

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# ХИРУРГИЯ

Восточная  
Европа

2022, том 11, № 2

Surgery. Eastern Europe

International Scientific Journal

2022 Volume 11 Number 2



Кольцо Alex Soldier  
в виде улитки из платины и желтого золота,  
инкрустированной цитринами,  
цветными бриллиантами, рубинами и сапфирами

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

 ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ  
ИЗДАНИЯ

# ХИРУРГИЯ

Восточная  
Европа

surgery.recipe.by

2022, том 11, № 2

Основан в 2011 г.

## Беларусь

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

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

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

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

## Украина

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

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

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

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

**Отдел рекламы:**  
Тел.: +38 (067) 102-73-64  
e-mail: pi\_info@ukr.net

## Подписка

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

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

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

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

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.  
Цена свободная

Подписано в печать 01.06.2022.  
Тираж в Беларуси 1500 экз.  
Тираж в Украине 101 экз.  
Заказ №

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

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

## Главные редакторы:

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

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

## Редакционная коллегия:

Аверин В.И., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)  
Агаев Р., д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)  
Агаев Э.К., д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)  
Алексеев С.А., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)  
Алиев А.Дж., д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)  
Алиев А.Р., д.м.н. (Баку, Азербайджан)  
Алиев Дж.А., д.м.н., проф., академик АН Азербайджана (Баку, Азербайджан)  
Амирасланов А.Т., д.м.н., проф., академик АН Азербайджана (Баку, Азербайджан)  
Ахмедов И.С., д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)  
Байрамов Н.Ю., д.м.н., проф., член-корр. АН Азербайджана (Баку, Азербайджан)  
Богдан В.Г., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)  
Волотовский А.И., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)  
Воробей А.В., д.м.н., проф., член-корр. НАН Беларуси (Минск, Беларусь)  
Гаджиев Н.Дж., д.м.н., доц. (Баку, Азербайджан)  
Дзядзько А.М., д.м.н., доц. (Минск, Беларусь)  
Жидков С.А., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)  
Зейналов Н.А., к.м.н., доц. (Баку, Азербайджан)  
Калачик О.В., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)  
Касимов Н.А., д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)  
Касумов И.А., д.м.н. (Баку, Азербайджан)  
Кондратенко Г.Г., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)  
Корик В.Е., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)  
Курбанов Ф.С., д.м.н., проф., член-корр. АН Азербайджана (Москва, Россия)  
Лызинов А.Н., д.м.н., проф., академик РАЕН (Гомель, Беларусь)  
Макаревич Е.Р., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)  
Мамедов Р.А., д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)  
Мусаев Х.Н., д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)  
Пикиреня И.И., к.м.н., доц. (Минск, Беларусь)  
Подгайский В.Н., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)  
Прохоров А.В., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)

Руммо О.О., д.м.н., проф., академик НАН Беларуси (Минск, Беларусь)  
Соколовский О.А., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)  
Стебунов С.С., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)  
Строцкий А.В., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)  
Татур А.А., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)  
Третьяк С.И., д.м.н., проф., академик НАН Беларуси (Минск, Беларусь)  
Хрыщанович В.Я., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)  
Шахрай С.В., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)  
Щерба А.Е., д.м.н., доц. (Минск, Беларусь)

## Редакционный совет:

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

## Рецензируемое издание

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

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

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

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

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

International Scientific Journal

# SURGERY

Eastern Europe

Khirurgiya. Vostochnaya Evropa

surgery.recipe.by

2022 Volume 11 Number 2

Founded in 2011

## Belarus

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

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

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

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

## Ukraine

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

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

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

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

**Advertising department:**  
Phone: +38 (067) 102-73-64  
e-mail: pi\_info@ukr.net

## Subscription

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

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

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

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

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

Sent for the press 01.06.2022.  
Circulation in Belarus is 1500 copies.  
Circulation in Ukraine is 101 copies.  
Order No.

Format 70x100 1/16, Litho

Printed in printing house

© "Surgery. Eastern Europe"

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

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2022

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2022

### Editors-in-Chief:

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

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

### Editorial Board:

Agaev R., Dr. of Med. Sci., Prof. (Baku, Azerbaijan)  
Agaev E.K., Dr. of Med. Sci., Prof. (Baku, Azerbaijan)  
Ahmedov I.S., Dr. of Med. Sci., Prof. (Baku, Azerbaijan)  
Aleksseev S., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)  
Aliiev A.D., Dr. of Med. Sci., Prof. (Baku, Azerbaijan)  
Aliiev A.R., Dr. of Med. Sci. (Baku, Azerbaijan)  
Aliiev D.A., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of NAS of Azerbaijan (Baku, Azerbaijan)  
Amiraslanov A.T., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of NAS of Azerbaijan (Baku, Azerbaijan)  
Averin V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)  
Bayramov N.Yu., Dr. of Med. Sci., Prof., Assoc. of NAS of Azerbaijan (Baku, Azerbaijan)  
Bogdan V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)  
Dzyadz'ko A., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk, Belarus)  
Gadgiev N.D., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Baku, Azerbaijan)  
Kalachik O., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)  
Kasimov N.A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Baku, Azerbaijan)  
Kasumov I.A., Dr. of Med. Sci. (Baku, Azerbaijan)  
Khryshchanovich V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)  
Kondratenko G., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)  
Korik V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)  
Kurbanov F.S., Dr. of Med. Sci., Prof., Assoc. of NAS of Azerbaijan (Moscow, Russia)  
Lyzikov A., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of RANS (Gomel, Belarus)  
Makarevich E., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)  
Mamedov R.A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Baku, Azerbaijan)  
Musaev H.N., Dr. of Med. Sci., Prof. (Baku, Azerbaijan)  
Pikirenya I., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk, Belarus)  
Podgaysky B., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)  
Prokhorov A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)  
Rummo O., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of NAS of Belarus (Minsk, Belarus)  
Shahrai S., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)  
Shcherba A., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk, Belarus)

Sokolovskii O., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)  
Stebunov S., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)  
Strotsky A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)  
Tatur A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)  
Tretiak S., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of NAS of Belarus (Minsk, Belarus)  
Volotovskii A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)  
Vorobey A., Dr. of Med. Sci., Prof., Assoc. of NAS of Belarus (Minsk, Belarus)  
Zeynalov N.A., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Baku, Azerbaijan)  
Zhidkov S., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)

### Editorial Council:

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

### Peer-Reviewed Edition

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

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

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

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

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

Уважаемые читатели, коллеги! Дорогие друзья!

Всего лишь квартал прошел с момента выхода в свет первого номера нашего журнала, а уже значимые изменения произошли в окружающем нас мире. Существенное снижение заболеваемости населения коронавирусной инфекцией отодвинуло на второй или даже на третий план проблему лечения пациентов с COVID-19. Сегодня для медицинского сословия важной задачей остается поиск новых методов медицинской реабилитации этих пациентов, разработки вопросов эффективной профилактики и лечения тяжелых осложнений этой инфекции. Очень приятно, что уже в текущем номере нашего издания можно найти публикации, касающиеся этого важного вопроса (статья проф. В.Я. Хрыщановича с соавторами «Влияние венозных тромботических осложнений на показатели летальности у пациентов с COVID-19: систематический обзор литературы и метаанализ» и статья Д.Н. Марцинкевича с соавторами «Ультразвуковое исследование легких в отделении интенсивной терапии у пациентов с пневмонией COVID-19»). Специалисты найдут во втором номере нашего журнала информацию о возможности применения мезенхимальных стволовых клеток для лечения дисфункции трансплантата печени, вызванной его хроническим отторжением, проанализируют сведения о результативности эндоурологических операций у пациентов со склерозом предстательной железы на фоне абактериального простатита, оценят возможности хирургического лечения пациента с АКТГ-эктопическим синдромом, вызванным нейроэндокринной опухолью легкого, получат информацию о многофакторной проблеме повреждений периферических нервов при проведении регионарной анестезии, ознакомятся с основными причинами несостоятельности кишечного шва в колоректальной хирургии. Поистине интернациональный состав авторов представленных публикаций подтверждает международный уровень нашего журнала, свидетельствует о заинтересованности специалистов разных стран в популяризации профессиональных знаний и собственного опыта на страницах именно нашего издания.

В последнее время (в том числе и на страницах нашего журнала) мы много говорим о «прорывных» технологиях в медицине и хирургии, когда использование высоких технологий позитивно отражается на результатах хирургической деятельности. Безусловно, высокочувствительная оптика и смарт-системы навигации для выполнения высокоточных операций, «умные» диагностические программы, компьютерное зрение и способы усиленной (повышенной) визуализации компетентных операционных зон при выполнении хирургического вмешательства, роботы для проведения эндоскопических обследований и операций, применение искусственной нейронной сети и математических аппаратных моделей для прогнозирования и распознавания образов позволяют более прецизионно (и главное – более эффективно) выполнять этапы операции, делая ранее высокотравматичные вмешательства более щадящими и малоинвазивными, способствуя более быстрой реабилитации пациентов после хирургических вмешательств и рациональному обучению хирургов необходимым практическим навыкам и повышению их квалификации. Важность инноваций в хирургии



несомненна и абсолютна. Наряду с этим не следует забывать, что все наши современные знания – это итог огромного труда предшествующих поколений хирургов. Один из основоположников отечественной нейрохирургии Николай Нилович Бурденко (1876–1946) писал: «Для освещения и понимания настоящего полезно перевернуть несколько забытых страниц истории медицины, а может быть, не столько забытых, сколько для многих неизвестных». Знакомство с историей развития направления своей деятельности также важно для каждого ученого, специалиста, в том числе и для хирурга. Именно поэтому редакция нашего журнала с удовольствием примет для публикации статьи, касающиеся истории отечественной хирургии, затрагивающие вопросы создания и развития диагностических и лечебных технологий, которые сегодня находятся на вооружении современной хирургии, а также содержащие биографические данные об основателях отечественных хирургических школ и продолжателях замечательных традиций, прославивших нашу специальность.

Сегодня ни у кого нет ни малейшего сомнения, что для дальнейшего развития высокотехнологичной хирургии, создания новых эффективных методов оказания медицинской помощи пациентам хирургического профиля необходимы новые кадры, способные решать нестандартные задачи, обладающие не только совершенными мануальными навыками, но и достаточными познаниями в смежных отраслях медицины, а также в сфере информационных технологий, физике, химии, биологии и ряде других отраслей человеческих знаний. Именно поэтому на страницах нашего журнала хотелось бы увидеть материалы, касающиеся образовательных аспектов и опыта подготовки современного хирурга, специалиста, в котором должны тесно уживаться собственный практический опыт, помноженный на богатое наследие, оставленное предшествующими поколениями врачей, и современные достижения науки.

Уважаемые коллеги! Редакция искренне надеется, что будущие ваши публикации в журнале «Хирургия. Восточная Европа» не только расширят кругозор специалистов в вопросах диагностики, профилактики и лечения многочисленной хирургической патологии, но и станут в последующем основой для разработки новых эффективных методов оказания медицинской помощи, методов, более эффективных по сравнению с существующими; укрепят практический опыт, повысят уверенность хирурга в своей благородной профессии, что, конечно же, не может положительно не сказаться на итоговых результатах лечения пациентов. Ибо, как отмечал великий русский писатель Лев Николаевич Толстой (1828–1910), «дело не в том, чтобы знать много, а в том, чтобы знать из всего того, что можно знать, самое нужное».

Главный редактор в Беларуси  
Гаин Юрий Михайлович



# ДЕТРАЛЕКС 1000 мг

Микронизированная  
очищенная фракция  
флавоноидов

## ПРИ БОЛИ И ОТЕКАХ



## ЛЕЧЕНИЕ СИМПТОМОВ ВЕНОЛИМФАТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

РЕКЛАМА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЕТРАЛЕКС. Для специалистов здравоохранения. Имеются медицинские противопоказания и нежелательные реакции. Во время беременности применять Детралекс нежелательно. Продолжительность курса определяется лечащим врачом. С вопросами и предложениями обращаться по адресу: 220030, г. Минск, ул. Мясникова 70, офис 303. УАО «LES LABORATOIRES SERVIER» (Французская Республика), в Республике Беларусь. Тел. +375 (17) 306 54 55. УНП 102 328 852. RC\_S05682\_DET\_2021-2022/C2-80

**СОСТАВ**: Очищенная микронизированная флавоноидная фракция 500 мг, состоящая из: диосмин 450 мг (90%), флавоноиды в пересчете на гесперидин 50 мг (10%). Очищенная микронизированная флавоноидная фракция 1000 мг, состоящая из: диосмин 900 мг (90%), флавоноиды в пересчете на гесперидин 100 мг (10%).  
**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**: Лечение симптомов венолимфатической недостаточности (тяжесть в ногах, боли, синдром усталых ног по утрам). Лечение функциональных симптомов, связанных с острыми приступами геморроя. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**: При венозно-лимфатической недостаточности: 1000 мг в сутки. При остром геморрое: дозировка может быть увеличена до 3000 мг в сутки. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ**: Повышенная чувствительность к активным компонентам или к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**: При обострении геморроя назначение препарата не заменяет специфического лечения других анальных нарушений. Если симптомы не исчезают после рекомендуемого курса терапии, следует пройти осмотр у проктолога, который подберет дальнейшую терапию. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ(Я) \* БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ**: Лечение следует избегать. **ВОЖДЕНИЕ АВТОТРАНСПОРТА И ПОЛЬЗОВАНИЕ МАШИНЫМ ОБОРУДОВАНИЕМ \* ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**: Часто: диарея, диспепсия, тошнота, рвота. Редко: головокружение, головная боль, общее недомогание, сыпь, зуд, крапивница. Нечасто: колит. Неуточненной частоты: боль в животе, изолированный отек лица, губ, век. В исключительных случаях ангионевротический отек. **ПЕРЕДОЗИРОВКА \* СВОЙСТВА**: Препарат обладает венотонизирующим и ангиопротективным свойствами. Детралекс уменьшает растяжимость вен и венозный застой, снижает проницаемость капилляров и повышает их резистентность.

\* Для получения полной информации ознакомьтесь с инструкциями по применению лекарственных средств (согласованными МЗ РБ: Детралекс 500 мг от 19.12.2019, Детралекс 1000 мг от 31.12.2019).  
Производитель: «LES LABORATOIRES SERVIER», Франция / ООО «СЕРВЬЕ ПЬС», Россия. Рег.уд. МЗ РБ №10743/19 от 15.08.2019 до 15.08.2024; №10656/18/18 от 18.07.2018 до 18.07.2023.

# ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ И ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.



# ДЕТРАЛЕКС

18 ТАБЛЕТОК



ЛЕЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИМПТОМОВ, СВЯЗАННЫХ С ОСТРЫМИ ПРИСТУПАМИ ГЕМОРРОЯ.

ЛЕЧЕНИЕ СИМПТОМОВ  
**ГЕМОРРОЯ**  
В ТАБЛЕТКАХ

Реклама лекарственного препарата Детралекс. Имеются медицинские противопоказания и нежелательные реакции. Во время беременности применять Детралекс нежелательно. Продолжительность курса определяется лечащим врачом. Гипотетический случай. Данные изображения носят иллюстративный характер и не означают, что модели страдают какими-либо заболеваниями или перенесли медицинское вмешательство. Производитель: ООО «Сервье Рус», Россия. С вопросами и предложениями обращаться по адресу: 220030, г. Минск, ул. Мясникова 70, офис 303. VAO «LES LABORATOIRES SERVIER» (Французская Республика), в Республике Беларусь. Тел. +375 (17) 306 54 55. УНП 102 328 852. RC\_S05682\_DET\_2021-2022/С1-57.  
СОСТАВ\*: Очищенная микронизированная флавоноидная фракция 1000 мг, состоящая из: диосмин 900 мг (90%), флавоноиды в пересчете на гесперидин 100 мг (10%). ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ\*: лечение симптомов венолимфатической недостаточности (тяжесть в ногах, боли, синдром усталых ног по утрам). Лечение функциональных симптомов, связанных с острыми приступами геморроя. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ\*: при венозно-лимфатической недостаточности: 1000 мг в сутки. При остром геморрое: дозировка может быть увеличена до 3000 мг в сутки. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ\*: повышенная чувствительность к активным компонентам или к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ\*: при обострении геморроя назначение препарата не заменяет специфического лечения других анальных нарушений. Если симптомы не исчезают после рекомендуемого курса терапии, следует пройти осмотр у проктолога, который подберет дальнейшую терапию. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ(Я)\* БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ\*: лечение следует избегать. Вождение автотранспорта и пользование машинным оборудованием\* ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ\*: часто: диарея, диспепсия, тошнота, рвота. Редко: головокружение, головная боль, общее недомогание, сыпь, зуд, крапивница. Нечасто: колит. Неуточненной частоты: боль в животе, изолированный отек лица, губ, век. В исключительных случаях ангионевротический отек. ПЕРЕДОЗИРОВКА\* СВОЙСТВА\*: препарат обладает венотонизирующим и ангиопротективными свойствами. Детралекс уменьшает растяжимость вен и венозную застой, снижает проницаемость капилляров и повышает их резистентность. \*Для получения полной информации ознакомьтесь с инструкцией по применению лекарственного средства (согласованной МЗ РБ от 31.12.2019 г.). Производитель: «Les Laboratoires Servier», Франция / ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия. Рег. уд. МЗ РБ 10656/18/18 от 18.07.2018 до 18.07.2023.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ И ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.

### **Детская хирургия**

*Мельниченко М.Г., Антонюк В.В., Ситникова В.А., Элий Л.Б.*  
Лечение детей с послеоперационными интраабдоминальными инфильтратами .... 180

### **Панкреатология, гепатология, билиарная хирургия**

*Евсеевко Д.А., Али М.А., Дундаров З.А.*  
Показатели индекса блеббинга лимфоцитов и мочевой кислоты у пациентов с циррозом печени в зависимости от проводимой терапии ..... 190

### **Челюстно-лицевая хирургия**

*Насретдинова М.Т., Хайитов А.А.*  
Усовершенствованный подход при лечении кист верхнечелюстной пазухи ..... 200

### **Хирургическая эндокринология**

*Пикунов М.Ю., Савельева Т.В., Белая Ж.Е., Бурякина С.А., Дегтярев М.В.*  
Хирургическое лечение пациента с АКГГ-эктопическим синдромом, вызванным нейроэндокринной опухолью легкого, диагностированной через 5 лет после двусторонней адреналэктомии: клинический случай ..... 207

### **Хирургическая гастроэнтерология**

*Исмаилова З.Е., Агаев Э.К., Исрафилова С.Б.*  
Предоперационные факторы риска несостоятельности анастомозов в колоректальной хирургии ..... 216

### **Флебология**

*Хрыщанович В.Я., Скобелева Н.Я., Нелипович Е.В.*  
Влияние венозных тромботических осложнений на показатели летальности у пациентов с COVID-19: систематический обзор литературы и метаанализ ..... 223

### **Урология**

*Колца А.Т.*  
Сравнение результатов эндоурологических операций у пациентов со склерозом предстательной железы, осложненных абактериальным простатитом ..... 238

### **Анестезиология и реаниматология**

*Марцинкевич Д.Н., Прилуцкий П.С., Дзядзько А.М.*  
Ультразвуковое исследование легких в отделении интенсивной терапии у пациентов с пневмонией COVID-19 ..... 243

*Теренин М.А., Титова А.Д., Довгалевич И.И., Гисич А.А., Гиско Е.М.*  
Повреждение периферических нервов при регионарной анестезии в периоперационном периоде как многофакторная проблема (обзор литературы) ..... 252

### **Трансплантология и искусственные органы**

*Коротков С.В., Лебедь О.А., Смольникова В.В., Пикиреня И.И., Щерба А.Е., Кривенко С.И., Руммо О.О.*  
Применение мезенхимальных стволовых клеток для лечения дисфункции трансплантата печени, вызванной хроническим отторжением. Клинический случай ..... 271

*Калачик О.В., Руммо О.О.*  
Обзор трансплантационной помощи пациентам с терминальной стадией хронической болезни почек в областных центрах Республики Беларусь (к 100-летию юбилею профессора Н.Е. Савченко) ..... 286

**Pediatric Surgery**

*Melnychenko M., Antonyuk V., Sytnikova V., Eliy L.*  
 Treatment Management of Children with Postoperative Intraabdominal Infiltrates .....179

**Pancreatology, Hepatology, Biliary Surgery**

*Evseenko D., Ali M., Dundarov Z.*  
 Indices of Blebbing Index of Lymphocytes and Uric Acid in Patients with Liver Cirrhosis Depending on the Carried out Therapy ...191

**Maxillofacial Surgery**

*Nasretidinova M., Khayitov A.*  
 Improved Approach in the Treatment of Maxillary Sinus Cysts .....201

**Surgical Endocrinology**

*Pikunov M., Savelyeva T., Belaya Zh., Buryakin S., Degtyarev M.*  
 Surgical Treatment for the Patient with Ectopic ACTH Syndrome Caused by Neuroendocrine Lung Tumor that Became Apparent 5 Years after Bilateral Adrenalectomy: Case Report .....208

**Surgical Gastroenterology**

*Ismayilova Z., Aghayev E., Israfilova S.*  
 Preoperative Risk Factors for Anastomotic Leaks in Colorectal Surgery .....215

**Phlebology**

*Khryshchanovich V., Skobeleva N., Nelipovich E.*  
 Effect of Venous Thrombotic Complications on Mortality in Patients with COVID-19: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis .....224

**Urology**

*Colta A.*  
 Assessment of the Endourological Surgical Outcomes in Patients with Nonbacterial Inflammatory Sclerosis of the Prostate .....237

**Anesthesiology and Resuscitation**

*Martcinkevich D., Prylutsky P., Dzyadzko A.*  
 Lung Ultrasound for Patients with COVID-19 Pneumonia in the Intensive Care Unit .....244

*Terenin M., Titova A., Dovgalevich I., Gisich A., Gisko E.*  
 Peripheral Nerve Injury during Regional Anesthesia in the Perioperative Period as a Multifactorial Problem (Literature Review) .....253

**Transplantology and Artificial Bodies**

*Korotkov S., Lebed' O., Smolnikova V., Pikirenya I., Shcherba A., Krivenko S., Rummo O.*  
 Application of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Liver Graft Dysfunction Caused by Chronic Rejection. Case Report .....272



Melnychenko M.✉, Antonyuk V., Sytnikova V., Eliy L.  
Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

## Treatment Management of Children with Postoperative Intraabdominal Infiltrates

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Melnychenko M., Antonyuk V. – the concept and design of the study, editing, writing the text; Sytnikova V., Eliy L. – processing of materials, data analysis, research results.

