choudhury PR, Rahaman A, Sarkar A, Talukdar AD, Mandal DP, Bhattacharjee S. *Drynaria quercifolia* suppresses paracetamol induced hepatotoxicity in mice by inducing Nrf-2. *Bratisl Lek Listy*. 2020;123(2):110-119. doi: 10.4149/BLL_2020_017. PMID: 35065586.
- [21] Wang P, Cui Y, Wang J, Liu D, Tian Y, Liu K, Wang X, Liu L, He Y, Pei Y, Li L, Sun L, Zhu Z, Chang D, Jia J, You H. Mesenchymal stem cells protect against acetaminophen hepatotoxicity by secreting regenerative cytokine hepatocyte growth factor. *Stem Cell Res Ther*. 2017 Mar 4;13(1):94. doi: 10.1186/s13287-022-02754-x. PMID: 35246254; PMCID: PMC8895877.
- [22] Sehitoglu MH, Yayla M, Kiraz A, Oztopuz RO, Bayir Y, Karaca T, Khalid S, Akpinar E. The effects of apomorphine on paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2017 Dec 30;63(12):40-44. doi: 10.14715/cmb/2017.63.12.10. PMID: 29307340.
- [23] Deng X, Li Y, Li X, Zhang Z, Dai S, Wu H, Zhang F, Hu Q, Chen Y, Zeng J, Ma X. Paeoniflorin Protects against Acetaminophen-Induced Liver Injury in Mice via JNK Signaling Pathway. *Molecules*. 2020 Dec 4;27(23):8534. doi: 10.3390/molecules27238534. PMID: 36500627; PMCID: PMC9739375.

ПОКАЗАТЕЛИ СТЕРЕОМЕТРИИ И ПЛАНИМЕТРИИ ИННОВАЦИОННОЙ КОНВЕРСИОННОЙ ЛАПАРОТОМИИ, УЛУЧШАЮЩИЕ ОПЕРАТИВНЫЙ ДОСТУП ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА

Ашимов Ж.И.¹, Токтосунов У.Т.², Назир М.И.³, Джаксымбаев Н. Б.¹

¹ Кафедра хирургии ФУВ КГМИПипК, г. Бишкек, КР

² Кафедра «Хирургических болезней» Международной Высшей Школы Медицины

³ Роль Метрополитен Университет

Аннотация

Цель. На анатомическом материале выполнить планиметрическую и стереометрическую характеристику инновационной конверсионной лапаротомии, сформировать стереометрическую модель доступов с учетом типа телосложения человека.

Материал и методы. Для решения поставленных задач проведено стендовое исследование на 9 трупах, у которых выполнен предложенный нами инновационный доступ с последующей его конверсией в лапаротомию.

Результаты.

1. Следует отметить, что у всех обследованных лиц разница значений длины и ширины оперативного доступа (ДОД и ШОД) не превышает $2,1 \pm 0,6$ см. ($P < 0,05$). По форме операционная рана представляет собой широкий эллипс, приближающийся к форме круга. Таким образом, при инновационной конверсионной лапаротомии создается оптимальное внешнее операционное поле, независимо от типа телосложения человека.
2. Площадь визуализируемого участка брюшной полости (S1) у гиперстеников была в 2 раза больше, чем таковая у астеников ($140,2 \pm 18,5$ см² против $65,2 \pm 11,6$ см². $P < 0,05$) и в 1,2 раза больше, нежели у нормостеников ($140,2 \pm 18,5$ см² против $102,4 \pm 20,4$ см². $P < 0,05$). Соотношение площадей верхнего и нижнего операционного сечения составляет: у нормостеников – 1,5:1; у астеников – 1,4:1; у гиперстеников – 1,4:1. Таким образом, при инновационной конверсионной лапаротомии создается оптимальный манипуляционный канал с достаточными параметрами внешнего и внутреннего хирургического поля.
3. У нормостеников и астеников величина угла, образованного осью оперативного доступа (ООД) и поверхностью тела больного приближается к 90°, тогда как у гиперстеников этот угол составляет $66,4 \pm 11,10$ ($P < 0,05$). Таким образом, методика инновационной конверсионной лапаротомии создает оптимальный угол для хирургических манипуляций в брюшной полости даже на глубине $15,2 \pm 3,6$ см.
4. Угол оперативного доступа (УОД) у больных астеников составляет $21,6 \pm 4,4$ ($P < 0,05$), причем этот показатель превышает значение таковой у гиперстеников почти в 2 раза и у нормостеников в 1,3 раза ($P < 0,05$ и $P < 0,05$). Таким образом, при применении нашей модификации условия доступа для АЭ и санация брюшной полости становится вполне оптимальными, независимо от типа телосложения человека. Об этом подтверждают и такие параметры, как ЗД и СМ.
5. Зона доступности (ЗД) у больных нормостенического телосложения составляет $0,66 \pm 0,03$ ($P < 0,05$), у астеников – $0,7 \pm 0,02$ ($P < 0,05$), у гиперстеников – $0,7 \pm 0,03$ ($P < 0,05$). Таким образом, зона доступности у больных любого телосложения составляет 0,6-0,7 ($P < 0,05$).