The article is published in the author's edition.

Submitted: 11.05.2022

Accepted: 23.05.2022

Contacts: marina\_gm@i.ua

### Abstract

**Purpose.** To increase the effectiveness of treatment of children with postoperative intra-abdominal infiltrates.

**Materials and methods.** The object of clinical studies was appendicular peritonitis in 150 children of 2–18 years old, who were in the department of purulent-septic surgery of the Odessa Regional Children's Clinical Hospital.

**Results.** The program of complex treatment of postoperative intra-abdominal infiltrate in children with appendicular peritonitis by combined use of drug and preformed physical factors under conditions of in-patient and out-patient treatment is developed. It is proved that the detection of clinical signs (independent and provoked abdominal pain, a palpable "tumor") indicates the formation of postoperative intra-abdominal infiltrate and its localization, which requires obligatory comprehensive sparing treatment at all stages of possible affect.

**Conclusions.** The use of the developed program of complex treatment improved effectiveness of treatment and provided a "good" result in 95.1% cases and the absence of an "unsatisfactory" result.

**Keywords:** treatment, management, children, postoperative intra-abdominal infiltrates

---

Мельниченко М.Г.✉, Антонюк В.В., Ситникова В.А., Элий Л.Б.  
Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

## Лечение детей с послеоперационными интраабдоминальными инфильтратами

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Мельниченко М.Г., Антонюк В.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование, написание текста; Ситникова В.А., Элий Л.Б. – обработка материалов, анализ данных, оценка результатов исследования.  
Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 11.05.2022

Принята: 23.05.2022

Контакты: marina\_gm@i.ua

### Резюме

---

**Цель.** Повысить эффективность лечения детей с послеоперационными интраабдоминальными инфильтратами.

**Материалы и методы.** Объектом клинических исследований был аппендикулярный перитонит у 150 детей в возрасте от 2 до 18 лет, находившихся в отделении гнойно-септической хирургии Одесской областной детской клинической больницы.

**Результаты.** Разработана программа комплексного лечения послеоперационных интраабдоминальных инфильтратов у детей с аппендикулярным перитонитом путем сочетанного применения медикаментозных и преформированных физических факторов в условиях стационарного и амбулаторного лечения. Доказано, что обнаружение клинических признаков (самостоятельная и спровоцированная боль в животе, пальпируемая «опухоль») свидетельствует о формировании послеоперационного интраабдоминального инфильтрата и его локализации, что требует обязательного комплексного щадящего лечения на всех стадиях возможного аффекта.

**Выводы.** Применение разработанной программы комплексного лечения повысило эффективность лечения и обеспечило хороший результат в 95,1% случаев и отсутствие неудовлетворительного результата.

**Ключевые слова:** лечение, дети, послеоперационные интраабдоминальные инфильтраты

---

### ■ INTRODUCTION

The role of the greater omentum in the formation of intraperitoneal inflammatory focus is one of the main factors determining the course of the postoperative period at the acute surgical pathology of the abdominal cavity in children [1–3]. Being involved in the inflammatory process, the greater omentum can complicate the course of the underlying disease and provoke 30–35% relaparotomies after abdominal surgery in children [1, 3].

The analysis of modern literature data demonstrated that questions of diagnosis, treatment management, choice of a method and volume of surgical intervention of the intra-abdominal infiltrates are insufficiently studied. Questions of pathomorphological disturbances features at omentitis remain open. The solution of those problems would

significantly reduce the rate of complications at the early and remote postoperative period [4–6].

Despite the great importance, there is a lack of scientific papers devoted to the study of the formation, diagnosis and choice of treatment management of postoperative intra-abdominal infiltrates, and not capture the scope of the task. So, our study is actual.

## ■ PURPOSE OF THE STUDY

To increase the effectiveness of treatment of children with postoperative intra-abdominal infiltrates (PII) based on the use of comprehensive diagnosis and sparing approaches to treatment.

## ■ MATERIALS AND METHODS

The object of clinical studies was appendicular peritonitis (AP) in 150 children aged 2–18 years old, who were in the purulent-septic surgery department of the Odessa Regional Children's Clinical Hospital. Prevailing majority were children with local peritonitis (LP) – 129 (86.0%) patients, widespread inflammation of the abdominal cavity was observed in 21 (14.0%) patients. The criterion for selecting children for the experimental group was the presence of postoperative complications of AP as an intra-abdominal infiltrate, the main cause of which was the inflammatory change of the omentum. The mean age of children with complicated AP was  $(9.8 \pm 0.9)$  years.

The clinical research method included follow-up and physical aspects; examination of patients was performed systematically: examination, palpation, percussion, auscultation, a necessarily rectal examination. The material for paraclinical studies were blood (venous and peripheral), peritoneal content, urine and feces of patients. Ultrasound examinations of the abdominal organs in children with AP and PII studied the violation of the abdominal organs under conditions of occurrence of a primary paraappendicular abscess and PII, its monitoring under the influence of treatment. Assessment of the course and results of treatment of children with PII was performed with the calculation of  $\chi^2$  Pearson's statistics, diagnostic coefficients, Student's test, one-way ANOVA test, biometric analysis were performed using MedCalc 9.03 packages; Statistics 8.0 and SPSS 11.01.

## ■ RESULTS AND DISCUSSION

Based on the results of our own clinical studies, we have developed a program of comprehensive diagnosis and treatment of PII in children with AP by using a diagnostic algorithm (clinical, laboratory, instrumental signs) and comprehensive sparing treatment (drug therapy, preformed physical factors) at the hospital and outpatient stage.

To determine the indications for the use of the proposed treatment methods and to develop a program of sparing comprehensive treatment of children with PII, it was wise to conduct multidimensional clinical studies.

The peculiarity of the AP course in all studied children was the formation of local intra-abdominal changes in the form of paraappendicular abscesses of different severity. Intraoperatively, paraappendicular abscesses were detected in children with both diffuse (DP) and LP. The most common formation of abscess II – 53.8% in DP and 68.1% in LP, while abscess III in DP was only in every third child (38.5%), and in LP – in every sixth child (15.6%).

The average duration of the disease before hospitalization was 2.7 days in our observations. Depending on the age, the average duration of the disease in children of the first age group was 3.2 days, in the second and third groups – 2.5 days.

According to the results of the analysis, a reliable relationship between the duration of the disease and the presence of preoperative complications of AP in the form of I–III abscess formation. In children with abscess III, as the most severe form of intra-abdominal complication of AP, the statistically significant duration of the disease was longer (4.6 days) than in children with abscess I and II ( $p=0.000018$ ).

As the study of the correspondence of specific and nonspecific clinical signs of complicated AP in children showed, the leading complaint was subjective and provoked abdominal pain (142; 94.7%), the location of pain significantly more often indicated the focus of the inflammatory process. Statistical analysis revealed an association of the studied features with the prevalence and degree of intra-abdominal inflammation ( $p=0.0000$ ).

So, "defense musculare" and peritoneal irritation on the right in LP were present in 79.3% of children, and in DP – in 96.0% of patients along the whole abdomen. The symptom of a palpable "tumor" was more often manifested in the abscess I–III formation, generally occurred in 56.0% of patients. Rectal examination for paraappendicular abscess I–III not only helped to establish the diagnosis, but was also important in the dynamic monitoring of the PII treatment quality. Indicators of leukocytosis in all children were approximately the same –  $(14.70\pm 0.37)$  G/l. Changes in the leukogram correlated with the prevalence of intra-abdominal inflammation, the severity of the child's condition and the duration of the disease.

Dysfunction of the organism caused by intoxication in all patients with both DP and LP was confirmed by changes in the main biochemical parameters of the blood system: decreased total protein, increased liver transaminases, urea and residual nitrogen, which was caused by the response of the whole organism to intra-abdominal inflammation.

It should be noted that the clinical picture of DP and LP did not differ statistically significant, was quite similar and difficult to differentiate at the preoperative stage, although some signs (the palpable "tumor" symptom, the anterior rectum wall overhanging) allowed to suppose the formation of localized inflammation as II–III abscess.

Bacteriological studies of the peritoneal exudate identified the pathogen in only 104 (69.3%) cases. According to the species composition of microorganisms, among all positive studies, the priority was for *Escherichia coli* – 57 (54.8%) cases.

At ultrasound the attention was paid not only to the presence of structural changes of the para-appendicular inflammatory formation, but also to its size, namely to its area, which was calculated by ultrasonic sizes. The area depended on the amount of soft tissue that participated in the formation of para-appendicular inflammation, most commonly primary para-appendicular inflammatory formations were observed with the area of 20 cm<sup>2</sup> (115 patients; 76.7%), but in 8.0% cases the area of formation ranged from 60 to 100 cm<sup>2</sup>.

Postoperative intra-abdominal inflammatory formation as a rule had the area of 40 cm<sup>2</sup> (121 patients, 80.7%), but in 7.3% cases the formation area reached 60–100 cm<sup>2</sup>. Further analysis revealed a relationship between preoperative complications in the form of abscesses I–III and the area of postoperative infiltrate, namely: in abscesses I–II, the area of formation was mostly up to 40 cm<sup>2</sup> (82.1 and 81.3%, respectively), abscesses III led as a rule to sizes larger than 60 cm<sup>2</sup> – 31.4%. So, the more severe was preoperative para-appendicular inflammation, the greater was the area of the formed PII.

Since 2/3 (59.3%) patients with AP are most often diagnosed PII on the 4–6th day, abdominal ultrasound on the 4–5th day after surgery in children with AP is optimal for the early diagnosis of postoperative intra-abdominal infiltration.

Based on the results of our own clinical studies, a program of comprehensive treatment of PII in children with AP was developed through the combined use of drug and preformed physical factors at the hospital and outpatient treatment.

The choice of PII treatment management depended on the stage of the pathological process, the type and severity of the disease, which was determined comprehensively by clinical, ultrasound and laboratory studies. In the absence of abscessing signs, conservative measures were used; at signs of abscessing and peritonitis – preoperative preparation was made with the subsequent surgical intervention.

Conservative therapy was aimed at rapid relief of inflammation in the abdominal cavity, prevention of abscesses, support of motor-evacuation function of the intestine, prevention of adhesions in the abdominal cavity; its complex took place at the inpatient and outpatient stages.

We have developed and applied a number of ways to correct the described violations.

When dense and loose PII the local conservative treatment was conducted, which included the first stage of the regional antibiotic (kanamycin) using a retroperitoneal located microirrigator by the developed methodology [7] followed by electrophoresis and used simultaneously microclysters with therapeutic antibiotic solution in 0.25% solution dimexide about 30–50 ml twice a day; the second stage included the effect of diadynamotherapy in the projection of infiltrate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the form of rectal suppositories at the age dosage twice a day.

Further comprehensive rehabilitation treatment of children with PII was based on the general principles of medical rehabilitation and provided the use of therapeutic physical factors (TPF) at the outpatient stage of the outpatient setting. Treatment was carried out according to our program [8] at the outpatient setting by using instrumental physiotherapy and drugs, after relief of intra-abdominal inflammatory phenomena, drug electrophoresis at the postoperative wound projection with the simultaneous use of rectal suppositories Distreptase was performed; after that diadynamotherapy, ultrasound injection of hydrocortisone was performed.

To assess the effectiveness of the proposed program of comprehensive treatment of children with PII, we divided all patients into two groups – control (CG) (traditional treatment) and the main group (MG) (developed treatment). Since after the primary pathology the children were operated with open (laparotomy) and closed (laparoscopy) methods. The each group was divided into subgroups according to the method of initial intervention.

CG included 97 children, of whom 78 (80.4%) patients underwent open laparotomy (CS 1), and 19 (19.6%) patients underwent laparoscopic treatment of the primary process (CS 2). All patients of CG at the postoperative period were diagnosed PII and had a traditional treatment (infusion detoxification, general antibiotic therapy, symptomatic therapy, antiseptic applications), and among TPF only UHF was used.

In the main group, 53 patients were divided into two subgroups as follows: MS 1 – 32 children with PII, who were primarily operated on by the open way – laparotomy; MS 2 – 21 patients who were primarily operated laparoscopically. The postoperative period in patients with MS 1 and MS 2 was the same, there were no differences in clinical

manifestations, so the basic therapy depended on the initial diagnosis rather than on the method of opening the abdominal cavity. Under the conditions of PII, rehabilitation treatment was carried out according to the developed program.

The effectiveness of comprehensive treatment of children with PII was assessed by the dynamics of the postoperative course of the disease, taking into account the well-being of patients, the severity of pain, general and local temperature response, disappearance of the palpable "tumor", data of rectoabdominal examination, laboratory tests, ultrasound, complications, terms of inpatient treatment. Monitoring of physical, clinical-laboratory and ultrasound picture determined the further management of the patient.

The occurrence of immediate complications in children with PII was studied during inpatient treatment, the nearest – after the completion of outpatient treatment (a month after hospitalization) and long-term results – a year after the inpatient treatment. Among the immediate complications in our children with PII were the following: wound (the postoperative wound suppuration); intra-abdominal (torpid course of peritonitis, abscess of the abdominal cavity infiltration, early adhesive intestinal obstruction); non-abdominal complications (bronchitis, pneumonia, etc.). Immediate, the nearest and long-term results were evaluated by three levels: "good", "satisfactory" and "unsatisfactory".

The "good" result meant that children did not give complaints, no violations of the digestive tract were detected, there was no PII. The "satisfactory" results took place when children complained of discomfort and abdominal pain, sometimes bowel dysfunction occurred. The "unsatisfactory" immediate results included complications that led to the abdominal cavity dysfunction: abscessing infiltrates in the abdominal cavity, adhesive intestinal obstruction.

The comparative analysis showed that the complex inpatient treatment of children with PII using the potentiated regional physiotherapy in combination with endorectal anti-inflammatory treatment had a favorable effect on the disease course, as evidenced by the time of relief of major clinical signs in patients of MG as compared with patients of CG.

It should be noted that the PII course had its differences in children primarily operated on by laparoscopy – in both CS 2 and MS 2 a closed intervention led to a more favorable course of PII.

The use of intrafocal potentiated antibiotic therapy in combination with endorectal anti-inflammatory drugs in the complex treatment of children with PII at the inpatient stage had a positive effect on the disease course, reduced the time of relief of the main clinical signs by 5–8 days when comparing of MG and CG, decreased the stay of patients in the hospital by 6–8 days.

Children who were primarily operated on by laparoscopy (CS 2 and MS 2) were in the hospital for 3–4 days less than the comparison group, ie the closed intervention leads to a favorable course of PII.

Ultrasound data in the dynamics correlated with physical signs and showed a decrease in the infiltrate size in children of MG by 4–5 days earlier than in CG patients, in 24 (24.7%) of which (21 with CS 1, 3 with CS 2) there was an increase in the heterogeneity of the structure, the liquid intra-infiltrate component, effusion in the abdominal cavity, which indicated the abscess of the infiltrate. In 53 patients of the main group (MS 1 – 32, MS 2 – 21), where PII was treated according to the developed method, abscessing was observed in 5.6% cases, of which in MS 1 in 6.3% and in MS 2 in 4.8%. So, the use of the developed

method of PII treatment led to a 4.4-fold reduction in their abscessing compared with the control group. However, the use of primary laparoscopic intervention also led to a 1.7-fold reduction in PII abscess between CS 2 (15.8%) and CS 1 (26.9%), and between MS 2 (4.8%) and MS 1 (6.3%) – 1.3 times, which confirms the overall sparing of PII in minimally invasive interventions.

It should be noted that PII abscess in patients correlated with the area of formation: most often the area of such infiltrate was more than 40 cm<sup>2</sup>, i.e. the larger the area of PII, the more often abscessing was observed. In laparoscopically operated children, the area of the formation did not exceed 60 cm<sup>2</sup>.

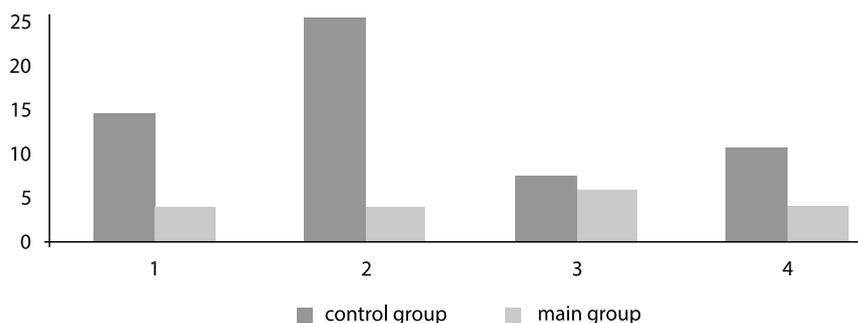
Complications in children with PII in MG occurred 4.6 times less often than in patients with CG: in MG complication occurred in only 11.2% cases, while in children with CG complications were in 56.7%. The absence of secondary complications in 83.0% patients with MG (78.1% MS 1; 90.5% MS 2) was statistically significant at a higher level of significance as compared with 43.3% of patients with CG (38.5% CS 1; 63.2% CS 2).

The number of complications also depended on the primary method of intervention: among children with CG 1.7 times more complications were observed at the open method of surgery (61.5% CS 1) compared with the laparoscopic method (36.8% CS 2); in children with MG with minimally invasive intervention complications occurred 2 times less (9.5% MS 2) than in children with open laparotomy (21.9% MS 1).

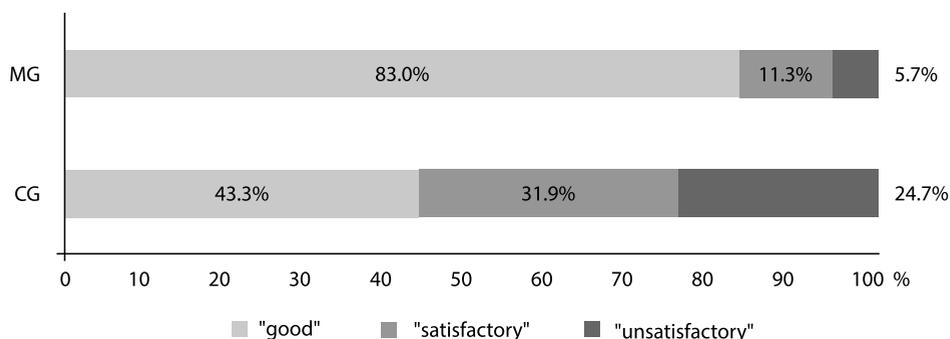
According to the structure the complications in the observed children with AP in the main and control groups at the inpatient stage are presented in Fig. 1.

The analysis of the effectiveness of PII treatment showed that the proposed comprehensive treatment of children with PII in the hospital reduced the abscess of intra-abdominal infiltrates 7.3 times: among patients with MG abscess occurred in 3.8% of children, and in patients with CG – in 24.7% cases.

The application of the developed method of PII treatment led to a reduction in their abscess 4.4 times as compared with the control group. However, the use of primary laparoscopic intervention also led to a 1.7-fold reduction in PII abscess between CS 2 (15.8%) and CS 1 (26.9%), and between MS 2 (4.8%) and MS 1 (6.3%) – 1.3 times, which confirms the sparing of PII course at minimally invasive interventions.



**Fig. 1. The structure of the main complications in children of the studied groups: 1 – suppuration of the postoperative wound; 2 – abscess of intra-abdominal infiltrate; 3 – early adhesive intestinal obstruction; 4 – non-abdominal complications**



**Fig. 2. Immediate results of treatment of children of the studied groups**

The final analysis of the results of inpatient treatment by the three-points scale was conducted among all observed children and showed the following: immediate "good" treatment result was achieved in 87.6% of patients of MG and 2 times less in CG patients – 43.3% (Fig. 2).

The direct result was assessed as "satisfactory" in 11.3% of MG children and in 31.9% of CG patients. In MG children the "unsatisfactory" direct result was observed only in 5.7%, while in CG children "unsatisfactory" direct result of complex treatment was observed in almost a quarter of patients – 24.7%.

Summarizing all the above-said, we consider it necessary to note that the use of the potentiated regional antibiotic therapy and local anti-inflammatory therapy (therapeutic microclysters, endorectal suppositories) in the complex treatment of PII in children has improved treatment outcomes, allowed to avoid of abscessing and reduce the term of inpatient treatment and recommend the developed methods for practical use.

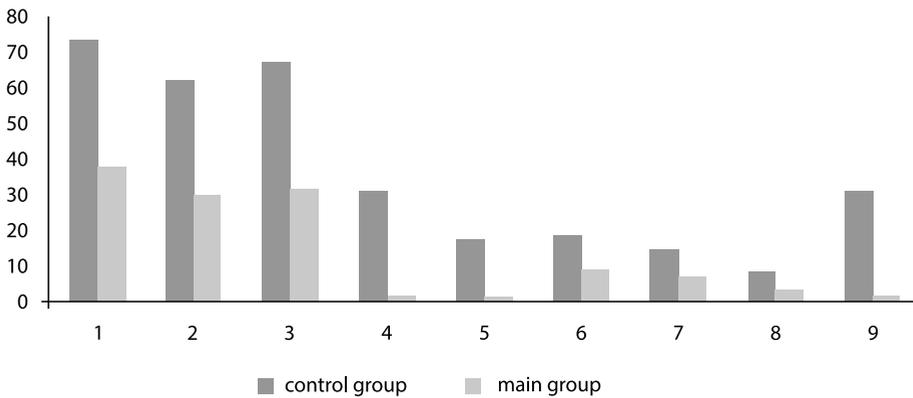
Besides, the children who underwent primary laparoscopic surgery, in general, had fewer complications, i.e. the primary sparing intervention generally led to a sparing course of the disease.

The effectiveness of outpatient treatment in children with PII was evaluated taking into account the well-being of patients, impaired bowel mobility and adhesions, the presence of infiltration in the abdominal cavity. To study the results of outpatient treatment, a multifactor questionnaire was developed, which allowed to assess the condition of patients and detect organ dysfunction by quasi-monitoring by the main clinical features.

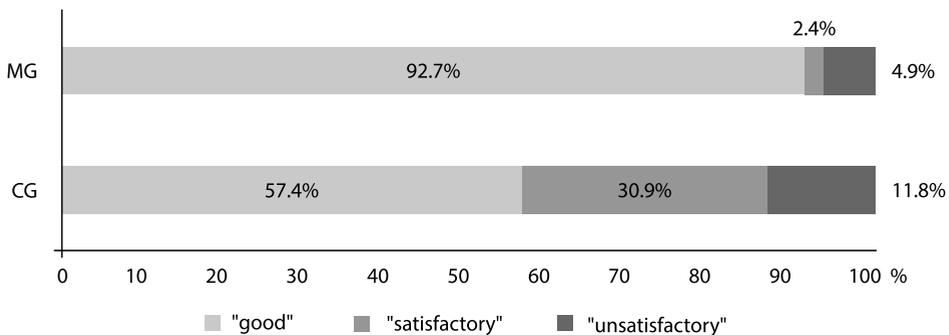
With the help of quasi-monitoring, information on the condition of 109 children with PII was obtained after 1 month after inpatient treatment. Information about 41 sick children was obtained from MG. Among them, 25 patients developed MS 1 (primary laparotomy) and 16 children were included in MS 2 (primary laparoscopy), i.e. in the hospital they received a course of comprehensive treatment, and outpatient treatment of these children was also carried out according to the developed program [3]. The CG included 68 children (53 with CS 1 – operated primarily by the open method, 15 of CS 2 – operated primarily laparoscopically), who received traditional treatment at the inpatient stage, and at the outpatient stage these children did not receive the recommended treatment, and only the potassium iodide electrophoresis.

Significantly more often clinical signs (abdominal discomfort, independent and provoked abdominal pain, palpable "tumor", vomiting, intestinal dysfunction, predisposition to constipation, adhesive intestinal obstruction, ultrasound signs of intra-abdominal infiltrate) occurred in patients with CG in comparison with MG that testified to abdominal organs dysfunctions after the transferred PII (Fig. 3).

The analysis of differences in all clinical signs in the control and main groups after the completion of the outpatient treatment in the nearest term (one month after hospitalization) reflected the advantage of using a developed program of the complex treatment using enhanced local drug therapy and therapeutic physical factors at hospital and outpatient treatment in children with PII: the chance of determining ultrasound signs of intra-abdominal infiltration in children with MG decreased 17 times (17.87; CI (2.30 ÷ 138.82)). At the same time, the risk of adhesive obstruction in MG children reduced threefold compared with CG patients. We consider these data to be the main indicators of the effectiveness of the proposed outpatient treatment of children with PII.



**Fig. 3. Clinical signs in the studied children in the nearest period (p=0.001): 1 – abdominal discomfort; 2 – abdominal pain; 3 – provoked abdominal pain; 4 – palpable "tumor"; 5 – vomiting; 6 – intestinal dysfunction; 7 – tendency to constipation; 8 – adhesive intestinal obstruction; 9 – ultrasound signs of infiltration**



**Fig. 4. The nearest results of treatment of children of the studied groups**

The final analysis of the immediate results of rehabilitation treatment according to the three-point system was conducted among the observed groups of children and showed the following: the nearest "good" result was achieved in 92.7% of MG patients and only 57.4% of CG patients (Fig. 4).

As for the "unsatisfactory" result, in CG it was determined 2.4 times more often than in MG (11.8% vs 4.9% cases). In children of CS 2 and MS 2 (primary laparoscopic intervention) there was no "unsatisfactory" result, which confirms the sparing of laparoscopic intervention and the favorable course of the postoperative period.

Our own research has shown that the use of the treatment complex at the outpatient stage contributed to the complete disappearance of PII, prevented the development of late adhesive intestinal obstruction.

Summarizing the above-said, we consider that the use of therapeutic physical factors in the complex outpatient treatment of children with PII under the developed program had a positive effect on the restoration of impaired functions of the child's organism with PII in general and abdominal organs, as evidenced by the main indicator – the decrease of a palpable "tumor" presence and ultrasound signs of abdominal infiltration in children of MG to 97.6% cases and a threefold reduction of adhesive intestinal obstruction in MG children as compared with CG patients.

## ■ CONCLUSIONS

1. The leading sign in the occurrence of postoperative intra-abdominal infiltrate in all patients of the control and main groups were subjective and provoked abdominal pain (81.3%), a symptom of a palpable "tumor" (81.3%), the location of which reliably indicated the location of the intra-abdominal infiltrate, and pain was 4 times more common on the right (67.3%) than in the lower abdomen (15.3%) with pelvic infiltration. Peritoneal irritation and "defense musculare" were present only in the abscess of the postoperative intra-abdominal infiltrate (above the site of its localization), in general, were found 2.5 times more often on the right than in the lower abdomen.
2. Ultrasound monitoring on the 4–5th day after the primary operation in all cases helped to visualize the stage of postoperative intra-abdominal infiltrate (loose, dense, abscess) and to choose treatment management depending on the stage of the process and to control infiltrate changes. The determination of the area of the infiltrate allowed predicting its consequence: abscessing of the postoperative intra-abdominal infiltrate in patients was most often observed when the area of infiltrate is more than 40 cm<sup>2</sup>.
3. The use of the developed intrafocal potentiated antibiotic therapy in combination with endorectal anti-inflammatory treatment in the complex inpatient treatment of children with postoperative intra-abdominal infiltrate had a favorable effect on the course of the disease, reduced the time of relief of the main clinical signs by 5–8 days when comparing the main and control groups, reduced the length of stay of patients in the hospital by 6–8 days, reduced the number of complications (from 56.7 to 17.0%), increased the number of "good" immediate results to 87.6% cases and reduced the "unsatisfactory" results to 5.7% ( $p \leq 0.0001$ ).
4. The use of therapeutic physical factors and rectal suppositories of fibrinolytic and proteolytic enzymes according to the developed program at the outpatient stage provided the "good" immediate results in 92.7% cases, reduction of "unsatisfactory" results to 4.9% cases, while in children of the control group "unsatisfactory" the nearest result was 11.8% ( $p \leq 0.0001$ ).

## ■ REFERENCES

1. Averin V., Grin A., Sevkovsky I. Treatment of appendicular peritonitis in children at the present stage. *Khirurgiya. Vostochnaya levropa*. 2015;3:82–86 (in Russian).
2. Solovieva E., Vasilieva M., Karaseva O., Vasilieva I. Methods of DMV therapy in the complex treatment of destructive appendicitis and its complications in children in the postoperative period. *Fisioterapiya, balneologiya i reabilitatsiya*. 2015;14(3):24–27 (in Russian).
3. Nazarey P., Stylianos S., Velis E., Triana J., Diana-Zerpa J., Pasaron R. Treatment of suspected acute perforated appendicitis with antibiotics and interval appendectomy. *Journal of Pediatric Surgery*. 2014;49(3):447–450. doi: 10.1016 / jjped surg. 2013.10.001
4. Sleptsov A., Savvina V., Varfolomeiev A., Nikolaiev V., Petukhov E., Zuiev A., Erdyneev T. To the treatment of appendicular peritonitis in children. *Detskaya khirurgiya*. 2017;21(6):316–320. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2017-21-6-316-320>
5. Emil S., Elkady S., Shbat L., Youssef F., Baird R., Laberge J. Determinants of postoperative abscess occurrence and percutaneous drainage in children with perforated appendicitis. *Pediatric Surgery International*. 2014;30(12):1265–1271. doi: 10.1007 / s00383-014-3617-4
6. Bonadio W., Peloquin P., Brazg J., Scheinbach I., Saunders J., Okpalaji C., Homel P. Appendicitis in preschool aged children: Regression analysis of factors associated with perforation outcome. *Journal of Pediatric Surgery*. 2015;50(9):1569–1573. doi: 10.1016 / jjped surg. 2015.02.050
7. Melnichenko M., Antonyuk V. Patent № 103392, UA IPC (2015.01) A61 N 1/00, A61R 31/00, A61R 29/00 A method of treating postoperative abdominal infiltrate in children with appendicular peritonitis. № u 201506720; declared 07.07.2015, publ. 12/10/2015, Bull. № 23: 4 p.
8. Melnichenko M., Antonyuk V. Patent № 104554, UA IPC (2016.01) A61 N 1/00, A61 F 2/00 A method of restorative treatment of children with postoperative intra-abdominal infiltrate at the outpatient stage. № u 201506738; declared 07.07.2015, publ. 10.02.2016, Bull. № 3: 4 p.



Евсеенко Д.А.✉, Али М.А., Дундаров З.А.  
Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

## Показатели индекса блеббинга лимфоцитов и мочевой кислоты у пациентов с циррозом печени в зависимости от проводимой терапии

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Дундаров З.А. – концепция и дизайн исследования, проверка критически важного содержания; Евсеенко Д.А., Али М.А. – сбор материала и создание баз данных, статистическая обработка данных, написание статьи и внесение изменений в текст, редактирование.

Подана: 07.02.2022

Принята: 23.05.2022

Контакты: ayvengoo@yandex.ru

### Резюме

**Введение.** Развитие цирроза печени характеризуется снижением функциональных резервов системы антиоксидантной защиты организма. В представленной работе акцентируется внимание на оптимальном пути коррекции нарушений антиоксидантного статуса с целью снижения риска развития окислительного стресса, его последствий у пациентов с циррозом печени.

**Цель.** Определить показатели индекса блеббинга лимфоцитов и мочевой кислоты у пациентов с циррозом печени в зависимости от проводимой терапии.

**Материалы и методы.** В исследование включено 114 пациентов с циррозом печени. У данных пациентов выполнено исследование блеббинга клеточной стенки лимфоцитов, уровня мочевой кислоты. Были сформированы две группы. В первой группе пациенты получали терапию по клиническим протоколам диагностики и лечения. Во второй группе – по тем же протоколам в комбинации с внутривенным введением натрия меглумаина сукцината и ацетилцистеина. Спустя 48 часов от поступления в обеих группах исследован индекс блеббинга лимфоцитов, уровень мочевой кислоты.

**Результаты.** Первая группа исследований характеризовалась снижением активности системы антиоксидантной защиты организма: высокими значениями индекса блеббинга лимфоцитов, малым содержанием мочевой кислоты соответственно степени тяжести цирроза печени. У пациентов второй группы исследований были выявлены малые значения индекса блеббинга лимфоцитов, высокое содержание мочевой кислоты, что приближалось к значениям здоровых лиц и указывало на снижение активности процессов свободнорадикального окисления.

**Выводы.** Применение лекарственных средств, содержащих натрия меглумаина сукцинат и ацетилцистеин, в составе терапии по клиническим протоколам диагностики и лечения ведет к купированию проявлений процессов свободнорадикального окисления, системного мембранодестабилизирующего дистресс-синдрома у пациентов с циррозом печени: снижению значений индекса блеббинга лимфоцитов ( $p < 0,001$ ), повышению концентрации мочевой кислоты ( $p < 0,001$ ). Полученные



данные (морфологические, биохимические) указывают на купирование окислительного стресса, его проявлений.

**Ключевые слова:** антиоксиданты, блеббинг, мочевиная кислота, пациенты, цирроз печени

Evseenko D.✉, Ali M., Dundarov Z.  
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

## Indices of Blebbing Index of Lymphocytes and Uric Acid in Patients with Liver Cirrhosis Depending on the Carried out Therapy

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Dundarov Z. – concept and design of the study, checking critical content; Evseenko D., Ali M. – collection of material and creation of databases, statistical processing of data, writing an article and making changes to the text, editing.

Submitted: 07.02.2022

Accepted: 23.05.2022

Contacts: ayvengoo@yandex.ru

### Abstract

**Introduction.** The development of liver cirrhosis is characterized by a decrease in the functional reserves of the body's antioxidant defense system. The present work focuses on the optimal way to correct antioxidant status disorders in order to reduce the risk of oxidative stress and its consequences in patients with liver cirrhosis.

**Purpose.** To determine the indicators of the blebbing index of lymphocytes and uric acid in patients with liver cirrhosis, depending on the therapy.

**Materials and methods.** The study included 114 patients with liver cirrhosis. In these patients, the study of blebbing of the cell wall of lymphocytes, the level of uric acid was performed. Two groups were formed. In the first group, patients received therapy according to clinical protocols for diagnosis and treatment. In the second group – according to the same protocols in combination with intravenous administration of sodium meglumine succinate and acetylcysteine. After 48 hours from admission, the lymphocyte blebbing index and the level of uric acid were studied in both groups.

**Results.** The first group of studies was characterized by a decrease in the activity of the body's antioxidant defense system: high values of the lymphocyte blebbing index, a low content of uric acid, corresponding to the severity of liver cirrhosis. In patients of the second group of studies, low values of the lymphocyte blebbing index, a high content of uric acid were revealed, which approached the values of healthy individuals and indicated a decrease in the activity of free radical oxidation processes.

**Conclusions.** The use of drugs containing sodium meglumine succinate and acetylcysteine as part of therapy according to clinical protocols for diagnosis and treatment leads to relief of manifestations of free radical oxidation processes, systemic membrane destabilizing distress syndrome in patients with liver cirrhosis: a decrease in the values of the lymphocyte blebbing index ( $p < 0.001$ ), an increase in the concentration of uric acid ( $p < 0.001$ ). The obtained data (morphological, biochemical) indicate the relief of oxidative stress and its manifestations.

**Keywords:** antioxidants, blebbing, uric acid, patients, liver cirrhosis

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Цирроз печени (ЦП) является клинико-анатомическим понятием, применяемым к хроническим диффузным поражениям печени, отличительной чертой которых является нарушение долькового строения в результате фиброза и образования узлов-регенератов, функциональная недостаточность печени, а также вовлечение в патологический процесс ряда органов и систем [1].

Формирование ЦП является длительным по времени, что ведет к постепенному снижению функциональной активности системы антиоксидантной защиты (АОЗ) организма: ее ферментативных и неферментативных звеньев [2–4]. К функциональным элементам ферментативного звена эндогенной системы АОЗ организма принято относить сукцинат-анион [5, 6]. К элементам неферментативного звена – низкомолекулярную водорастворимую мочевую кислоту (МК), общий вклад которой в антиоксидантную активность сыворотки крови достигает 65%, систему глутатиона (ацетилцистеина) и др. [7, 8].

В любой биологической клетке осуществляются физиологические процессы для реализации свободнорадикального окисления (СРО), наличие которых обусловлено метаболическими субстратами. Побочным продуктом реакций СРО являются активные формы кислорода (АФК). В норме содержание продуктов СРО невелико, что достижимо существованием в организме постоянно функционирующего комплекса системы АОЗ.

АФК, являясь высокореакционными соединениями, участвуют в формировании прооксидантной активности сыворотки крови, повышают активность системных реакций окисления, в частности перекисного окисления липидов (ПОЛ), что ведет к развитию системного мембрано-дестабилизирующего дистресс-синдрома (СМДДС) – дезорганизации фосфобилипидного слоя плазмолеммы лимфоцитов, именуемого как блеббинг [9–11].

Блеббинг (англ. blebbing) – это универсальный биологический феномен, типовой патологический процесс и одно из основных начальных проявлений гибели клетки, являющееся обратимым состоянием. Кроме того, он является морфологическим проявлением повреждения клетки, вызванного продуктами каскада цепных реакций СРО, ПОЛ [9–11]. Блеббинг является потенциально обратимым состоянием [10].

По морфологии плазмолеммы лимфоцитов выделяют следующие типы клеток [10]:

1. Клетки в состоянии начального блеббинга (малые везикулы на мембране до 1/3 радиуса клетки).
2. Клетки в состоянии терминального блеббинга (крупные везикулы на мембране более 1/3 радиуса клетки либо множество мелких везикул).
3. Некротизированные лимфоциты (апоптоз).

Подсчет индекса блеббинга лимфоцитов (ИБЛ) осуществляется по следующей формуле [12]:

$$\text{ИБЛ} = \frac{\text{Терминальный блеббинг лимфоцитов} \times 100}{\sum \text{блеббинг лимфоцитов} (\text{начальный блеббинг} + \text{терминальный блеббинг})}$$

Исходя из вышеизложенного, можно предположить информативность ИБЛ в отношении активности процессов системного окисления: ПОЛ, СМДДС у пациентов с ЦП.



В настоящее время большое внимание уделяется применению лекарственных средств, содержащих в своем составе меглюмина натрия сукцинат, ацетилцистеин, с целью воздействия на ферментативные и неферментативные звенья системы АОЗ организма с целью снижения интенсификации СРО, ПОЛ, СМДДС, риска развития ОС, его осложнений [5–7, 13].

Вместе с тем остаются невыясненными особенности состояния системы АОЗ организма пациентов с ЦП, клиническая эффективность применения антиоксидантной терапии.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить показатели индекса блеббинга лимфоцитов и мочевой кислоты у пациентов с циррозом печени в зависимости от проводимой терапии.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 114 пациентов с ЦП. Мужчин было 76 (66,7%), женщин – 38 (33,3%), соотношение М:Ж 2 к 1. Клиническая классификация ЦП осуществлялась согласно шкале, предложенной Чайлд (1963 г.). Пациенты были разделены на две группы.

В первой группе исследования пациенты с ЦП получали терапию в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения. Пациенты этой группы были разделены на подгруппы по степени тяжести заболевания: № 1 – класс тяжести А (n=18); № 2 – класс тяжести В (n=15); № 3 – класс тяжести С (n=18).

Во второй группе исследования пациенты с ЦП также были разделены на подгруппы по степени тяжести: № 1 – класс тяжести А (n=19); № 2 – класс тяжести В (n=19); № 3 – класс тяжести С (n=25) – и получали терапию в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения в сочетании с антиоксидантной терапией по разработанной нами схеме.

Для пациентов с ЦП класса тяжести А: внутривенное введение лекарственного средства, содержащего меглюмина натрия сукцинат, из расчета 5,0 мг/кг массы тела пациента в сочетании с внутривенным введением лекарственного средства, содержащего ацетилцистеин, из расчета 50,0 мг в 0,9%-ном растворе NaCl объемом 10,0 мл на протяжении времени пребывания в стационаре.

Для пациентов с ЦП класса тяжести В: внутривенное введение лекарственного средства, содержащего меглюмина натрия сукцинат, из расчета 10,0 мг/кг массы тела пациента в сочетании с внутривенным введением лекарственного средства, содержащего ацетилцистеин, из расчета 100,0 мг в 0,9%-ном растворе NaCl объемом 10,0 мл на протяжении времени пребывания в стационаре.