Выводы:

1. При инновационной конверсионной лапаротомии создается оптимальное внешнее операционное поле, а также нормальные условия для хирургических манипуляций, независимо от типа телосложения человека. Доступ характеризуется оптимальными параметрами манипуляционного канала с удовлетворительными соотношениями внешнего и внутреннего хирургического поля, угла для хирургических манипуляций в брюшной полости.
2. Зона доступности и возможность перемещения руки хирурга и инструментов в операционной полости (СМ) при инновационном доступе с конверсией в лапаротомию по нашей методике у всех больных расценивается как свободная.
3. Количественные параметры оценки доступности имеют положительный знак, а коэффициент корреляции $>+0,6$. Положительная корреляция параметров по данным анатомических и клинических исследований свидетельствует о заданном опыте хирургов, выполнявших клиническую апробацию методики инновационной конверсионной лапаротомии.

Ключевые слова: острый аппендицит, оперативный доступ, стереометрия, планиметрия, инновационная конверсионная лапаратомия.

INDICATORS OF STEREOMETRY AND PLANIMETRY OF INNOVATIVE CONVERSION LAPAROTOMY, IMPROVING OPERATIVE ACCESS IN THE SURGICAL TREATMENT OF ACUTE APPENDICITIS

Ashimov J.I.¹, Toktosunov U.T.², Nazir Muhammad Imran³, Jaxymbaev N.B.¹

¹ Department of General Surgery Kyrgyz State Medical Institute of post-graduate training and continuous education named S. B. Daniyarov, Bishkek, Kyrgyz Republic

² Department of "Surgical Diseases" International Higher School of Medicine

³ Royal Metropolitan Medical University

Annotation

The aim is to perform planimetric and stereometric characteristics of innovative conversion laparotomy on anatomical material, to form a stereometric model of accesses taking into account the type of human physique.

Material and methods. To solve the tasks set, a bench study was conducted on 9 corpses, in which the innovative access proposed by us was performed, followed by its conversion into laparotomy.

Results.

1. It should be noted that in all examined persons, the difference in the values of the length and width of the operative access (LOA and WOA) does not exceed 2.1 ± 0.6 cm ($P < 0.05$). The shape of the surgical wound is a wide ellipse, approaching the shape of a circle. Thus, with innovative conversion laparotomy, an optimal external surgical field is created, regardless of the type of human physique.
2. The area of the visualized area of the abdominal cavity (S1) in hypersthenics was 2 times larger than that of asthenics (140.2 ± 18.5 cm² vs. 65.2 ± 11.6 cm². $P < 0.05$) and 1.2 times larger than that of normosthenics (140.2 ± 18.5 cm² vs. 102.4 ± 20.4 cm². $P < 0.05$). The ratio of the areas of the upper and lower surgical section is: in normosthenics – 1.5:1; in asthenics – 1.4:1; in hypersthenics – 1.4:1. Thus, with innovative conversion laparotomy, an optimal manipulation channel with sufficient parameters of the external and internal surgical field is created.
3. In normosthenics and asthenics, the angle formed by the axis of operative access (AOA) and the surface of the patient's body approaches 90°, whereas in hypersthenics this angle is 66.4 ± 11.10 ($P < 0.05$). Thus, the technique of innovative conversion laparotomy creates an optimal angle for surgical manipulations in the abdominal cavity even at a depth of 15.2 ± 3.6 cm.
4. The angle of operative access (AOA) in asthenic patients is 21.6 ± 4.4 ($P < 0.05$), moreover, this indicator exceeds the value of that in hypersthenics by almost 2 times and in normosthenics by 1.3 times ($P < 0.05$ and $P < 0.05$). Thus, when applying our modification of the condition, access for acute appendicitis (AE) and sanitation of the abdominal cavity becomes quite optimal, regardless of the type of human physique. This is confirmed by parameters such as zone of accessibility (ZA) and freedom of manipulation (FM) of the hand.
5. The zone of accessibility (ZA) in patients with normosthenic physique leaves 0.66 ± 0.03 ($P < 0.05$), in asthenics – 0.7 ± 0.02 ($P < 0.05$), in hypersthenics – 0.7 ± 0.03 ($P < 0.05$). Thus, the availability zone in patients of any physique is 0.6-0.7 ($P < 0.05$).

Conclusions:

1. With innovative conversion laparotomy, an optimal external surgical field is created, as well as normal conditions for surgical manipulations, regardless of the type of human physique. The access is characterized by optimal parameters of the manipulation channel with satisfactory ratios of the external and internal surgical field, angle for surgical manipulations in the abdominal cavity
2. The zone of accessibility and the possibility of moving the surgeon's hand and instruments in the operating cavity (FM) with innovative access with conversion to laparotomy according to our method is regarded as free in all patients.
3. The quantitative parameters of the accessibility assessment have a positive sign, and the correlation coefficient is $>+0.6$. The positive correlation of the parameters according to anatomical and clinical studies indicate a given experience of surgeons who performed clinical testing of the innovative conversion laparotomy technique.

Keywords: acute appendicitis, operative access, stereometry, planimetry, innovative conversion laparotomy

Введение

Аппендицит – наиболее частая неотложная абдоминальная хирургическая операция. Риск развития заболевания аппендикса в течение жизни составляет 7%, что составляет 11 случаев на 10 000 жителей в год. Это может произойти в любом возрасте, но обычно встречается у пациентов в возрасте от 15 до 30 лет (23 случая на 10 000 жителей в год) [1-2].

Аппендицит является наиболее распространенной причиной острого живота, а аппендэктомия – самая частая хирургическая процедура, проводимая в мире в последнее время [3].

До сих пор не ясно, является ли открытая аппендэктомия (ОА) (лапаротомия) или лапароскопическая аппендэктомия (ЛА) наиболее подходящим хирургическим подходом к острому аппендициту [4].

Существует два типа операции по удалению аппендикса. Стандартным методом является открытая аппендэктомия (лапаротомия) и лапароскопическая аппендэктомия. Как и в случае с другими лапароскопическими хирургическими процедурами, в литературе отмечается уменьшение боли, более раннее возобновление диеты и сокращение продолжительности пребывания в больнице при лапароскопической аппендэктомии по сравнению с эквивалентной открытой процедурой. Тем не менее, это следует тщательно учитывать в свете нынешнего состояния открытой процедуры, которая уже вызывает минимальный риск и связана с чрезвычайно коротким пребыванием в больнице и низким уровнем осложнений. К другим недостаткам лапароскопии относятся повышенная стоимость и более длительное время операции [5].

Важность выбора соответствующей хирургической техники и оперативного доступа неоднократно обсуждается в спорных вопросах, касающихся оптимального лечения пациента, а также экономических аспектов [6,7].

Хорошо спланированный хирургический разрез – один из самых важных этапов любой хирургической процедуры. Всегда важно определить правильное расположение разреза для оптимальной визуализации и всегда помнить об анатомии и кровоснабжении, которые могут быть предвестниками осложнений.

В этой связи следует отметить, что лапаротомия потенциально приводит к увеличению смертности в два-три раза в странах с низким уровнем дохода по сравнению со странами с высоким уровнем дохода [8].

Операции на брюшной полости могут быть связаны с множеством осложнений, которые требуют повторной операции [9].

Осложнения после абдоминальной хирургии могут потребовать повторной или нескольких операций, повторной лапаротомии. Это связано со значительной заболеваемостью и смертностью [10].

Оптимальный выбор оперативного доступа при проведении лапаротомии в случае заболеваний брюшной полости (в первую очередь, острого аппендицита) должен способствовать снижению послеоперационных осложнений, коморбидности и летальности.

Цель работы: на анатомическом материале выполнить планиметрическую и стереометрическую характеристику инновационной конверсионной лапаротомии, сформировать стереометрическую модель доступов с учетом типа телосложения человека.