Для пациентов с ЦП класса тяжести С: внутривенное введение лекарственного средства, содержащего меглюмина натрия сукцинат, из расчета 10,0 мг/кг массы тела пациента в сочетании с внутривенным введением лекарственного средства, содержащего ацетилцистеин, из расчета 100,0 мг в 0,9%-ном растворе NaCl объемом 10,0 мл дважды в сутки на протяжении времени пребывания в стационаре.

Спустя 48 часов от поступления в обеих группах исследован ИБЛ, уровень МК.

У всех пациентов в той либо иной степени выраженности наблюдались клинические, биохимические изменения в сыворотке крови, при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, эндоскопическом исследовании верхних отделов

желудочно-кишечного тракта, характерные для клинической картины ЦП. В исследование вошли пациенты, которым требовалась склеротерапия варикозно расширенных вен пищевода и кардиального отдела желудка с целью профилактики острого кровотечения. Данным пациентам не требовалось срочного оперативного вмешательства, у них отсутствовали ранние рецидивы кровотечений в стационаре.

Контрольную группу составили здоровые добровольцы (n=18).

Исследуемые пациенты и группа здоровых добровольцев были сопоставимы по полу (Fisher exact p, two-tailed p=0,412), возрасту (Mann – Whitney U-test, p=0,392), сопутствующей патологии (Fisher exact p, two-tailed p=0,477).

Исследование количества МК проводили на биохимическом анализаторе Clima MC 15 (RAL Tecnica para el Laboratorio, S.A., Испания). Исследование блеббинга клеточной стенки лимфоцитов осуществлялось на микроскопе Axio Observer (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) с насадкой для фазового контраста в различных функциональных режимах в ГУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси».

Подсчет ИБЛ осуществляется по следующей формуле [13]:

$$\text{ИБЛ} = \frac{\text{Терминальный блеббинг лимфоцитов} \times 100}{\sum \text{блеббинг лимфоцитов} \text{ (начальный блеббинг} + \text{ терминальный блеббинг)}}$$

Клиническое исследование выполнено в соответствии с новым пересмотром Хельсинкской декларации (64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October, 2013), одобрено локальным комитетом по этике УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета Statistica (Trial version 13.3). Исследование оценки нормальности распределения числовых данных проводили с использованием критерия Shapiro – Wilk's test. Цифровые данные были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q<sup>1</sup>; Q<sup>3</sup>), при распределении числовых признаков, отличающихся от нормального распределения. Сравнительный анализ между группами проводился с использованием критерия Mann – Whitney U-test (анализ различий в двух независимых группах по количественному признаку), критерия Fisher exact p, two-tailed (анализ различий двух независимых групп по качественному признаку). Различия между изучаемыми показателями считали статистическими значимыми при значении p<0,05. Расчет мощности исследования производился с использованием двустороннего t-критерия [14].

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов обеих групп были выявлены схожие клинические и лабораторные симптомы: анемия различной степени тяжести, бледность и/или желтушность кожных покровов, общая слабость, изменение окраски стула и мочи, головокружение. Во время пребывания пациентов в стационаре выполнялся весь комплекс лечебных и диагностических мероприятий в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения Министерства здравоохранения Республики Беларусь, а антиоксидантная терапия проводилась по разработанной нами схеме.



**Показатели метаболизма пациентов первой и второй группы исследований (Me [Q<sup>1</sup>; Q<sup>3</sup>])  
Metabolic parameters of patients of the first and second groups of studies (Me [Q<sup>1</sup>; Q<sup>3</sup>])**

Степень тяжести цирроза печени	Без/после антиоксидантной терапии	Показатель	
		ИБЛ, %	Мочевая кислота, мкмоль/л
Класс А	Поступление	16,9 [16,3; 18,1] $p_1 < 0,001$	380,1 [362,6; 411,7] $p_1 < 0,001$
	Без	16,65 [16,0; 17,8] $p_1 < 0,001$	383,95 [350,9; 417,3] $p_1 < 0,001$
	После	13,5 [11,3; 14,1] $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$	397,1 [362,4; 415,1] $p_1 = 0,002; p_2 < 0,001$
Класс В	Поступление	17,6 [17,2; 17,9] $p_1 < 0,001$	353,4 [320,1; 378,4] $p_1 < 0,001$
	Без	17,3 [8,3; 21,8] $p_1 < 0,001$	361,5 [324,6; 395,7] $p_1 < 0,001$
	После	15,0 [14,2,0; 16,1] $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$	374,05 [341,2; 394,8] $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$
Класс С	Поступление	18,9 [18,1; 19,7] $p_1 < 0,001$	340,5 [333,3; 379,0] $p_1 < 0,001$
	Без	18,65 [18,0; 20,0] $p_1 < 0,001$	350,85 [233,5; 360,7] $p_1 < 0,001$
	После	17,05 [16,4; 19,3] $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$	368,5 [334,9; 382,3] $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$
Здоровые лица		4,2 [3,2; 11,4]	420,05 [318,1; 454,1]

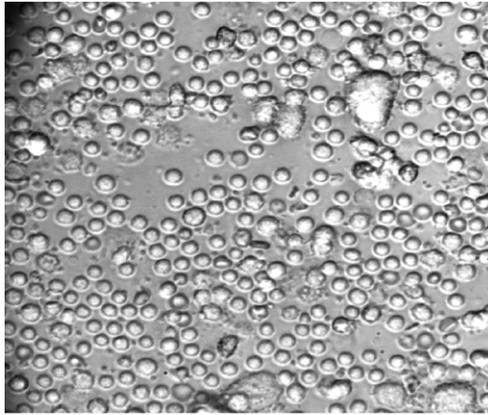
Примечания:  $p_1$  – в сравнении со здоровыми лицами;  $p_2$  – в сравнении с поступлением.

Спустя 48 часов у пациентов забиралась кровь для исследования состояния ИБЛ, МК, результаты представлены в таблице.

При анализе полученных данных прослеживалась общая закономерность для обеих групп исследования. Первая группа пациентов, которая не получала антиоксидантную терапию, характеризовалась высокими значениями ИБЛ за счет увеличения активности СРО и гиперпродукции АФК, которые взаимодействовали с клеточной стенкой лимфоцитов, приводя к ее блеббингу (рис. 1). По мере прогрессирования степени тяжести ЦП было отмечено снижение количества МК, которая преимущественно синтезируется печеночной тканью и является одним из эндогенных антиоксидантов системы АОЗ организма (неферментативное звено) и участвует в элиминации продуктов СРО, ПОЛ. Полученные данные свидетельствовали о снижении функциональных резервов системы АОЗ организма. Это указывало на постепенное формирование окислительного стресса (ОС) на фоне СМДДС.

Таким образом, терапия по клиническим протоколам диагностики и лечения не ведет к должному восстановлению физиологического метаболизма в системе АОЗ организма у пациентов с ЦП: не купирует ОС, его проявления.

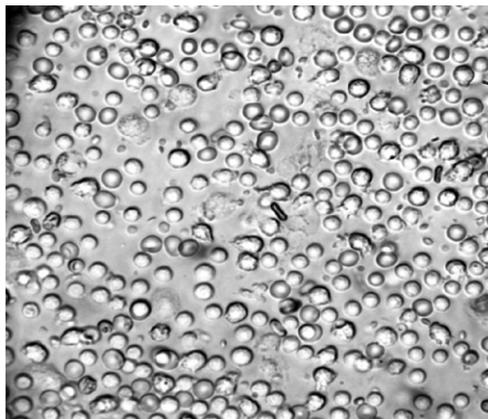
Вторая группа исследования, которая получала антиоксидантную терапию в составе терапии по клиническим протоколам диагностики и лечения, характеризовалась положительной динамикой. Было отмечено снижение процессов СРО, ПОЛ, что привело к уменьшению образования везикул (блебб) на поверхности лимфоцитов: снижению активности процессов СМДДС (рис. 2). Было отмечено увеличение



**Рис. 1. Лимфоциты периферической крови. Пациенты с циррозом печени без проведения антиоксидантной терапии. Увеличение  $\times 600$ , фазово-контрастная микроскопия**  
**Fig. 1. Peripheral blood lymphocytes. Patients with liver cirrhosis without antioxidant therapy. Magnification  $\times 600$ , phase contrast microscopy**

количества МК как естественного антиоксиданта за счет направленного патогенетического действия антиоксидантных комплексов на звенья системы АОЗ организма.

Таким образом, видна явная положительная динамика в стабилизации показателей системы АОЗ организма благодаря применению антиоксидантных комплексов, содержащих в своем составе меглюмина натрия сукцинат и ацетилцистеин. На это указывает малый ИБЛ, физиологическая стабилизация показателей МК. Все это в совокупности объективно указывает на купирование ОС, его проявлений, что ведет к минимизации риска развития СМДДС, синдрома полиорганной недостаточности у пациентов с ЦП.

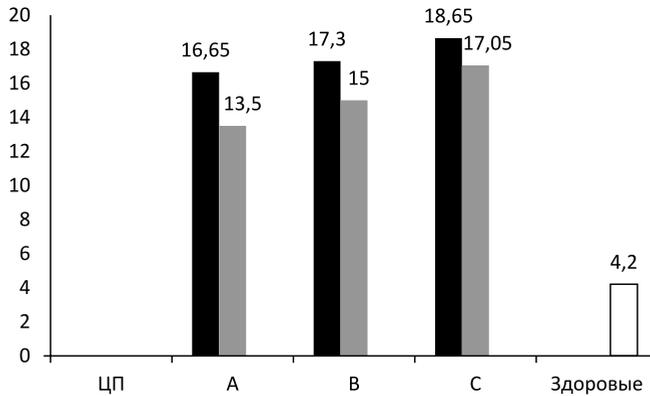


**Рис. 2. Лимфоциты периферической крови. Пациенты с циррозом печени после антиоксидантной терапии. Увеличение  $\times 600$ , фазово-контрастная микроскопия**  
**Fig. 2. Peripheral blood lymphocytes. Patients with liver cirrhosis after antioxidant therapy. Magnification  $\times 600$ , phase contrast microscopy**



Состояние уровней ИБЛ и МК у пациентов обеих групп спустя 48 часов представлено на рис. 3 и 4 соответственно.

Таким образом, терапия по клиническим протоколам диагностики и лечения не ведет к должной коррекции нарушений антиоксидантного статуса. Пациенты с ЦП

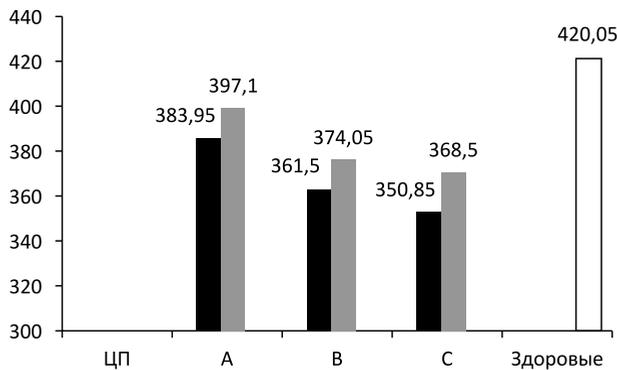


**Рис. 3. Показатели индекса блеббинга лимфоцитов спустя 48 часов**

Примечания: А, В, С – класс тяжести цирроза печени; черный цвет – без антиоксидантной терапии; серый цвет – после антиоксидантной терапии.

**Fig. 3. Indicators of the lymphocyte blebbing index after 48 hours**

Notes: A, B, C – the severity class of liver cirrhosis; black colour – without antioxidant therapy; grey colour – after antioxidant therapy.



**Рис. 4. Показатели мочевой кислоты спустя 48 часов**

Примечания: А, В, С – класс тяжести цирроза печени; черный цвет – без антиоксидантной терапии; серый цвет – после антиоксидантной терапии.

**Fig. 4. Indicators of uric acid after 48 hours**

Notes: A, B, C – the severity class of liver cirrhosis; black colour – without antioxidant therapy; grey colour – after antioxidant therapy.

характеризуются высоким процентом ИБЛ, низким содержанием МК. Эта группа характеризуется интенсивностью протекания реакций свободнорадикального, перекисного окисления, которые инициируют развитие СМДДС. Вследствие этого имеет-ся высокий риск развития ОС.

Пациенты с ЦП нуждаются в проведении антиоксидантной терапии на протяжении всего времени пребывания в стационаре с целью коррекции нарушений антиоксидантного статуса организма, что достижимо благодаря направленному действию сукцинат-аниона на ферментативные, ацетилцистеина на неферментативные звенья системы АОЗ организма.

## ■ ВЫВОДЫ

1. Развитие цирроза печени характеризуется постепенным снижением функциональных резервов системы антиоксидантной защиты организма. Отмечается активация процессов свободнорадикального, перекисного окисления, системного мембрано-дестабилизирующего дистресс-синдрома, на что указывает низкое значение индекса блеббинга лимфоцитов – 18,9 [18,1; 19,7] % ( $p_1 < 0,001$ ), а также концентрация мочевой кислоты – 340,5 [333,3; 379,0] мкмоль/л ( $p_1 < 0,001$ ).
2. Пациенты с циррозом печени, получающие терапию в соответствии с протоколами диагностики и лечения, характеризуются риском развития окислительного стресса, синдрома полиорганной недостаточности за счет истощения резервов системы антиоксидантной защиты организма. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови снижается до 350,85 [233,5; 360,7] мкмоль/л ( $p_1 < 0,001$ ), индекс блеббинга лимфоцитов до 18,65 [18,0; 20,0] % ( $p_1 < 0,001$ ), что указывает на развитие окислительного стресса, его последствий.
3. Включение в проводимую терапию комбинации антиоксидантных комплексов, содержащих в своем составе натрия меглюмина сукцинат и ацетилцистеин, у пациентов с циррозом печени является эффективным методом купирования проявлений окислительного стресса: отмечено повышение количества сывороточной мочевой кислоты до 368,5 [334,9; 382,3] мкмоль/л ( $p_1 < 0,001$ ), снижение интенсификации процессов системного окисления, на что указывает уменьшение индекса блеббинга лимфоцитов до 17,05 [16,4; 19,3] % ( $p_1 < 0,001$ ). Эти пациенты меньше подвержены риску развития окислительного стресса, его последствий.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Akopyan V. *Surgical hepatology of childhood. Guide for doctors*. Moscow. 1982; p. 310 (in Russian).
2. Balasubramanian V. Endothelial dysfunction in cirrhosis: role of inflammation and oxidative stress. *World Journal of Hepatology*. 2015;7(3):443–459.
3. Cichoż-Lach H. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(25):8082–8091.
4. Wang S.L. Relevance of plasma malondialdehyde level and severity of portal hypertension in cirrhotic patients. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(7):11007–11013.
5. Kosinets V. The use of Reamberin in the correction of the functional activity of enterocytes in experimental purulent peritonitis. *Journal experimental and clinical pharmacology*. 2010;73(2):35–38 (in Russian).
6. Lazarev V. The first experience of using Reamberin in the anesthetic care of newborns. *Children's surgery*. 2003;(6):34–38 (in Russian).
7. Shcherba A., Korotkov S., Minov A., Slobodin Yu., Savchuk M., Dzyadzko A., Rummo O. Effect of sevoflurane and acetylcysteine on ischemia-reperfusion injury of the donor's liver with brain death. *Bulletin of transplantology and artificial organs*. 2013;15(1):39–44. Available at: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2013-1-39-44> (in Russian).



8. Zyblev S., Dundarov Z., Gritsuk A., Zybleva S. The role of uric acid in the body's antioxidant defense system. *Problems of health and ecology*. 2016;(1):50–55. Available at: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2016-13-1-11> (in Russian).
9. Kondratieva T. Evaluation of the blebbing phenomenon as a method for diagnosing the severity of diabetic polyneuropathy. *Bulletin of the council of young scientists and specialists of the Chelyabinsk region*. 2018;3(22):98–102 (in Russian).
10. Moroz V., Salmina A., Fursov A., Mikhutkina S., Linev K., Shakhmaeva S. New aspects of the development of systemic inflammatory response after coronary artery bypass grafting. *General resuscitation*. 2008;4(6):5. Available at: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2008-6-5> (in Russian).
11. Evseenko D., Dundarov Z., Nadyrov E. Cell wall blebbing of lymphocytes in patients with liver cirrhosis and acute blood loss. *Surgery. Eastern Europe*. 2020;9(3):237–249. Available at: <https://doi.org/10.34883/Pl.2020.9.3.021> (in Russian).
12. Evseenko D., Dundarov Z. Clinical efficacy of antioxidant therapy in patients with liver cirrhosis and acute blood loss. *Problems of health and ecology*. 2021;18(1):70–80. Available at: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-10> (in Russian).
13. Dundarov Z., Nadyrov E., Evseenko D. A method for determining the likelihood of developing oxidative stress in patients with liver cirrhosis and severe acute blood loss by assessing the blebbing index of the lymphocyte cell wall. *Instructions for use: No. 018-0320, approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus on March 26, 2020*. Available at: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/7145> (in Russian).
14. Rebrova O. *Statistical analysis of medical data. Application of the application package STATISTICA*. Moscow, RF: MediaSphere. 2000; 312 p. (in Russian).



Насретдинова М.Т.✉, Хайитов А.А.  
Самаркандский государственный медицинский институт, Самарканд, Узбекистан

## Усовершенствованный подход при лечении кист верхнечелюстной пазухи

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** обзор литературы, подбор и анализ данных – Хайитов А.А.; концепция, дизайн исследования и научное руководство – Насретдинова М.Т.

Подана: 09.03.2022

Принята: 23.05.2022

Контакты: luna1088@mail.ru

---

### Резюме

**Цель.** Разработка предложений и рекомендаций, направленных на совершенствование хирургического лечения кист верхнечелюстного синуса.

**Материалы и методы.** В основу научно-исследовательской работы вошло обследование 139 пациентов с кистозным поражением верхнечелюстных синусов. Все пациенты были подвержены хирургическому лечению. Исследование проводилось в различных группах: основной группе, группе сравнения и контрольной группе. Пациентам основной группы предложен усовершенствованный вариант гайморотомии через нижний носовой ход.

**Результаты.** Оценка клинической эффективности основывалась на показателях состояния функционального слоя слизистой оболочки полости носа. Усовершенствованный способ хирургического лечения через нижний носовой ход обладает более высокой клинической эффективностью для санации максиллярного синуса с сохранением интактных структур остиомеатального комплекса, это позволило сократить время восстановления мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки полости носа и всасывательной функции в раннем послеоперационном периоде.

**Заключение.** Разница в качестве жизни между двумя группами составила 12 баллов, что говорит о более высоком качестве жизни пациентов основной группы после лечения по улучшенной технологии.

**Ключевые слова:** хронический верхнечелюстной синусит, кисты верхнечелюстной пазухи, качество жизни, гайморотомия

---



Nasretdinova M. ✉, Khayitov A.  
Samarkand State Medical Institute, Samarkand, Uzbekistan



# Improved Approach in the Treatment of Maxillary Sinus Cysts

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** literature review, selection and analysis of data – Khayitov A.; concept, research design and scientific guidance – Nasretdinova M.

Submitted: 09.03.2022

Accepted: 23.05.2022

Contacts: luna1088@mail.ru

## Abstract

**Purpose.** To develop proposals and recommendations aimed at improving the surgical treatment of maxillary sinus cysts.

**Materials and methods.** The research work was based on examination of 139 patients with cystic lesions of the maxillary sinuses. All patients underwent surgical treatment. The study was conducted in different groups: the main group, the comparison group and the control group. Patients of the main group were offered an improved version of maxillary sinusectomy through the lower nasal passage.

**Results.** Evaluation of clinical efficacy was based on indicators of the state of the functional layer of the nasal mucosa. An improved method of surgical treatment through the lower nasal passage has a higher clinical efficiency for the sanitation of the maxillary sinus while maintaining intact structures of the ostiomeatal complex, which made it possible to reduce the recovery time of the mucociliary transport of the nasal mucosa and absorption function in the early postoperative period.

**Conclusion.** The difference in the quality of life between the two groups was 12 points, which means a higher lifestyle of patients in the main group after treatment with improved technology.

**Keywords:** chronic maxillary sinusitis, maxillary sinus cysts, quality of life, maxillary sinusectomy

## ■ ВВЕДЕНИЕ

В современной оториноларингологии остается актуальной проблема своевременной диагностики и выбора адекватного лечения хронических кистозных верхнечелюстных синуситов [1, 3]. В практике оториноларинголога весьма часто встречается хронический кистозный верхнечелюстной синусит, занимающий одно из ведущих мест среди хронической патологии органов уха, горла и носа [2]. За последние 20 лет заболеваемость им увеличилась вдвое. В настоящее время нет единого мнения о симптоматике кист, наблюдаемых в верхнечелюстных пазухах, и этот вопрос становится все более актуальным и требует детального изучения [5, 7]. Кисты верхнечелюстных синусов (КВС) – одна из самых частых патологий средней трети головы. До сих пор нет единого мнения о современном подходе к диагностике и лечению кист.

Сегодня разработка способов повышения эффективности диагностики и лечения кист верхнечелюстной пазухи приобретает особое значение [4, 6].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка предложений и рекомендаций, направленных на совершенствование хирургического лечения кист верхнечелюстного синуса.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу научно-исследовательской работы вошло обследование 139 пациентов с кистозным поражением верхнечелюстных синусов (ВС), обратившихся в клинику ООО «Golden medical group» и клинику № 1 СамГМИ в период 2018–2020 гг. Все пациенты были подвержены хирургическому лечению. Исследование проводилось в различных группах: основной группе, группе сравнения и контрольной группе. Основная группа (n=77): у всех пациентов использован усовершенствованный тип подхода к ВС через нижний носовой ход. Группа сравнения (n=62) была разделена на 2 подгруппы: в подгруппе А (n=42) была произведена радикальная гайморотомия через переднюю стенку, в подгруппе Б (n=20) – эндоназальная гайморотомия через средний носовой ход. Контрольная группа (n=20) – здоровые люди без патологии носа и околоносовых пазух, сформирована с целью выявления нормальных значений для исследования транспортной, всасывательной функций носа и иммунологических показателей назального секрета. Среди пациентов, отобранных для исследования, было 62 женщины и 77 мужчин в возрасте от 18 до 74 лет. Для экспертизы качества жизни осмотренных пациентов нами была разработана электронная анкета «Стартовый опросник для дифференциальной диагностики заболеваний СОДДЗ» (SODDZ.exe DGU-20211236), которую пациентам предлагалось заполнить.

При оценке качества жизни одним из основных критериев явилась головная боль – 136 (98%) пациентов сообщили о наличии этой жалобы; 97 (70%) человек жаловались на выделения из носа. Слабость была выявлена у 84 (61%) пациентов, 48 (34,5%) человек сообщили о чувстве неудобства в области верхнечелюстных пазух. У 108 (78%) пациентов было выявлено затекание слизи по задней стенке носоглотки. Всем пациентам был проведен оториноларингологический осмотр, который состоял из эндоскопического осмотра носовой полости и носоглотки, фарингоскопии, отоскопии и ларингоскопии. Для исследования времени мукоцилиарного транспорта (ВМЦТ) использовали пищевой сахарин. Для измерения всасывающего потенциала мукозной оболочки полости носа использовался наиболее простой метод С.Г. Боржима, модифицированный Б.М. Сагаловичем. У пациентов с кистами верхнечелюстного синуса также изучали уровень гуморального иммунитета носовых выделений.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Односторонний кистозный верхнечелюстной синусит был представлен 119 случаями, двухсторонняя киста верхнечелюстного синуса выявлена у 20 исследуемых пациентов. Общее количество исследованных пазух – 159. Основная часть кист (91 случай) локализовалась на нижней стенке верхнечелюстного синуса или занимала весь объем пазухи (17 случаев).



Лечение проводилось с применением эндоскопической оптики 2,7 и 4 мм с углом поворота зрения 0°, 30°, 45° и 70°, видеооборудования и основного инструментария. При необходимости и с согласия пациента мы провели коррекцию структуры носа (подслизистая резекция носовой перегородки, вазотомия и др.).

При решении задач исследования необходимо было определить степень тяжести, характер и продолжительность воспалительного процесса в зависимости от анатомо-функциональных особенностей околоносовых пазух, и в частности от состояния функции естественного соустья верхнечелюстного синуса, с учетом характера иммунологического состояния организма (табл. 1).

Исследование всасывательной функции слизистой оболочки носа в дооперационном периоде показывает, что эта функция была нарушена у пациентов обеих групп.

Пациентам группы сравнения подгруппы А (n=42) была произведена радикальная гайморотомия. После выполнения оперативного лечения нами производились ежедневные осмотры и перевязки, а также запись изменений клинических симптомов послеоперационного воспалительного процесса в динамике на 3-и, 7-е, 10-е и 14-е сутки на основании балльных параметров.

В подгруппе Б (n=20) группы сравнения пациентам выполнено эндоназальное вскрытие верхнечелюстного синуса через средний носовой ход. В основе метода лежит хирургическое расширение естественного соустья или вскрытие стенок верхнечелюстных синусов.

Для оптимизации оперативного вмешательства нами был предложен усовершенствованный вариант гайморотомии через нижний носовой ход, который принципиально отличается от аналогичных. Операция эндоназальной гайморотомии через нижний носовой ход выполняется в условиях стационара и амбулаторно под местной и общей анестезией. Оптимизация достигается за счет того, что при оперативном лечении используется разработанное нами устройство «ПОРТ-ПРОВОДНИК».

Оперативную манипуляцию производили под эндотрахеальной общей анестезией и дополнительной местной или под местной инфильтрационной анестезией. После надламывания и люксации, медиализации нижней раковины делается разрез на латеральной стенке нижнего носового хода. Мягкие ткани отсекаются распатором, обнажается костная стенка. Долотом или бором вскрывают верхнечелюстную пазуху, создается соустье, и путем фиксации за ручку устройство устанавливается в него, кровотечение останавливается за счет прижатия краев раны стенками

**Таблица 1**  
**Распределение средних показателей транспортной функции по степени нарушения**  
**Table 1**  
**Distribution of average indicators of the transport function according to the degree of impairment**

Группы пациентов	Количество человек (в % и абсолютных числах)		
	Степень нарушения		
	1-я степень (16–19 мин.)	2-я степень (19–21 мин.)	3-я степень (более 21 мин.)
Подгруппа А, n=42	5 (11,9%)	28 (66,67%)	9 (21,42%)
Подгруппа Б, n=20	3 (15%)	12 (60%)	5 (25%)
Основная группа, n=77	15 (19,4%)	56 (72,8%)	6 (7,8%)
Группа контроля, n=20, 10–15 мин.			

устройства. В пазуху вводятся наконечники эндоскопа, шейвера или щипцы (0 и 30°). Киста визуализируется и удаляется. Пазуха промывается теплым физиологическим раствором, осматривается физиологическое соустье пазухи. После завершения манипуляций в пазухе устройство извлекают, в нижний носовой ход устанавливается йодоморфный или синтомициновый тампон, который извлекают через сутки.

Показатели транспортной функции слизистой оболочки полости носа через 1, 3 и 6 месяцев после гайморотомии представлены в табл. 2.

Реснитчатый эпителий слизистой оболочки полости носа находился в состоянии выраженного угнетения. К 1-му месяцу после операции мы наблюдали положительную динамику в восстановлении функций мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа у пациентов подгрупп А, Б и основной группы.

К 3-му месяцу после операции средние показатели транспортной функции слизистой оболочки полости носа в подгруппах А и Б значительно улучшились относительно дооперационных значений ( $p < 0,0001$ ). Через 6 месяцев показатели ВМЦТ пациентов подгруппы А составили в среднем 16,25 мин., а в подгруппе Б – 17 мин., тогда как в основной группе эти показатели были намного лучше и составили в среднем 13,05 мин. Это говорит о полном восстановлении транспортной функции слизистой оболочки полости носа у пациентов основной группы.

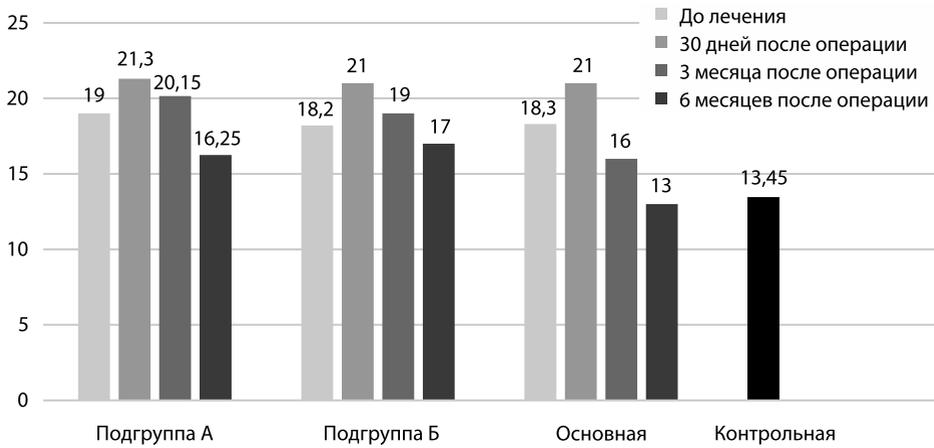
Также в эти сроки мы оценивали наличие осложнений у пациентов после гайморотомии во всех группах.

В исходе лечения с помощью назального спрея полидекса с фенилэфрином наблюдаются выраженные положительные сдвиги. При динамическом наблюдении

**Таблица 2**  
**Групповое распределение степени нарушения транспортной функции в зависимости от продолжительности хирургического вмешательства**  
**Table 2**  
**Group distribution of the degree of violation transport function depending on the duration of the surgical intervention**

Сроки проведения исследования, группы		Степени нарушения транспортной функции			
		1-я степень (16–19 мин.)	2-я степень (19–21 мин.)	3-я степень (21 мин. и более)	Норма (10–15 мин.)
Через 1 месяц после операции	Подгруппа А	–	7 (16,6%)	35 (83,3%)	–
	Подгруппа Б	–	3 (15%)	17 (85%)	–
	Основная группа	–	13 (16,8%)	64 (83,1%)	–
Через 3 месяца после операции	Подгруппа А	16 (38,1%)	26 (61,9%)	–	–
	Подгруппа Б	1 (5%)	19 (95%)	–	–
	Основная группа	12 (15,6%)	–	–	65 (84,4%)
Через 6 месяцев после операции	Подгруппа А	41 (97,7%)	1 (2,3%)	–	–
	Подгруппа Б	17 (85%)	–	–	3 (15%)
	Основная группа	–	–	–	77 (100%)

Примечания: статистически значимые различия между группами (и оцененным критерием хи-квадрат,  $p > 0,05$ ); \* не было обнаружено четкой статистической разницы между группами (критерий хи-квадрат,  $p < 0,05$ ).



**Средние величины мукоцилиарного транспорта в динамике в исследуемых группах**  
**Average values of mucociliary transport in dynamics in the studied groups**

риноскопических изменений наиболее явное снижение симптомов отечности слизистой оболочки полости носа, сужения просвета носовых ходов, уменьшение количества патологического назального секрета было у пациентов, принимавших препарат полидекса с фенилэфрином, по сравнению с группой сравнения. По результатам исследования проанализирована динамика симптомов у пациентов с КВП на фоне лечения препаратом полидекса с фенилэфрином в качестве монотерапии.

У всех пациентов основной группы после операции было проведено иммунологическое исследование назального секрета. Данные иммунологических показателей были представлены в сравнении до операции, через 1, 3 и 6 месяцев после операции.

Согласно табл. 4 это статистически значимая разница по сравнению с показателями нормальных значений. Но в основной группе пациентов после комплексного

**Таблица 3**  
**Наличие осложнений у пациентов после хирургического вмешательства**  
**Table 3**  
**Presence of complications in patients after surgery**

	Виды осложнений	Подгруппа А	Подгруппа Б	Основная группа
1	Невропатия тройничного нерва (2-я ветвь)	9	7	–
2	Рецидив кисты	5	2	–
3	Нагноение пазухи	3	2	–
4	Западение передней стенки ВЧП	5	–	–
5	Чувство тяжести в проекции ВЧП	5	–	–
6	Образование спаек в соустье и носовом ходе	13	5	1

Таблица 4

Показатели Ig A, Ig E в назальном секрете у пациентов основной группы во временном сравнении

Table 4

Indicators of Ig A, Ig E in nasal secretion in patients of the main group in time comparison

Показатели	Группа контроля	До операции	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
Ig A	34±5*	19,4±2,6*	29,7±2,5*	35,2±2,7*	35,2±3,5**
Ig E	0,07±0,02	0,3±0,05	0,23±0,05	0,07±0,05	0,07±0,05

Примечание: выявлены статистически значимые различия между группами (\* p&lt;0,05, \*\* p&lt;0,01).

применения препарата полидекса с фенилэфрином в течение 10 дней, затем препарата момат А в течение 6 месяцев после операции получили изменения, близкие к норме.

Согласно опроснику здоровья ринологического пациента EQ-5D по окончании исследования разница в качестве жизни между группами составила не менее 12 баллов, что свидетельствует об очевидной эффективности лечения пациентов основной группы (87±2 балла в группе сравнения (p<0,05) и 95±2 балла в основной группе (p<0,05)).

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сопоставление результатов нашего исследования по применению операции через переднюю стенку и эндоскопической эндоназальной операции на ВЧП указывает на преимущество последней главным образом в раннем послеоперационном периоде. При использовании эндоскопического эндоназального метода через нижний носовой ход значительно повышается качество лечения КВП, меняется характер и количество нежелательных результатов хирургического вмешательства. Также при применении усовершенствованного метода через нижний носовой ход требуется меньшее техническое оснащение.

Усовершенствованный способ хирургического лечения через нижний носовой ход обладает более высокой клинической эффективностью для санации максиллярного синуса с сохранением интактных структур остиомеатального комплекса, это позволило сократить время восстановления мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки полости носа и всасывательной функции в раннем послеоперационном периоде. Разница в качестве жизни между двумя группами составила 12 баллов, что говорит о более высоком качестве жизни пациентов основной группы после лечения по улучшенной технологии.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Krukov A.I., Tsarapkin G.Yu., Tovmasian A.S., Arzamazov S.G., Gorovaia E.V., Fedotkina K.M. Analysis of surgical accesses during removal of maxillary sinus cysts. *Russian Rhinology*. 2016;24(3):3–5. (in Russian)
2. Khayitov A.A., Nasretidinova M.T. Important of etiopathogenesis, clinics, diagnostics and treatment of cystic sinusitis. *Journal problems of biology and medicine* 2020. 2020;2(118):213–215. (in Russian)
3. Nasretidinova M.T., Khayitov A.A. About specific endonasal extraction of cysts of the maxillary sinus. *Journal Bulletin of the Doctor*. 2021;1(98):93–96. (in Uzbek)
4. Nasretidinova M.T., Khayitov A.A. Comparative characteristics of surgical treatment of cysts of the maxillary sinus. *Journal problems of biology and medicine* 2021. 2021;3(128):118–121. (in Uzbek)
5. Nasretidinova M., Xayitov A., Normuradov N. The State of Microbiocinosis in Patients with Cystic Lesions of the Maxillary Sinuses. *Otorhinolaryngology Eastern Europe*. 2021;11(2):169–174. (in Russian)
6. Semenov F.V., Gorbonosov I.V., Vartanian M.S. Symptoms and signs of maxillary cysts. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2012;77(1):8–10. (in Russian)
7. Khayitov A.A., Nasretidinova M.T. Our tactics for surgical treatment of cystosis sinusitis. *Journal Bulletin of the Doctor*. 2020;2(94):70–75. (in Russian)



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.2.004>  
УДК 616-006.86



Пикунов М.Ю.<sup>1</sup>, Савельева Т.В.<sup>1</sup>✉, Белая Ж.Е.<sup>1</sup>, Бурякина С.А.<sup>2</sup>, Дегтярев М.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского, Москва, Россия

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

## Хирургическое лечение пациента с АКТГ-эктопическим синдромом, вызванным нейроэндокринной опухолью легкого, диагностированной через 5 лет после двусторонней адреналэктомии: клинический случай

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Пикунов М.Ю. – проведение оперативного лечения, редактирование статьи; Савельева Т.В. – анализ литературы, описание случая; Белая Ж.Е. – обследование пациента, установка диагноза, выбор тактики лечения; Бурякина С.А. – графическое оформление, предоставление КТ-изображений, интерпретация результатов лучевых методов диагностики; Дегтярев М.В. – графическое оформление, предоставление результатов сцинтиграфии, интерпретация результатов лучевых методов диагностики.

**Финансирование:** подготовка и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

**Информированное согласие:** пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию своих медицинских данных в журнале «Хирургия. Восточная Европа», копия которого находится в редакции.

**Благодарности:** выражается огромная благодарность сотрудникам патологоанатомического отделения НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского за сотрудничество и предоставленный материал.

Подана: 28.02.2022

Принята: 23.05.2022

Контакты: [savelyevatyana@mail.ru](mailto:savelyevatyana@mail.ru)

### Резюме

АКТГ-эктопический синдром – редкий паранеопластический синдром с заболеваемостью 1,4 нового случая на десять миллионов в год. АКТГ-секретирующие нейроэндокринные неоплазии обычно расположены в легких, тимусе, эндокринных железах или других органах. Информация по их клиническому проявлению и диагностике скудна, во многом из-за редкости данного явления. В нашей статье представлено клиническое наблюдение пациента с АКТГ-эктопическим синдромом, обусловленным нейроэндокринной опухолью S3 верхней доли правого легкого. Уникальным в данном случае является то, что новообразование было обнаружено лишь через пять лет после манифестации заболевания. До этого локализацию опухоли, секретирующей АКТГ, обнаружить не удалось, несмотря на тщательное обследование по органам и системам. Как вариант лечения тогда была выполнена двусторонняя адреналэктомия. В нашей работе мы разбираем методы диагностики и сроки выполнения контрольных исследований, а также обсуждаем варианты оптимального хирургического лечения.

**Ключевые слова:** АКТГ-эктопический синдром, нейроэндокринная опухоль, карциноид, бронхолегочная локализация, опухоль легкого

Pikunov M.<sup>1</sup>, Savelyeva T.<sup>1</sup>✉, Belaya Zh.<sup>1</sup>, Buryakin S.<sup>2</sup>, Degtyarev M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

## Surgical Treatment for the Patient with Ectopic ACTH Syndrome Caused by Neuroendocrine Lung Tumor that Became Apparent 5 Years after Bilateral Adrenalectomy: Case Report

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Pikunov M. – surgery treatment, editing; Savelyeva T. – literature analysis, case description; Belaya Zh. – examination of the patient, diagnosis, treatment tactics; Buryakina S. – graphic design, presentation of CT-images, interpretation of radiation diagnostic methods; Degtyarev M. – graphic design, presentation of scintigraphy results, interpretation of radiation diagnostic methods.

**Funding:** the authors received no financial support for the research, authorship, and publication.

**Informed consent:** the patient voluntarily signed an informed consent for the publication of his medical data in the journal "Surgery. Eastern Europe", a copy is in the editorial.

**Acknowledgements:** we thank the staff of the pathoanatomical department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery for cooperation and provided material.

Submitted: 28.02.2022

Accepted: 23.05.2022

Contacts: savelyevatatyana@mail.ru

### Abstract

---

ACTH-syndrome is extremely rare paraneoplastic syndrome with an incidence of 1.4 new cases per 10 million per year. ACTH-secreting neuroendocrine neoplasms are usually located in the lungs, thymus, endocrine pancreas and other organs. Information about their clinical presentation and diagnostic algorithm are scarce, mainly due to the relative rarity of the condition. In our case we present the patient with ectopic ACTH-syndrome caused by NEO in the S3 right higher lobe. Unique feature about our case is that the tumor was detected 5 years after manifestation of disease. Despite of thorough examination no ectopic source of ACTH-secretion was detected before and bilateral adrenalectomy was performed. In our study we discuss diagnostic methods, frequency of follow up examination and optimal surgical management.

**Keywords:** ectopic ACTH syndrome (EAS), neuroendocrine tumor, carcinoid, bronchopulmonary localization, tumor of lung

---

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Эндогенный гиперкортицизм (ЭГ) – редкое эндокринное заболевание, характеризующееся длительным повышением уровня кортизола вследствие: а) первичной патологии надпочечников (10–20%); б) повышенной секреции аденокортикотропного гормона (АКТГ) опухолью гипофиза (80% случаев) или в) АКТГ-секретирующей нейроэндокринной опухолью (НЭО) (5–10% случаев) любой внегипофизарной локализации (медуллярный рак щитовидной железы, карциноид легких, бронхов,



тимуса, рак клеток островков Лангерганса, аппендикса, опухоли желудочно-кишечного тракта и т. д.) [1–3].

Нейроэндокринные опухоли, продуцирующие АКТГ, приводят к возникновению АКТГ-эктопического синдрома. Избыток продукции АКТГ, в свою очередь, приводит к формированию синдрома Кушинга. Впервые взаимосвязь между опухолевым процессом и развитием синдрома Кушинга была описана в 1928 г. на примере пациента с овсяноклеточной карциномой легких [4], однако только в 1960-е гг. была выявлена зависимость между АКТГ-зависимым синдромом Кушинга и паранеопластическим процессом негипофизарной локализации [5]. В настоящее время уже доказан тот факт, что эктопическая секреция АКТГ, приводящая к возникновению эндогенного синдрома Кушинга, ассоциирована с наличием нейроэндокринных опухолей.