Материалы и методы: Для решения поставленных задач проведено стендовое исследование на 9 трупах, у которых выполнен предложенный нами инновационный доступ с последующей его конверсией в лапаротомию. С учетом того, что выбор оперативного доступа должен обязательно учитывать тип телосложения больного при формировании группы мы отбирали трупы по конституции тела. Мы выделяли нормостеников (n-3), астеников (n-3); гиперстеников (n-3). При секционном исследовании применялись следующие методики препарирования:

- 1) послойная, суть которой заключается в расслаивании покровов в правой подвздошной области живота в целях изучения тех слоев, которые рассекаются во время производства хирургического доступа для АЭ;
- 2) окончатая, суть которой заключается в исследовании всех слоев, формирующих операционное окно, то есть моделируется оперативный доступ в брюшную полость.

Хотелось бы отметить, что главной целью секционных исследований является моделирование хирургического доступа в целях отработки техники инновационного доступа, а также его моментов.

Полученные результаты и их обсуждение: У гиперстеников длина оперативного доступа (ДОД) после расширения операционного разреза по нашей модификации составляет $16,5 \pm 3,3$ см ($P < 0,02$), у нормостеников – $15,2 \pm 2,6$ см. После конверсионной лапаротомии по нашей модификации у нормостеников ширина оперативного доступа составляет $10,2 \pm 2,4$ см. У гиперстеников она еще больше, составляя $12,4 \pm 2,7$ см ($P < 0,05$).

Следует отметить, что у всех обследованных лиц разница значений длины и ширины оперативного доступа (ДОД и ШОД) не превышает $2,1 \pm 0,6$ см ($P < 0,05$). По форме операционная рана представляет собой широкий эллипс, приближающейся к форме круга. Таким образом, при инновационной конверсионной лапаротомии создается оптимальное внешнее операционное поле, независимо от типа телосложения человека.

Расстояние между плоскостями верхней и нижней апертуры раны у нормостеников и гиперстеников были практически одинаковыми, тогда как у астеников она была больше в среднем на $2,8 \pm 0,8$ см ($P < 0,05$ и $P < 0,05$). Таким образом, при использовании инновационной конверсионной лапаротомии даже у гиперстеников создаются нормальные условия для хирургических манипуляций.

Площадь операционной раны (S) у нормостеников почти в 2 раза больше, нежели у астеников ($155,1 \pm 12,6$ см² против $88,5 \pm 10,1$ см². $P < 0,05$), а у гиперстеников она в 1,5 раза больше, чем у нормостеников ($204,5 \pm 16,4$ см² против $155,1 \pm 12,6$ см². $P < 0,05$).

Площадь визуализируемого участка брюшной полости (S1) у гиперстеников была в 2 раза больше, чем таковая у астеников ($140,2 \pm 18,5$ см² против $65,2 \pm 11,6$ см². $P < 0,05$) и в 1,2 раза больше, нежели у нормостеников ($140,2 \pm 18,5$ см² против $102,4 \pm 20,4$ см². $P < 0,05$). Соотношение площадей верхнего и нижнего операционного сечения составляет: у нормостеников – 1,5:1; у астеников – 1,4:1; у гиперстеников – 1,4:1.

Таким образом, при инновационной конверсионной лапаротомии создается оптимальный манипуляционный канал с достаточными параметрами внешнего и внутреннего хирургического поля.

Длина конуса операционной раны (ДКОР), определяющего свободу перемещения в ране пальцев рук хирурга и инструментов, у нормостеников и гиперстеников одинаковая ($P < 0,05$), тогда как у астеников она больше и составляет $17,2 \pm 4,1$ см ($P < 0,05$).

У нормостеников и астеников величина угла, образованного осью оперативного доступа (ООД) и поверхностью тела больного, приближается к 90°, тогда как у гиперстеников этот угол составляет $66,4 \pm 11,10$ ($P < 0,05$). Таким образом, методика инновационной конверсионной лапаротомии создает оптимальный угол для хирургических манипуляций в брюшной полости даже на глубине $15,2 \pm 3,6$ см.

Угол оперативного доступа (УОД) у больных астеников составляет $21,6 \pm 4,4$ ($P < 0,05$), причем этот показатель превышает значение таковой у гиперстеников почти в 2 раза и у нормостеников в 1,3 раза ($P < 0,05$ и $P < 0,05$).