При подозрении на наличие у пациента синдрома Кушинга диагностическая концепция состоит из трех этапов: подтверждение гиперкортицизма, дифференциальная диагностика между АКТГ-зависимым и АКТГ-независимым синдромом Кушинга, а также определение локализации источника продукции АКТГ (гипофиз или эктопическая секреция).

В настоящее время разработан диагностический алгоритм с использованием современных лабораторных исследований крови и мочи, а также лучевых методов обследования пациента [6, 7], позволяющий с точностью 94–96% установить причину ЭГ.

Главной сложностью диагностики АКТГ-эктопического синдрома является огромная вариабельность расположения гормонопродуцирующего очага.

И хотя хорошо известно, что часто АКТГ-продуцирующий очаг располагается в легких, эта патология остается малоизученной в связи со своей невысокой частотой встречаемости. Распространенность карциноидов легкого составляет всего 0,7–4,8 на 100 000 населения (2% от всех первичных опухолей легкого), а гормонально-активных карциноидов – всего 5–7% от всех выявленных НЭО легкого [8].

Единственным радикальным способом лечения является хирургический – удаление АКТГ-продуцирующей опухоли.

При естественном течении эндогенного гиперкортицизма пятилетняя выживаемость составляет 50% [9], но она значительно увеличивается даже при паллиативном лечении (двухсторонней адреналэктомии) до 86%. При своевременной диагностике и лечении в высокоспециализированном центре ремиссии удается добиться в 80% случаев, и смертность у пациентов в стадии ремиссии не отличается от популяционной [10].

В отдельных случаях (25%) после проведенного обследования по органам и системам не удается выявить источник гиперпродукции АКТГ, а состояние пациента прогрессивно ухудшается вследствие гиперкортицизма. Вариант лечения – двухсторонняя адреналэктомия с пожизненной заместительной терапией [11, 12].

В настоящей работе представлено клиническое наблюдение пациента с АКТГ-эктопическим синдромом, у которого гормонопродуцирующий очаг был выявлен в легком лишь спустя пять лет после постановки диагноза и проведенного лечения в объеме билатеральной адреналэктомии.

## ■ ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Пациент Ф. 28 лет. Жалоб не предъявляет (рис. 1).

Из анамнеза известно, что 5 лет назад пациент отметил повышение АД до 150/90 мм рт. ст., избыточный набор веса, появление ярких широких стрий на животе и мышечную слабость. При обследовании в ЭНЦ выявлен эндогенный гиперкортицизм.

При МРТ головного мозга данных за наличие аденомы гипофиза не получено. В ходе дальнейшего диагностического поиска по результатам большой дексаметазоновой пробы установлен эктопический характер продукции АКТГ. Проведены КТ органов брюшной полости и органов грудной клетки, однако опухоль, которая могла бы продуцировать АКТГ, обнаружить не удалось.

В мае 2016 г. на фоне выраженного гиперкортицизма была выполнена двусторонняя адреналэктомия. Послеоперационный период протекал гладко. Назначена заместительная гормональная терапия. Пациент в удовлетворительном состоянии выписан.

При динамическом наблюдении эндокринолога отмечался регресс клинических и лабораторных признаков гиперкортицизма. Внешний вид пациента представлен на рис. 1. Лабораторные показатели представлены в табл. 1.

При ежегодном выполнении МСКТ органов грудной и брюшной полости патологических изменений выявлено не было. Последние 1,5 года по семейным обстоятельствам КТ грудной клетки не выполнял.



**Рис. 1. Внешний вид пациента (2021 г.)**  
**Fig. 1. Patient's appearance (2021)**



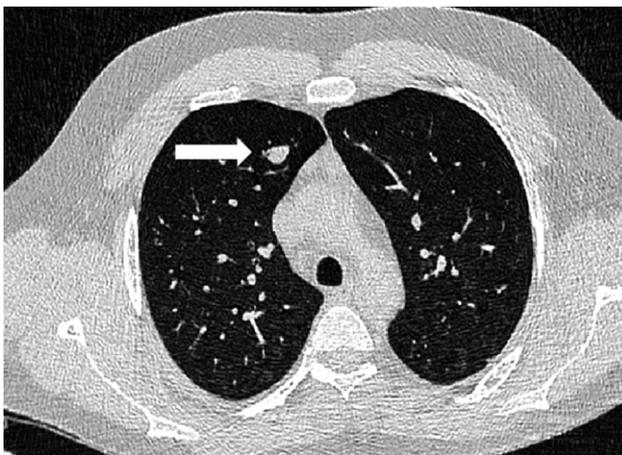
**Таблица 1**  
**Динамика лабораторных показателей**  
**Table 1**  
**Dynamics of laboratory findings**

Показатель	Референсные значения	Лабораторные показатели в 2016 г.	Лабораторные показатели в 2021 г.	Лабораторные показатели в 2022 г.
Кортизол крови (нмоль/л)	166–507	903	711	–
Кортизол мочи (мкг/сут)	58–403	576	503	–
АКТГ (пг/мл)				
Утро	7,2–63,3	91,3	89,26	37,0
Вечер	2–25,5	119,4	115,2	–
К+ (ммоль/л)	3,4–5,3	4,1	3,9	4,0
Na+ (ммоль/л)	130–156	139	143	145

В январе 2021 г. на КТ ОГК выявлено очаговое новообразование в S3 правого легкого размерами 13×9,5×12,5 мм. Медиастинальной лимфоаденопатии нет (рис. 2). По данным сцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-тектротидом – новообразование легкого активно накапливает радиофармпрепарат. Другие очаги не найдены (рис. 3). При ФГДС и колоноскопии опухолевых новообразований не выявлено. При дальнейшем обследовании обнаружено нарушение ритма выработки АКТГ (утро – 89,26 пг/мл, вечер – 115,2 пг/мл).

На основании обследования и данных анамнеза пациенту установлен диагноз: нейроэндокринная опухоль верхней доли правого легкого с T1bN0M0, АКТГ-эктопический синдром, двусторонняя адреналэктомия от 2016 г.

В декабре 2021 г. выполнена сегментэктомия S3 верхней доли правого легкого и зональная лимфодиссекция. По данным планового морфологического исследования – картина атипичного карциноида легкого размерами 1,2×1,1×1 см. Количество



**Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки. Стрелкой указан карциноид**  
**Fig. 2. Chest CT. The arrow points at carcinoid**



**Рис. 3. Карциноид на сцинтиграфии (указан стрелкой)**  
**Fig. 3. Carcinoid on scintigraphy. The arrow points at carcinoid**

митозов 4 на 2 мм<sup>2</sup>. ИП Ki67 – 3,9%; pT1bN0(0/1) cM0. В удаленных лимфатических узлах (2, 4, 7-й группы) метастазов нет.

При иммуногистохимическом исследовании выявлена умеренно выраженная цитоплазматическая экспрессия хромогранина А и синаптофизина.

Гладкое послеоперационное течение. На 6-е сутки после операции выписан из стационара в удовлетворительном состоянии. АКТГ через месяц после операции составил 37,0 пг/мл.

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациент обследовался по месту жительства по поводу повышения АД и изменения внешности как при болезни Иценко – Кушинга. При обследовании в ЭНЦ выявлен эндогенный гиперкортицизм вследствие повышения АКТГ. Был проведен ряд исследований, которые позволили осуществить дифференциальную диагностику между гипофизарным и эктопическим происхождением заболевания.

В типичных случаях после установки диагноза «эктопический АКТГ-синдром» следует хирургическое лечение в объеме удаления гормонопродуцирующего образования. В стандарты топической диагностики входит выполнение МРТ головного мозга, МСКТ брюшной полости и грудной клетки с контрастным усилением, ФГДС, колоноскопии. Эктопический источник АКТГ расположен в легком более чем в 45% опухолей различной локализации. Тимус (11%) и поджелудочная железа (8%) являются следующими наиболее распространенными органами, где могут возникнуть нейроэндокринные опухоли с АКТГ-эктопическим синдромом [11].

Однако в редких случаях (таких, как представленный нами) очаг эктопической секреции выявить не удастся. Решением в такой ситуации становится вынужденная двусторонняя адреналэктомия с последующим пожизненным приемом заместительной терапии. Несмотря на то, что данная операция является паллиативной, она становится методом выбора в случаях отсутствия возможности выявления гормонопродуцирующего образования. Пациенты, перенесшие данную операцию, должны пожизненно находиться на учете у эндокринолога и проходить ежегодные обследования в объеме МСКТ органов брюшной полости и органов грудной клетки.

Нейроэндокринные опухоли, развиваясь, способны изменять свои биологические и функциональные характеристики, эволюционировать от относительно



**Таблица 2**  
**Клинико-морфологические характеристики карциноидов**  
**Table 2**  
**Clinical and morphological characteristics of carcinoids**

Тип карциноида	Морфологическая характеристика	Частота выявления метастазов в лимфоузлах средостения, %	Выживаемость после хирургического лечения	
			5 лет, %	10 лет, %
Типичный	Минимальная атипия клеток, редкие митозы (менее 1–2 в поле зрения)	10–15	90–100	40–76
Атипичный	Выраженная атипия клеток, частые митозы, очаги некроза, инфильтративный рост	30–50	85–100	18–60

доброкачественных высокодифференцированных образований до агрессивных нейроэндокринных карцином [12]. Поэтому даже в случаях проведенной двусторонней адреналэктомии остается важным поиск и своевременное удаление НЭО. В данном клиническом наблюдении пациент 1,5 года не выполнял КТ грудной клетки. За это время НЭО легкого достигла размеров 13×9,5×12,5 мм. В настоящее время имеется возможность по МСКТ с болюсным контрастным усилением топически идентифицировать НЭО 4–5 мм. Раннее хирургическое лечение улучшает прогноз заболевания.

АКТГ-продуцирующие опухоли легких принято классифицировать по степени злокачественности:

- I степень – высокодифференцированная НЭО (G1);
- II степень – умеренно дифференцированная НЭО (G2);
- III степень – низкодифференцированная НЭО (G3).

Высокодифференцированные новообразования принято называть типичными карциноидами (ТК), а умеренно дифференцированные – атипичными карциноидами (АК) [13]. Их клинико-морфологическое сравнение представлено в табл. 2.

Соотношение ТК и АК по распространенности составляет в среднем 10:1 [14].

К низкодифференцированным НЭО относятся мелкоклеточный рак и крупноклеточный нейроэндокринный рак.

В настоящее время остается дискуссионным выбор хирургической тактики при карциноидах легкого. Часть авторов обсуждает необходимость проведения лобэктомии при любом типе карциноида. Однако появляется все больше исследований, показывающих, что сегментэктомия не ухудшает прогноз и отдаленные результаты по сравнению с лобэктомией [15, 16]. По словам Cattoni et al. в журнале *Annals of Thoracic Surgery*, она возможна в случаях периферического расположения образований с T1–3 N0 M0, при условии, что достигается резекция R0 [17]. Популяционное исследование Song Xu et al. приходит к выводу, что сублобарная резекция целесообразна в ранних стадиях, при размере карциноида менее 3 см.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные методы клинической, лабораторной и инструментальной диагностики позволяют установить диагноз «АКТГ-эктопический синдром» с точностью

88–96%. Локализация очага продукции АКТГ в организме пациента – сложная диагностическая задача в связи с вариабельностью органной локализации и малыми размерами опухоли. В отдельных случаях обнаружить источник гиперпродукции АКТГ не удается. Длительное время проводить симптоматическую терапию затруднительно в связи с особенностями течения заболевания, поэтому операцией выбора в таких случаях является двусторонняя адреналэктомия.

Рекомендуется пожизненное наблюдение эндокринолога с выполнением не реже чем 1 раз в 6 мес. МСКТ органов грудной и брюшной полостей. При обнаружении НЭО показано безотлагательное хирургическое вмешательство, направленное на его удаление. Подобная оперативная работа возможна только благодаря слаженным действиям, настороженности и опыту врачей различных специальностей. Необходимо информировать об этом заболевании терапевтов, эндокринологов, ведущих поликлинический прием среди населения, так как раннее выявление и оперативное лечение гормонально-активной НЭО позволяет излечить этих пациентов.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Melnichenko G., Dedov I., Belaya Z. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2015. doi: 10.14341/probl201561255-77. (in Russian)
2. Nieman L.K., Biller B.M.K., Findling J.W. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1526–1540. doi: 10.1210/jc.2008-0125.
3. Feelders R., Sharma S., Nieman L. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *CLEP*. 2015;281. doi: 10.2147/CLEP.S44336.
4. Brown W.H. A case of pluriglandular syndrome. "Diabetes of bearded women". *Lancet*. 1928;2:1022–3.
5. Liddle G.W., Nicholson W.E., Island D.P., Orth D.N., Abe K., Lowder S.C. Clinical and laboratory studies of ectopic humoral syndromes. *Recent Prog. Horm. Res.* 1969;25:283–314. doi: 10.1016/b978-0-12-571125-8.50009-0
6. Pikunov M., Dobrova E., Kuznetsov N. ACTH-producing neuroendocrine lung tumors. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2014;3(2):54–58. Available at: <https://doi.org/10.14341/serg2015231-34> (in Russian)
7. Pikunov M., Kuznetsov N., Latkina N. Bronchopulmonary ACTH-producing tumors. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2014;5:21–27. (in Russian)
8. Marova E., Kokshagina N., Rozhinskaia L. ACTH-producing neuroendocrine chest wall tumors. *Problems of Endocrinology*. 2010;56(5):8–14. doi: 10.14341/probl20105658-14. (in Russian)
9. Plotz D., Knowlton A.I., Ragan C. The natural history of Cushing's disease. *Am J. Med.* 1952;13:597–614. doi: 10.1016/0002-9343(52)90027-2.
10. Clyton R.N. Mortality in Cushing's disease. *Neuroendocrinology*. 2010;92 (suppl. 1):71–76. doi: 10.1159/000315813
11. Isidori A., Lenzi A. Ectopic ACTH syndrome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2007;51(8):1217–1225. doi: 10.1590/s0004-27302007000800007
12. Golounina O., Belaya Z., Rozhinskaya L. Clinical and laboratory characteristics and results of treatment of patients with ACTH-producing neuroendocrine tumors of various localization. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(10):1171–1178. doi: 10.26442/00403660.2021.10.201102
13. Espinosa-de-los-Monteros A., Ramirez-Renteria C., Mercado M. Clinical Heterogeneity of Ectopic ACTH Syndrome: A Long-Term Follow-Up Study. *Endocrine Practice*. 2020;26(12):1435–1441. doi: 10.4158/EP-2020-0368.
14. Klimstra D., Modlin I., Coppola D. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 2010;39(6):707–712. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ec124e.
15. Gregory A.K., Besser G.M., Grossman A.B. The Diagnosis and Medical Management of Advanced Neuroendocrine Tumors. *Endocrin Rev*. 2004;25:3:458–511. doi: 10.1210/er.2003-0014.
16. Xu S., Li X., Ren F. Sublobar Resection Versus Lobectomy for Early-Stage Pulmonary Carcinoid Tumors ≤3 cm in Size: A SEER Population-Based Study. *Ann Surg*. 2020;108(3):859–865. doi: 10.1097/SLA.0000000000004593.
17. Pikunov M., Pechetov A., Esakov Y., Lednev A. Surgical treatment for the patient with the neuroendocrine lung tumor associated with ectopic ACTH-secretion syndrome: case report. *Endocrine Surgery*. 2018;12(2):96–101. doi: 10.14341/serg9766.
18. Cattoni M., Vallières E., Brown L. Sublobar Resection in the Treatment of Peripheral Typical Carcinoid Tumors of the Lung. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2019;108(3):859–865. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.04.005.



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.2.005>  
UDC 616.381-089.85



Ismayilova Z.✉, Aghayev E., Israfilova S.  
Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

## Preoperative Risk Factors for Anastomotic Leaks in Colorectal Surgery

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Ismayilova Z. – analyzing the material, writing the article; Aghayev E. – concept and editing; Israfilova S. – collecting of scientific literature.

The article is published in the author's edition.

Submitted: 15.04.2022

Accepted: 23.05.2022

Contacts: doktorrfat@yandex.ru

### Abstract

Anastomotic leak remains a severe complication after colorectal surgery with considerable morbidity, higher rate of reoperations, and higher mortality. There is generally accepted idea that arterial ischemia or tension in the anastomotic line will lead to healing complications. But it's noteworthy that even well perfused, under no tension anastomoses may develop leakage, hence it continues to be a challenging issue in colorectal surgery. Over the past several decades of investigation are determined a lot of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for anastomotic leak, as well as, some conclusive recommendations are justified, whereas others are still open to discuss. The primary goal of present review was to analyze the literature on the problem of anastomotic leakage, determine preoperative risk factors for this complication. Data concerning patients' general condition, main disease and comorbidities, as well as preoperative preparation of gastrointestinal tract were evaluated. The most frequent preoperative risk factors for leakage revealed are male sex, smoking and alcohol intake, preoperative anemia and hypoproteinemia, body mass index, high age, preoperative chemical therapy and radiotherapy, omitting mechanical bowel preparation and oral antibiotic therapy.

**Keywords:** colorectal anastomoses, high risk anastomoses, anastomotic leakage, risk factors for anastomotic leakage

---

Исмаилова З.Е.✉, Агаев Э.К., Исрафилова С.Б.  
Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

## Предоперационные факторы риска несостоятельности анастомозов в колоректальной хирургии

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Исмаилова З.Е. – анализ материала, написание статьи; Агаев Э.К. – концепция и редактирование; Исрафилова С.Б. – сбор научной литературы.  
Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 15.04.2022

Принята: 23.05.2022

Контакты: doktorrufat@yandex.ru

### Резюме

---

Основной целью настоящего обзора является систематический анализ мировой литературы по проблеме несостоятельности анастомоза, определение предоперационных факторов риска этого осложнения и изучение связи этих факторов с несостоятельностью анастомоза после открытой или лапароскопической колоректальной хирургии. В статье представлена клиническая классификация степени тяжести (степень А, В и С) несостоятельности анастомоза. Оценивались данные об общем состоянии пациентов, основном и сопутствующих заболеваниях, а также о предоперационной подготовке желудочно-кишечного тракта. Были подробно изучены предоперационные факторы риска несостоятельности, основными из которых являются мужской пол, курение и частое употребление алкоголя, предоперационная анемия, гипопротеинемия и гипоальбуминемия, высокий индекс массы тела, пожилой и старческий возраст, предоперационная химиотерапия и лучевая терапия, длительное лечение кортикостероидами, отсутствие механической подготовки кишечника и пероральной антибиотикотерапии.

**Ключевые слова:** колоректальные анастомозы, анастомозы высокого риска, несостоятельность колоректальных анастомозов, факторы риска несостоятельности анастомозов

---

Complications in colorectal surgery encompass a wide range of clinical manifestations. Advanced technology has allowed many of the most severe complications of intestinal surgery, to be detected early and often to be treated without surgical intervention. Anastomotic leakage (AL) is one of the most feared complications following any type of intestinal anastomosis due to increased risk of morbidity, mortality, overall impact on functional outcome and expenditure on hospital resources [1–3].

AL is in the general accepted guidelines defined as a "defect of the intestinal wall at the anastomotic site leading to a communication between the intra- and extraluminal compartments" and graded according to Grade A, Grade B and C depending on severity of AL [2, 4]. Despite these general guidelines published, surgeons still have different opinions regarding definitions of AL and what actions are needed in order to prevent AL [4].



Many different definitions and approaches to the problem can be found in the medical literature, but the mechanism behind this complication still is not fully understood.

Colorectal anastomotic leak rates have been found to vary depending on the urgency of surgical procedures, anatomic location of the anastomoses, and different other factors. Clinical studies determining causes of anastomotic insufficiency are based on retrospective analyses of associated risk factors. In some studies, the risk factors are classified as modifiable (adjustable), non-modifiable (non-adjustable) and intraoperative. Modifiable risk factors (smoking, alcohol intake, anemia, hypoproteinemia, the use of corticosteroids and immunosuppressive medicines in preoperative period etc.) can be corrected prior to surgery to improve clinical outcomes. Non-modifiable risk factors (age, gender, some chronic co-morbidities) cannot be liquidated, but awareness of these problems may affect intraoperative decision making. Lastly, intraoperative factors such as excessive blood loss, decreased perfusion of and high tension on the anastomosis, fecal contamination of operating field can also increase the risk of anastomotic complications [4, 5].

According to most authors risk factors are categorized into preoperative; intraoperative; and postoperative factors [6–8].

Herein, we conducted a systematic review of recent years' literature analyzing the preoperative risk factors for colorectal AL, regardless of the type of pathology.

### **Preoperative risk factors**

A recent systematic analyses identified several preoperative risk factors including male sex, age, smoking, obesity, alcohol intake, preoperative anemia and hypoproteinemia (hypoalbuminemia), steroid and non-steroidal anti-inflammatory drug use, radiotherapy, advanced tumor stage that makes surgery technically difficult, mechanical bowel preparation, and preventive oral antibiotic therapy [2]. Some of adjustable preoperative risk factors can be corrected before surgical procedure. Consequently, detection and management of these factors in preoperative period will lead to decreased postoperative complications, mortality and length of stay.