Таким образом, при применении нашей модификации условия доступа для АЭ и санации брюшной полости становятся вполне оптимальными, независимо от типа телосложения человека. Об этом подтверждают и такие параметры, как ЗД и СМ.

Зона доступности (ЗД) у больных нормостенического телосложения оставляет $0,66 \pm 0,03$ ($P < 0,05$), у астеников – $0,7 \pm 0,02$ ($P < 0,05$), у гиперстеников – $0,7 \pm 0,03$ ($P < 0,05$). Таким образом, зона доступности у больных любого телосложения составляет $0,6-0,7$ ($P < 0,05$).

«Свобода манипуляции руки» (СМ), как возможность перемещения руки хирурга и инструментов в операционной полости при инновационном доступе с конверсией в лапаротомию по нашей методике у всех больных расценивается как свободная.

При стереометрическом моделировании инновационного доступа мы также учитывали тип телосложения тупа. На рис. 1 показана модель операционного доступа у нормостеников.

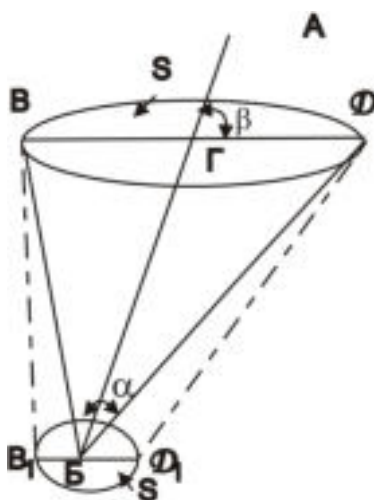


Рис. 1. Стереометрическая модель оперативного доступа у нормостеников

У нормостеников имеют место следующие соотношения показателей: $ГБ - 14,5 \pm 2,6$ см; $ВД - 15,2 \pm 2,6$ см; $В1 Д1 - 10,3 \pm 1,4$ см.; $ВД > В1 Д1$; $\alpha - 86,2 \pm 9,40$; $\beta - 81,4 \pm 11,20$; $\alpha < \beta$; $S - 155,1 \pm 12,6$ см²; $S1 - 102,4 \pm 20,4$ см²; $S > S1$.; СМ - +; ЗД – $0,66 \pm 0,03$.

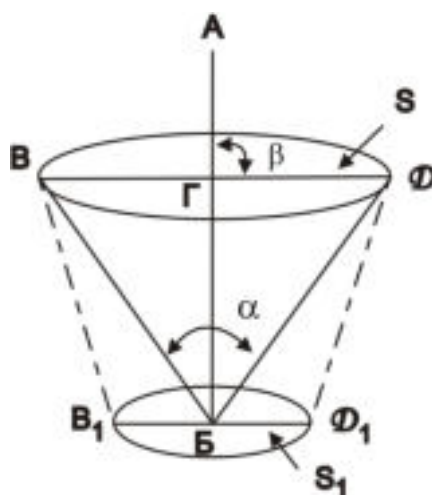


Рис. 2. Стереометрическая модель оперативного доступа у астеников

На рис. 2 показана модель операционного доступа у астеников. При этом установлены следующие соотношения показателей: $ГБ - 16,6 \pm 3,2$ см; $ВД - 10,3 \pm 2,2$ см; $В1 Д1 - 8,8 \pm 1,1$ см.; $ВД > В1 Д1$; $\alpha - 88,5 \pm 8,80$; $\beta - 76,1 \pm 8,80$; $\alpha < \beta$; $S - 88,5 \pm 10,1$ см²; $S1 - 65,2 \pm 11,6$ см²; $S > S1$. СМ - +; ЗД – $0,7 \pm 0,02$.

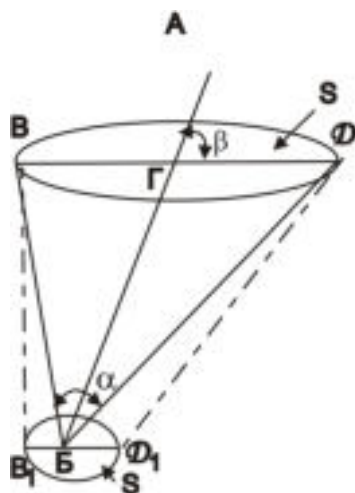


Рис. 3. Стереометрическая модель оперативного доступа у гиперстеников

На рис. 3 показана модель операционного доступа у астеников. При этом установлены следующие соотношения показателей: ГБ – $14,8 \pm 1,8$ см; ВД – $16,5 \pm 3,3$ см; В1 Д1 – $8,2 \pm 2,0$ см; ВД > В1 Д1; α – $66,4 \pm 11,10$; β – $50,1 \pm 6,90$; $\alpha < \beta$; S – $204,5 \pm 16,4$ см²; S1 – $140,2 \pm 18,5$ см²; S > S1. СМ - +; ЗД – $0,7 \pm 0,03$.

Выводы

1. При инновационной конверсионной лапаротомии создается оптимальное внешнее операционное поле, а также нормальные условия для хирургических манипуляций, независимо от типа телосложения человека. Доступ характеризуется оптимальными параметрами манипуляционного канала с удовлетворительными соотношениями внешнего и внутреннего хирургического поля, угла для хирургических манипуляций в брюшной полости.
2. Зона доступности и возможность перемещения руки хирурга и инструментов в операционной полости (СМ) при инновационном доступе с конверсией в лапаротомию по нашей методике у всех больных расценивается как свободная.
3. Количественные параметры оценки доступности имеют положительный знак, а коэффициент корреляции $> +0,6$. Положительная корреляция параметров по данным анатомических и клинических исследований свидетельствуют о заданном опыте хирургов, выполнявших клиническую апробацию методики инновационной конверсионной лапаротомии.

Список литературы

- [1] Di Saverio, S., Podda, M., De Simone, B. et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World J Emerg Surg* **15**, 27 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00306-3>
- [2] Muhammad Saad Faisal. BUTTONHOLE ACCESS SURGERY FOR ACUTE APPENDICITIS – AN UNDERESTIMATED SURGICAL SKILL. *JSZMC* 2016;7(3):1007-1012
- [3] Ehab Motawa Eisa El-Houseini. Is Laparoscopic Appendicectomy an Acceptable Approach in Management of Patients with Acute Appendicitis? *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* (October 2019) Vol. 77 (6), Page 5911-5921

- [4] Li X, Zhang J, Sang L, Zhang W, Chu Z, Li X, Liu Y. Laparoscopic versus conventional appendectomy--a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol.* 2019 Nov 3;10:129. doi: 10.1186/1471-230X-10-129. PMID: 21047410; PMCID: PMC2988072.
- [5] Abdullah Eid Ayyadah Alahmadi, Ali Mohammed Fayez AlShehri. Open Appendectomy versus Laparoscopic Appendectomy in Adults. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* (October 2017) Vol. 69 (5)
- [6] Sohn M, Agha A, Bremer S, Lehmann KS, Bormann M, Hochrein A. Surgical management of acute appendicitis in adults: A review of current techniques. *Int J Surg.* 2017 Dec;48:232-239. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.11.028. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29155250.
- [7] Kumar S, Jalan A, Patowary BN, Shrestha S. Laparoscopic Appendectomy Versus Open Appendectomy for Acute Appendicitis: A Prospective Comparative Study. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2016 Jul-Sept.;14(55):244-248. PMID: 28814687.
- [8] Bhangu A, et al., Mortality of emergency abdominal surgery in high-, middle- and low-income countries. *British Journal of Surgery*, 2016. 103(8): p. 971.
- [9] Sharma A, Sahu SK, Nautiyal M et al. To Study the Aetiological Factors and Outcomes of Urgent Re-laparotomy in Himalayan Hospital. *Chirurgia (Bucur).* 2016; 111(1): 58-63.
- [10] Abebe K, Geremew B, Lemmu B, Abebe E. Indications and Outcome of Patients who had Re-Laparotomy: Two Years' Experience from a Teaching Hospital in a Developing Nation. *Ethiop J Health Sci.* 2020 Sep;30(5):739-744. doi: 10.4314/ejhs.v30i5.13. PMID: 33911835; PMCID: PMC8047254.

**ВЕСТНИК
РОЭЛЬ МЕТРОПОЛИТЕН УНИВЕРСИТЕТ**

№1, 2020

Научно-практический журнал

Формат 42×29,7 1/4.
Подписано в печать 24.04.2020. Усл. печ. л. 33.
Тираж 100 экз. Цена договорная