**Male gender.** According to most authors' studies male gender is one of the preoperative risk factors due to a narrow and deeper pelvis, which makes dissection of tissues and creating colorectal anastomosis more hard, and they tend to have more complications in comparison to female patients [4, 8].

There is information that hormonal functions (plasma level of androgen) may impair anastomotic healing as well. Some study results showed marked gender-specific differences in the intestinal microcirculation and perfusion pressure. According to the study conducted Zhang et al. (2017) male gender was an independent risk factor of AL (OR 2.898, 95% CI 1.265–6.637,  $p=0.012$ ) [9].

**Smoking and alcohol intake.** In some literature sources have been emphasized that smoking and alcohol intake exceeding 35 drinks per week are associated with AL, regardless of patient age. In one study has been shown that anastomotic leak rate in smokers was 17% versus 5% in non-smokers [10]. Smokers had over 4 fold more chance of leak. The impact of smoking might be secondary to ischemia caused by smoking-related microcirculatory problems in the intestinal wall. Specialists recommend for patients to quit smoking four to eight weeks before surgery and throughout the postoperative period [11].

**Age.** In several studies patients' age was evaluated as risk factor [12–14]. The negative impact of age on anastomotic healing was indicated by Menegozzo et al. (2019). Their study involved a retrospective analysis of patients who underwent emergency surgery for complicated colorectal cancer. The median age of patients was 72 years. 65.7% of patients had some form of postoperative complication, AL rate was 11.7%. The study confirmed that elderly patients with complicated colorectal cancer undergoing emergency surgical procedures have high morbidity including AL rates. Consequently, advanced age is associated with worse outcomes [13].

Researches carried out by Vacante et al. (2019) demonstrated that colorectal cancer surgery for elderly patients still represent a challenge for the surgeon due to frequent comorbidities such as cardiovascular and pulmonary diseases, which increase operative risk as well as the risk of AL. There is also evidence that patients with comorbidities receive various treatment, compromising anastomotic healing. Laparoscopic surgery for colorectal cancer in elderly patients shows some advantages compared to open surgery such as less postoperative pain, rapid return to prior activities and a decrease in costs [15].

**Body mass index (BMI).** Several studies have shown obesity (BMI >25–35 kg/m<sup>2</sup>) to increase the risk of AL [4, 14, 16].

According researches performed by McDermott et al. (2015) waist circumference to hip ratio and visceral fat area measured in laparoscopic assisted surgery are more sensitive parameters than BMI [6].

A systematic search of electronic databases (PubMed, Embase, Cochrane CENTRAL, Scopus Database, and Wanfang Database) was conducted by Hui Qu et al. (2015) to quantify the risk factors predictive for AL in patients who underwent laparoscopic anterior resection (LAR). Several patient related factors including BMI >25 kg/m<sup>2</sup> were found to be significantly associated with the development of AL [17].

However, there are conflicting opinions about the impact of obesity on AL rate. Suwa et al. (2020), Kazama et al. (2020) compared outcomes for robotic and laparoscopy-assisted colectomy between obese and non-obese patients. In terms of postoperative complications, they observed no differences between two groups. Therefore, they note that robotic and laparoscopic surgery for obese patients with colon cancer provide equivalent safety and advantages in terms of early outcomes and should be offered as alternative procedures [18, 19].

**Preoperative nutritional status.** Preoperative anemia and hypoproteinemia are common findings in colorectal diseases, particularly in colon cancer. Many authors reported that malnutrition represents one of the risk factors for AL [2, 20, 21].

Anemia and hypoproteinemia (hemoglobin  $\leq$ 100 g/L or albumin  $\leq$ 32 g/L) impair anastomotic healing by decreasing collagen synthesis and synthesis of sulfated mucopolysaccharides or fibroblast proliferation [20]. Meyer et al. (2019) identified several adjustable risk factors including anemia, albumin <3.5 g/dL, hypotension [2].

It is known that in the process of healing are identified 3 phases: inflammation, proliferation and remodeling. High risk to the anastomosis is thought to occur during first phase when proteolytic activity is greatest. After forty-eight hours, colonic anastomoses lose 70% of their initial strength. Anastomotic strength gradually increases as fibroblasts and smooth muscle cells synthesize new collagen, hence protein deficiency and anemia in this period may contribute to the development of anastomotic leak [20].



In 2016, Frasson et al. performed prospective, observational study including 1102 patients that underwent right hemicolectomy to determine risk factors for postoperative morbidity and mortality. According to their investigations preoperative serum protein was the only independent risk factor for anastomotic failure ( $p < 0.0001$ , OR 0.6 per g/dL) [22].

Shimura et al. (2018) analyzed the treatment results in total 200 colorectal cancer (CRC) patients undergoing laparoscopic surgery. AL was observed in 5.6% cases. Postoperative serum albumin levels in AL group were significantly lower than in non-anastomotic leakage group. Therefore, they concluded that lower early postoperative serum albumin levels are a valuable indicator of AL in CRC patients [95% confidence interval (CI)] = 7.53 (1.60–55.80),  $p = 0.0095$  undergoing curative surgery, and correction of hypoalbuminemia allows to reduce AL rate [23].

**Effect of drug therapy on anastomotic healing.** Multivariable analyses conducted by Nicolian et al. (2017), Uysal (2017), Zarnescu et al. (2021) have demonstrated some medication use may affect the development of AL. According to their study results the use of corticosteroids and some immunosuppressive medicines may delay and impair anastomotic healing [14, 24, 25].

In multivariable analyses performed by Nicolian et al. were identified several risk factors of AL of colorectal anastomoses and one of them was preoperative immunosuppressive medication use (2017). According to their studies the use of immunosuppressive drugs increases the risk of anastomotic leak 2.62 times [14]. This finding is supported by other studies showing that use of immunosuppressive drugs increases the risk of anastomotic leakage in colorectal surgery. Uysal et al. (2017) studied the effects of preoperative treatment with immunosuppressant cyclosporine A and tacrolimus on colon anastomosis recovery. Their study showed that tacrolimus and cyclosporine A might have a negative effect on colon anastomosis recovery. Average anastomosis bursting pressure was  $115.6 \pm 5.3$  mmHg in the control group,  $66.2 \pm 3$  mmHg in tacrolimus group, and  $91.1 \pm 4$  mmHg in cyclosporine A group. There were statistically significant differences among bursting pressures of groups ( $P < 0.001$ ). The value was significantly lower in tacrolimus group compared to control group ( $P < 0.001$ ) [24].

A systematic search of literature of recent years was conducted Eriksen et al. (2014). The authors in their analysis concluded that prolonged use of corticosteroids in preoperative period is a risk factor for anastomotic leakage. Overall, the anastomotic leakage rate was 6.77% (95% CI: 5.48–9.06) in the corticosteroid group and 3.26% (95% CI: 2.94–3.58) in the non-corticosteroid group. It is known that corticosteroids impair wound healing by decreasing activation and infiltration of inflammatory cells. These inflammatory cells, macrophages and polymorph leucocytes, are essential in the first phase of wound healing. Additionally, corticosteroids inhibit the expression of growth factors and matrix proteins such as collagen synthesis [25].

**Preoperative chemotherapy and radiotherapy.** There are multiple reports showing an association between pre-operative chemotherapy and radiotherapy and incidence of anastomotic leakage. Some studies demonstrate that the use of intraperitoneal Methotrexate, Cisplatin, Doxorubicin, Mitomycin C, and postoperative chemotherapy including Bevacizumab can lead to delayed anastomotic insufficiency and colocutaneous fistula from the anastomosis [25, 26].

There is strong evidence that preoperative radiotherapy for colorectal cancer increases the risk for anastomotic leakage. Neoadjuvant radiotherapy that's routinely used in many patients may cause tissue edema, loss of tissue planes, pelvic fibrosis, bowel obstruction, necrosis and anastomotic failure [1, 26].

According to the data published by the Dutch Colorectal audit and Sparreboom et al. (2018) the risk factors for early and late anastomotic leakages might be different. Their hypothesis was that early anastomotic leakage is mostly related to technical failure of the anastomosis, whereas late anastomotic leakage is mostly related to healing deficiencies, that occur due to preoperative tumor complications, extensive resection because of tumor growth, ASA score III to V, and preoperative radiation (OR 2.0;  $p=0.010$ ) [27].

Nevertheless, the literature on this question is controversial [28]. N. Asratova et al. (2021), conducted retrospective file scans of patients, who were older than 18 years, were diagnosed with rectal cancer, underwent surgery, and were given AT or NT. They found no difference in terms of AL development between patients receiving neoadjuvant chemo- ( $p=0.758$ ) and radiotherapy ( $p=0.827$  and  $p=0.1$ ) and patients receiving adjuvant therapy. The use of neoadjuvant therapy did not increase the risk of AL [29].

### **Mechanical bowel preparation (MBP) and preventive oral antibiotic therapy (OA)**

Some authors note that intestinal microbes with the capacity to produce collagenases and to activate host matrix metalloproteinase MMP-9 may break down collagen in the gut tissue contributing to AL [7, 30].

Therefore, Sparreboom et al. (2019) conducted international multicenter prospective cohort study to find out possible correlation between AL after colorectal surgery and MMP-9 activity. A total of 292 patients were analyzed; 38 (13.0%) patients suffered from AL, with a median interval to diagnosis of 6.0 (interquartile ratio 4.0–14.8) days. The prediction model of postoperative day 3, including CRP and MMP9, had a c-index of 0.78. This c-index indicated that for 78% of the time the model assigned a higher probability to a patient with AL than a patient without AL. The study demonstrated that MMP-9 activity was highest in the direct surroundings of an anastomosis. As well as, MMP-9 activity was significantly low in areas further proximally and distally from the anastomosis and was nearly or completely absent in uninjured tissue. Their study demonstrated unambiguous interconnection between MMP-9 activity and colorectal AL [31].

It is generally accepted that preoperative bowel preparation has a significant role in AL prevention. MBP is performed before colorectal surgery to reduce massive bowel contents, which can be a source of colorectal AL and bacterial pathogens. Many studies have supported combined MBP and OA prior to planned colorectal surgery [32, 33].

496 patients undergoing colorectal surgery with anastomosis were included for analysis in the study of Ambe et al (2019). Cases undergoing MBP + OA were included in the study group, patients undergoing MBP – OA were included in the control group. Preoperative MBP was performed using either polyethylenglykol or sodium-magnesium sulfate 24 h prior to surgery. Oral antibiotics (1 g vancomycin and 400 mg metronidazole) were added to the above preparation. The rate of AL was significantly higher in the control group (MBP – OA) compared to study group (MBP + OA) (9.1% vs. 4.0%,  $p=0.03$ ). The effectiveness of MBP with additive OA was confirmed. In conclusion, they recommended mechanical bowel preparation with additive non-absorbable oral antibiotics in preoperative period for elective colorectal surgery [33].



Toh et al. (2017) conducted retrospective analysis of 5729 patients to study the effectiveness of MBP and OA in both laparoscopic and open left-sided restorative colorectal surgery. Patients were divided into four groups: patients who had MBP with OA, MBP alone, OA alone and no preparation. MBP with OA had a protective effect on anastomotic leak in both the laparoscopic and open cohorts (laparoscopic multivariable adjusted OR=0.42 (0.19–0.94), P=0.035; open multivariable adjusted OR=0.3 (0.12–0.77), P=0.012). MBP alone and OA alone was not associated with a significant decrease in complication rate [34].

Numerous studies have recommended routine use of MBP and OA in patients undergoing colon resection. Especially for Hirschsprung's disease (HSCR), preoperative MBP is a widely accepted dogma, but MBP is a most unpleasant experience for both children and parents. It can cause some discomforts to patients such as nausea, vomiting, abdominal pain, distension, hypocalcemia, dehydration, and fatigue [35]. However, some authors note that the MBP and OA does not reduce surgical site infections or the overall morbidity of colon surgery compared with no bowel preparation. Therefore, they propose that current recommendations of using MBP and OA for colectomies to reduce surgical site infections or morbidity including AL should be reconsidered [35, 36].

In order to analyze the effectiveness of MBP and OA Liang et al. (2021) performed a retrospective review of all available medical records of pediatric patients diagnosed with Hirschsprung disease and who underwent colostomy closure. Patients were divided into two groups based on whether preoperative MBP and OA was performed or not. Information was collected and compared for demographics, symptoms and pre-hospital status (based on clinical assessment), postoperative condition, including any postoperative complications, duration of antibiotic therapy, combination of antibiotics, hospitalization, and total hospital cost. Complications included anastomotic leaks, intra-abdominal infection, wound infection, intestinal obstruction etc. In their study, omitting MBP and OA did not increase the occurrence of postoperative intra-abdominal infections, wound infections, anastomotic leak and intestinal obstruction. There were no statistically significant differences in terms of AL rate [35]. Consequently, it is suggested that bowel cleansing can be safely omitted in colonic surgery without inducing a higher complication rate.

The literature analyses of recent years demonstrated that a lot of preoperative risk factors have been investigated although some of data remain controversial, and it remains hard to accurately predict the development of AL. Complete awareness of risk factors is necessary for identifying high risk patients and properly select them for diverting stomas in order to reduce the AL rate or mitigate the clinical effects of leakage. However, the present analysis cannot determine to what extent each factor's prevention contributed to the reduction in AL rate. Further high-quality research is of great importance to reduce the risk and subsequent consequences associated with AL.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cherkasov M.F., Dmitriev A.V., Groshilin V.S. et al. Failure of colorectal anastomosis: risk factors, prevention, diagnosis, therapeutic tactics. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(2):27–34. (In Russian). Available at: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-27-34>
2. Meyer J., Naiken S., Christou N. et al. Reducing anastomotic leak in colorectal surgery: The old dogmas and the new challenges. *World Journal Gastroenterol*. 2019; 25(34):5017–5025. doi: 10.3748/wjg.v25.i34.5017.

3. Nicholas P, McKenna, Katherine A, Bews, Robert R, Cima et al. Development of a Risk Score to Predict Anastomotic Leak After Left-Sided Colectomy: Which Patients Warrant a Diversion? *J Gastrointest Surg.* 2020 Jan;24(1):132–143. doi: 10.1007/s11605-019-04293-y.
4. Askliid Daniel, Ljungqvist O., Xu, Y. et al. Risk Factors for Anastomotic Leakage in Patients with Rectal Tumors Undergoing Anterior Resection within an ERAS Protocol: Results from the Swedish ERAS Database. *World J Surg* 2021, 45, March, 1630–1641. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00268-021-06054-y>
5. Favuzza J. Risk Factors for Anastomotic Leak, Consideration for Proximal Diversion, and Appropriate Use of Drains. *Clin Colon Rectal Surg.* 2021 Nov 23; 34(6):366–370. doi: 10.1055/s-0041-1735266. PMID: 34853556; PMCID: PMC8610643.
6. McDermott F.D., Heeney A., Kelly M.E. et al. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *Br J Surgery.* 2015 Apr; 102(5):462–79. doi: 10.1002/bjs.9697.
7. Kawada K., Sakai Y. Preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection with double stapling technique anastomosis. *World J Gastroenterol.* 2016, 22, 5718–5727. doi: 10.3748/wjg.v22.i25.5718
8. Fukada M., Matsuhashi N., Takahashi T. et al. Risk and early predictive factors of anastomotic leakage in laparoscopic low anterior resection for rectal cancer. *World J. Surg. Oncol.* 2019, 17, 1–10. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1716-3>
9. Zhang W., Zheng Lou, Qizhi Liu et al. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after middle and low rectal cancer resection without diverting stoma: a retrospective study of 319 consecutive patients. *Int J Colorectal Dis.* 2017 Oct; 32(10): 1431–1437. doi: 10.1007/s00384-017-2875-8.
10. Fang A.H., Chao W., Ecker M. Review of Colonic Anastomotic Leakage and Prevention Methods. *J Clin Med.* 2020 Dec. 16; 9(12): 4061. doi: 10.3390/jcm9124061.
11. Baucorn R.B., Poulou B.K., Herline A.J. et al. Smoking as dominant risk factor for anastomotic leak after left colon resection. *Am J Surg.* 2015 Jul; 210(1): 1–5. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.10.033. Epub 2015 Mar 28. PMID: 25910885.
12. Kryzaskas M, Bausys A., Degutyte A.E. et al. Risk factors for anastomotic leakage and its impact on long-term survival in left-sided colorectal cancer surgery. *World Journal Surg Oncol.* 2020; 18: 205. doi: 10.1186/s12957-020-01968-8.
13. Menegozzo C.A.M., Teixeira-Júnior F., Couto-Netto S.D.D. et al. Outcomes of Elderly Patients Undergoing Emergency Surgery for Complicated Colorectal Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Clinics (Sao Paulo).* 2019; 74:e1074. doi: 10.6061/clinics/2019/e1074. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31433041
14. Nikolian V.C., Kamdar N.S., Regenbogen S.E. et al. Anastomotic leak after colorectal resection: A population-based study of risk factors and hospital variation. *Surgery.* 2017; 161: 1619–1627. doi: 10.1016/j.surg.2016.12.033.
15. Vacante M., Cristaldi E., Basile F. et al. Surgical approach and geriatric evaluation for elderly patients with colorectal cancer. *Updates Surg.* 2019 Sep; 71(3): 411–417. doi: 10.1007/s13304-019-00650-3. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30953329
16. Nugent T.S., Kelly M.E., Donlon N.E. et al. Obesity and anastomotic leak rates in colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2021 Sep; 36(9): 1819–1829. doi: 10.1007/s00384-021-03909-7. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33796958.
17. Hui Qu, Yao Liu, Dong-song Bi. Clinical risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg. Endosc.* 2015 Dec; 29(12): 3608–17. doi: 10.1007/s00464-015-4117-x. Epub 2015 Mar 6.
18. Suwa Y., Joshi M., Poynter L. et al. Obese patients and robotic colorectal surgery: systematic review and meta-analysis. *BJS Open.* 2020 Sep 21; 4(6): 1042–53. doi: 10.1002/bjs5.50335.
19. Kazama K., Numata M., Aoyama T. et al. Laparoscopy vs. Open Surgery for Stage II/III Colon Cancer Patients, With Body Mass Index >25 kg/m<sup>2</sup>. *In Vivo.* 2020 Jul-Aug; 34(4): 2079–2085. doi: 10.21873/invivo.12011.
20. Sciuto A., Merola G., De Palma G.D. et al. Predictive factors for anastomotic leakage after laparoscopic colorectal surgery. *World J Gastroenterol.* 2018, 24, 2247–2260. doi: 10.3748/wjg.v24.i21.2247
21. Awad Selmy, Ahmed Ibrahim Abd El-Rahman, Ashraf Abbas et al. The assessment of perioperative risk factors of anastomotic leakage after intestinal surgeries; a prospective study. *BMC Surg.* 2021, 21, 29. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12893-020-01044-8>.
22. Frasson M., Granero-Castro P., Ramos Rodríguez J.L. et al. Risk factors for anastomotic leak and postoperative morbidity and mortality after elective right colectomy for cancer: results from a prospective, multicentric study of 1102 patients. *Int J Colorectal Dis* 2016; 31: 105–14. doi:10.1007/s00384-015-2376-6.
23. Shimura T., Toyama Y., Hiro J. et al. Monitoring perioperative serum albumin can identify anastomotic leakage in colorectal cancer patients with curative intent. *Asian J Surg.* 2018 Jan; 41(1): 30–38. doi: 10.1016/j.asjsur.2016.07.009. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27451010.
24. Uysal E, Dokur M. Comparison of effects of the tacrolimus and cyclosporine A on the colon anastomosis recovery of rats. *Ann Surg Treat Res.* 2017; 92(6): 402–410. doi: 10.4174/astur.2017.92.6.402
25. Eriksen T.F., Lassen C.B., Gøgenur I. Treatment with corticosteroids and the risk of anastomotic leakage following lower gastrointestinal surgery: a literature survey. *Colorectal Dis.* 2014 May; 16(5): O154–60. doi: 10.1111/codi.12490. PMID: 24215329.
26. Vasiliu E.C.Z., Zarnescu N.O., Costea R. et al. Review of Risk Factors for Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery. *Chirurgia (Buchar. Rom. 1990)* 2015, 110 (4): 319–26. PMID: 26305194.
27. Sparreboom C.L., van Groningen J.T., Lingsma H.F. et al. Dutch ColoRectal Audit group. Different Risk Factors for Early and Late Colorectal Anastomotic Leakage in a Nationwide Audit. *Dis Colon Rectum.* 2018 Nov; 61(11): 1258–1266. doi: 10.1097/DCR.0000000000001202. PMID: 30239395.
28. Hu M.-H., Huang R.-K., Zhao R.-S. et al. Does neoadjuvant therapy increase the incidence of anastomotic leakage after anastomotic resection for mid and low rectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2017 Jan; 19(1): 16–26. doi: 10.1111/codi.13424.
29. Asratova N., Cakcak I.E., Coşkun İ. The Effects of Neoadjuvant and Adjuvant Treatments on Anastomotic Leakage in Rectal Cancer. *Turk J Colorectal Dis* 2021; 31(3). doi: 10.4274/tjcd.galenos.
30. Magnus S. Agren, Ulrich Auf dem Keller. Matrix Metalloproteinases: How Much Can They Do? *Int J Molecular Sciences.* 2020 Apr 12; 21(8): 2678. doi: 0.3390/ijms21082678.
31. Sparreboom C.L., Komen N., Rizopoulos D. et al. A multicentre cohort study of serum and peritoneal biomarkers to predict anastomotic leakage after rectal cancer resection. *Colorectal Dis.* 2020 Jan; 22(1): 36–45. doi: 10.1111/codi.14789. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31344302; PMCID: PMC6973162.
32. Ioannidis A., Zoikas A., Wexner S.D. Surg Innov. Current Evidence of Combination of Oral Antibiotics and Mechanical Bowel Preparation in Elective Colorectal Surgery and Their Impact on Anastomotic Leak. 2020 Feb; 27(1): 101–102. doi: 10.1177/1553350619851672. Epub 2019 May 29.
33. Ambe P.C., Zarras K., Stodolski M. et al. Routine preoperative mechanical bowel preparation with additive oral antibiotics is associated with a reduced risk of anastomotic leakage in patients undergoing elective oncologic resection for colorectal cancer. *World J Surg Oncol.* 2019 Jan 16; 17(1): 20. doi: 10.1186/s12957-019-1563-2.
34. Toh J.W.T., Phan K., Ctercteko G. et al. The role of mechanical bowel preparation and oral antibiotics for left-sided laparoscopic and open elective restorative colorectal surgery with and without faecal diversion. *Int J Colorectal Dis.* 2018 Dec; 33(12): 1781–1791. doi: 10.1007/s00384-018-3166-8. Epub 2018 Sep 20.
35. Liang Y., Xin W., Xi L. et al. Role of mechanical and oral antibiotic bowel preparation in children with Hirschsprung's disease undergoing colostomy closure and pull-through. *Transl Pediatr.* 2021 Jan; 10(1): 153–159. doi: 10.21037/tp-20-306.
36. Koskenvuo L., Lehtonen T., Koskensalo S. et al. Mechanical and oral antibiotic bowel preparation versus no bowel preparation in right and left colectomy: subgroup analysis of MOBILE trial. *BJS Open.* 2021 Mar 5; 5(2):zrab011. doi: 10.1093/bjsopen/zrab011.



Хрыщанович В.Я.✉, Скобелева Н.Я., Нелипович Е.В.  
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

## Влияние венозных тромботических осложнений на показатели летальности у пациентов с COVID-19: систематический обзор литературы и метаанализ

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Хрыщанович В.Я. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Скобелева Н.Я., Нелипович Е.В. – сбор и обработка материала, статистический анализ; Хрыщанович В.Я., Скобелева Н.Я. – написание текста.

**Финансирование:** финансовой поддержки со стороны компаний-производителей изделий медицинского назначения и лекарственных средств авторы не получали.

Подана: 13.03.2022

Принята: 23.05.2022

Контакты: vladimirkh77@mail.ru

### Резюме

**Введение.** Тяжелое течение коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) связано с высоким риском венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Однако влияние ВТЭ на показатели летальности у пациентов с COVID-19 остается недостаточно изученным.

**Цель.** Определение частоты встречаемости ВТЭ и установление взаимосвязи между ВТЭ и летальностью у пациентов с COVID-19.

**Материалы и методы.** Систематический обзор публикаций, размещенных в наукометрических базах PubMed/EMBASE до декабря 2021 года, предполагал селекцию исследований, связанных с оценкой распространенности ВТЭ путем скрининга всей выборки стационарных пациентов с COVID-19 на наличие тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Первичной конечной точкой исследования являлся уровень летальных исходов, выраженный как отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

**Результаты.** В результате проведенного поиска было обнаружено 17 релевантных обсервационных исследований. Популяционная частота встречаемости ВТЭ, ТЭЛА и ТГВ у госпитализированных пациентов с COVID-19 составила 23,3%, 10,4% и 12,9% соответственно. В 13 исследованиях сообщалось о применении как минимум профилактической антикоагуляции у большинства пациентов. Совокупный показатель ОШ летальности у пациентов с COVID-19 и ВТЭ при сравнении с пациентами без ВТЭ (17 исследований, n=3066) составил 2,41 (95% ДИ: 1,34–4,32, P=0,003; I<sup>2</sup>=74%). Метаанализ 8 исследований обнаружил повышенный риск смертельных исходов у пациентов с COVID-19 и ВТЭ, которые получали лечение в отделениях интенсивной терапии (ОШ=2,97, 95% ДИ, 1,12–7,86, P=0,03; I<sup>2</sup>=76%), в то время как вероятность смерти была неприемлемо высокой у пациентов с ВТЭ в отсутствие тромбопрофилактики (ОШ=20,74, 95% ДИ, 7,09–60,71, P<0,00001; I<sup>2</sup>=7%).

**Заключение.** Госпитализированные пациенты с тяжелым течением COVID-19 подвержены высокому риску возникновения ВТЭ, несмотря на профилактическую антикоагуляцию. Сочетание COVID-19 и ВТЭ повышает вероятность смертельного исхода

по сравнению с пациентами без ВТЭ. Существует настоятельная необходимость в проведении крупных клинических исследований для оценки индивидуального риска ВТЭ у пациентов с COVID-19 и определения оптимальной антитромботической стратегии.

**Ключевые слова:** летальность, распространенность, тромбоз глубоких вен, тромбоз эмболия легочной артерии, SARS-CoV-2

---

Khryshchanovich V.✉, Skobeleva N., Nelipovich E.  
Belarussian State Medical University, Minsk, Belarus

## Effect of Venous Thrombotic Complications on Mortality in Patients with COVID-19: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Khryshchanovich V. – concept and design of the study, editing; Skobeleva N., Nelipovich E. – material collection and processing, statistical analysis; Khryshchanovich V., Skobeleva N. – text writing.

**Funding:** the authors did not receive financial support from medical device and pharmaceutical companies.

Submitted: 13.03.2022

Accepted: 23.05.2022

Contacts: vladimirkh77@mail.ru

### Abstract

---

**Introduction.** Severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) is associated with increased risk of venous thromboembolism events (VTE). However, the relationship between VTE and mortality in patients with COVID-19 is still unclear.

**Purpose.** To determine the incidence of VTE and evaluate relationship between VTE and mortality in patients with COVID-19.

**Materials and methods.** We performed a systematic review in PubMed/EMBASE of studies reporting the prevalence of VTE in patients with COVID-19 who were totally screened/assessed for deep vein thrombosis (DVT) and/or for pulmonary embolism (PE) from inception until December 2021. The primary endpoint of the study was rate of mortality events, which was expressed as odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI).

**Results.** After a database search, 17 observational studies (7 on PE incidence and 10 on DVT prevalence) were included. The pooled incidence rates of VTE, PE, and DVT in hospitalized COVID-19 patients were 23.3%, 10.4%, and 12.9%, respectively. A total of 13 studies reported the use of at least prophylactic antithrombotic treatment in the majority of their patients. The pooled odds ratio for death in hospitalized patients with COVID-19 and VTE versus those without VTE (17 studies, n=3066) was 2.41 (95% CI: 1.34–4.32, P=0.003; I<sup>2</sup>=74%). A meta-analysis of eight studies found that COVID-19 and VTE was associated with an increased risk of mortality in intensive care unit patients (OR=2.97, 95% CI, 1.12–7.86, P=0.03; I<sup>2</sup>=76%), while the risk of mortality was unacceptably high in patients with VTE who did not receive thromboprophylaxis (OR=20.74, 95% CI, 7.09–60.71, P<0.00001; I<sup>2</sup>=7%).

**Conclusion.** In conclusion, hospitalized patients with severe COVID-19 are at high VTE risk despite prophylactic anticoagulation. Patients with COVID-19 and VTE had a higher risk for death compared to those without VTE. Clinical trials are urgently needed to determine the individualized VTE risk of patients with COVID-19 and the optimal preventive antithrombotic strategy.

**Keywords:** deep vein thrombosis, mortality, prevalence, pulmonary embolism, SARS-CoV-2

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то что возбудителем коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) является респираторный вирус SARS-CoV-2, в ряде случаев патология сопровождается поражением других органов-мишеней. Имеющиеся данные указывают на четкую взаимосвязь тяжелых форм COVID-19 с возникновением коагулопатии и протромботического статуса, которые увеличивают риск возникновения венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и летальности [1–3]. При этом клинические варианты тромботических событий отличаются большим разнообразием и могут быть представлены изолированным тромбозом глубоких вен (ТГВ) или тромбозом/эмболией легочной артерии (ТЭЛА), а также сочетанием ТГВ и ТЭЛА, в то время как распространенность ВТЭ в популяции заболевших COVID-19 по-прежнему остается недостаточно изученной [2]. Предварительные результаты исследований свидетельствуют о преимуществах антикоагулянтной терапии в части выживаемости пациентов с тяжелым течением COVID-19 [4, 5]. Международные сообщества уделяют все большее внимание указанной проблеме и настоятельно рекомендуют рутинное применение тромбопрофилактики в условиях стационара [6–9].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение частоты встречаемости венозных тромботических осложнений и установление взаимосвязи между венозной тромбоэмболией и летальностью у пациентов с COVID-19.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Систематический обзор и метаанализ подготовлены в соответствии с основными принципами руководства PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [10]. Стратегия поиска предполагала селекцию всех релевантных исследований в наукометрических базах данных Pubmed и EMBASE, опубликованных в полнотекстовом варианте до 31 декабря 2021 года. Библиографический поиск осуществляли с использованием следующих ключевых терминов или их аббревиатур: ('coronavirus 2019' OR '2019-nCoV' OR 'SARS-CoV-2' OR 'COVID-19') AND ('thrombosis' OR 'thromboembolism' OR 'VTE' OR 'venous thromboembolism' OR 'DVT' OR 'venous thrombosis' OR 'deep venous thrombosis' OR 'PE' OR 'pulmonary embolism' AND ('mortality' OR 'outcomes' OR 'deaths'). Принимались во внимание библиографические ссылки из отобранных статей, наиболее близкие к изучаемой тематике. Исследования, не соответствующие цели настоящего систематического обзора, исключались из дальнейшего анализа посредством ознакомления с заголовками и резюме

научных публикаций. Оставшиеся работы оценивались на предмет соответствия следующим критериям: изучаемый объект – стационарные пациенты с COVID-19 и подтвержденными ТГВ или ТЭЛА (по данным скрининга ультразвукографии (УСГ) или компьютерной томографической пульмоноангиографии (КТПА)); статистические показатели – количество смертельных исходов в группах пациентов с COVID-19 и ВТЭ и без венозных тромботических событий. Конечной точкой исследования являлся совокупный показатель отношения шансов (ОШ) летальности с 95% доверительным интервалом (ДИ) между анализируемыми когортами пациентов.

Авторы статьи независимо друг от друга производили выборку следующих данных: фамилия и инициалы первого соавтора, год публикации, дизайн и исходные характеристики исследования, вид антикоагуляции, количество наблюдений, профиль стационара, метод диагностики COVID-19. Возможные расхождения в части полученных данных авторы разрешали посредством обсуждения и дополнительной проверки соответствующего источника информации. Определение риска систематических ошибок и методологический анализ отобранных работ проводили при помощи оценочного листа Downs и Black [11]. При сумме баллов  $\geq 20$  уровень качества исследования считался удовлетворительным.

Статистическая гетерогенность оценивалась с помощью критерия  $\chi^2$  с нулевой гипотезой о равном эффекте во всех включенных в метаанализ исследованиях. Значение  $P < 0,1$  указывало на наличие статистически значимой гетерогенности. Также рассчитывался индекс гетерогенности  $I^2$ . Для проведения статистического анализа и вычисления ОШ и 95% ДИ использовали программу Review Manager v5.4.1 (Cochrane Collaboration, Копенгаген, Дания) [12].

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Блок-схема отбора публикаций по PRISMA представлена на рис. 1. В процессе библиографического поиска было обнаружено 3439 литературных источников, из которых после удаления дубликатов осталось 2064. После ознакомления с заголовками и резюме 933 публикации оказались нерелевантными. Оставшиеся 1132 полнотекстовые статьи оценивались на приемлемость, в итоге из последующего анализа были исключены 1115 работ, которые носили обзорный характер ( $n=620$ ), являлись случаями из практики или небольшой серией клинических наблюдений ( $n=441$ ), не предполагали полный скрининг ВТЭ ( $n=51$ ) и включали нецелевую популяцию пациентов ( $n=3$ ). Последовательное изучение литературных ссылок в отобранных тематических статьях не выявило соответствия обозначенным выше критериям. Таким образом, семнадцать оригинальных публикаций были признаны соответствующими для включения в метаанализ (табл. 1) [13–29].

Результаты отобранных исследований были опубликованы в течение последних 2 лет (2020–2021) и включали всего 3066 пациентов, 713 (23,3%) из которых имели подтвержденный диагноз ВТЭ, у остальных 2353 (76,7%) венозные тромботические события были исключены. В отделении интенсивной терапии (ОИТ) лечение проходили 685 (22,3%) пациентов. В 13 публикациях имелись указания о применении как минимум профилактической антикоагуляции в большинстве наблюдений. По дизайну исследования распределились следующим образом: 6 – проспективные [14, 15, 17, 25, 28, 29] и 11 – ретроспективные обсервационные когортные [13, 16, 18–24, 26, 27], 2 из которых являлись многоцентровыми [18, 27]. Размер анализируемых когорт



**Рис. 1. Блок-схема отбора публикаций по PRISMA**  
**Fig. 1. PRISMA flow diagram showing the articles selection**

пациентов с COVID-19 варьировал от 25 до 1240 человек, средний возраст которых находился в пределах 56–71 года. В 7 сообщениях была представлена информация о частоте встречаемости ТЭЛА [13, 17, 19, 20, 23, 26, 27], в то время как в 10 публикациях – о распространенности ТГВ [14–16, 18, 21, 22, 24, 25, 28, 29]. По уровню качества 13 исследований соответствовали категории «удовлетворительное».

В отобранных публикациях частота встречаемости тромботических событий отличалась значительной вариабельностью как в группе скрининга ТЭЛА (8–50%), так и в группе пациентов, обследованных на предмет ТГВ (13–85%). Возникновение ТЭЛА и ТГВ в обозначенные авторами сроки было отмечено у 318 (15,3%) из 2072 и 395 (39,7%) из 994 участников исследований соответственно. Сводная информация об удельном весе тромботических эпизодов и уровне летальности в сообщениях, включенных в систематический обзор, представлена в табл. 1 и 2.

Метаанализ 17 исследований продемонстрировал более высокий уровень летальности в когорте пациентов с COVID-19 и ВТЭ (ОШ: 2,41; 95% ДИ: 1,34–4,32,  $P=0,003$ ; рис. 2), однако результаты статистической оценки указали на существенную гетерогенность ( $I^2=74\%$ ,  $P<0,00001$ ). Субанализ серий клинических наблюдений, в которых пациенты с COVID-19 получали лечение преимущественно в условиях ОИТ, указал на повышенный риск летальности в случаях наличия ВТЭ (ОШ: 2,97; 95% ДИ: 1,12–7,86,  $P=0,03$ ; рис. 3), при этом полученные данные характеризовались значимой

**Таблица 1**  
**Характеристика исследований, включенных в метаанализ**  
**Table 1**  
**Characteristics of included studies**

Первый автор, год	Профиль отделения, страна	Размер выборки, n	ОИТ (%)	Мужчины (%)	Средний возраст, лет	ПЦР-диагноз COVID-19 (%)	Исследуемое тромботическое событие	Симптомы ВТЭ (%)	Антикоагуляция (%)	Частота (%)	
										ТТВ	ТЭЛА
Ventura-Díaz, 2020 [13]	Радиология, Испания	242	НД	62	66	НД	ТЭЛА	100	НД	-	30
Avrusció, 2020 [14]	Терапия, ОИТ, Италия	85	48	72	67	100	ТТВ	НД	Профилактическая (69)	42	-
Torres-Machorro, 2020 [15]	ОИТ, Мексика	30	100	77	57	НД	ТТВ	0	Промежуточная (43) Терапевтическая (57)	30	-
Yu, 2020 [16]	Радиология, Китай	142	58	57	62	НД	ТТВ	НД	Не проводилась (74)	35	-
Alonso-Fernández, 2020 [17]	Терапия, ОИТ, Испания	30	37	63	64	100	ТЭЛА	НД	Профилактическая (87)	-	50
Le Jeune, 2021 [18]	Терапия, Франция	42	0	55	65	79	ТТВ	0	Профилактическая (59) Промежуточная (24) Терапевтическая (17)	19	-
Chen-1, 2020 [19]	Радиология, Китай	25	НД	60	64	60	ТЭЛА	100	Терапевтическая (80)	-	40
Fauvel, 2020 [20]	Терапия, ОИТ, Франция	1240	15	58	64	91	ТЭЛА	100	Профилактическая (63) Промежуточная (8) Терапевтическая (11)	-	8
Chen-2, 2021 [21]	ОИТ, Китай	88	100	61	63	НД	ТТВ	13	Профилактическая (100)	45	-
Koleilat, 2021 [22]	Терапия, США	135	0	53	63	100	ТТВ	НД	Не проводилась (19) Профилактическая (63) Терапевтическая (18)	13	-
Gervaise, 2020 [23]	Радиология, Франция	72	НД	75	62	80	ТЭЛА	100	НД	-	18

Окончание таблицы 1 / Table 1 end

Первый автор, год	Профиль отделения, страна	Размер выборки, n	ОИТ (%)	Мужчины (%)	Средний возраст, лет	ПЦР-диагноз COVID-19 (%)	Исучаемое тромботическое событие	Симптомы ВТЭ (%)	Антикоагуляция (%)	Частота (%)	
										ТГВ	ТЭЛА
Zhang, 2020 [24]	Терапия, Китай	143	0	52	63	НД	ТГВ	НД	Профилактическая (37)	46	–
Ren, 2020 [25]	ОИТ, Китай	48	100	54	71	НД	ТГВ	НД	Профилактическая (98)	85	–
Роиасјј, 2020 [26]	Радиология, США	328	25	46	61	100	ТЭЛА	НД	Профилактическая (37)	–	22
Вотрад, 2020 [27]	Радиология, Франция	135	18	70	65	НД	ТЭЛА	100	Пациенты ОИТ Профилактическая или промежуточная (100)	–	24
Cui, 2020 [28]	ОИТ, Китай	81	100	46	60	100	ТГВ	НД	Не проводилась	25	–
Рейга, 2021 [29]	ОИТ, Бразилия	200	100	НД	56	100	ТГВ	100	НД	50	–

Примечания: ОИТ – отделение интенсивной терапии; ПЦР – полимеразная цепная реакция; НД – нет данных; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; ВТЭ – венозная тромбоземболия; ТГВ – тромбоз глубоких вен

Таблица 2

Сводная информация о летальности в исследованиях, включенных в метаанализ

Table 2

Summary of relevant fatal outcomes in the included studies

Первый автор, год	Летальность		Р-оценка
	Без ВТЭ	С ВТЭ	
	% (n = событий / общее количество пациентов)		
Ventura-Díaz, 2020 [13]	13% (22/169)	23,3% (17/73)	0,1
Avruscio, 2020 [14]	0% (0/42)	18,6% (8/43)	0,15
Torres-Machorro, 2020 [15]	14% (3/21)	33% (3/9)	0,329
Yu, 2020 [16]	6,5% (6/92)	54% (27/50)	<0,000
Alonso-Fernández, 2020 [17]	0% (0/15)	0% (0/15)	–
Le Jeune, 2021 [18]	0% (0/34)	25% (2/8)	–
Chen-1, 2020 [19]	27% (4/15)	20% (2/10)	–
Fauvel, 2020 [20]	12,5% (142/1137)	8,7% (9/103)	0,338
Chen-2, 2021 [21]	17% (8/48)	30% (12/40)	0,137
Koleilat, 2021 [22]	16,4% (18/117)	11,1% (2/18)	0,83
Gervaise, 2020 [23]	13% (8/59)	23% (3/13)	0,405
Zhang, 2020 [24]	11,7% (9/77)	34,8% (23/66)	0,001
Ren, 2020 [25]	28,6% (2/7)	31,7% (13/41)	0,43
Poyiadji, 2020 [26]	10% (25/256)	6% (4/72)	0,23
Bompard, 2020 [27]	11,7% (12/103)	12,5% (4/32)	–
Cui, 2020 [28]	0% (0/61)	40% (8/20)	–
Pereira, 2021 [29]	31% (31/100)	67% (67/100)	0,0001

Примечания: ВТЭ – венозная тромбоземболия; НД – нет данных.

неоднородностью ( $I^2=76\%$ ,  $P=0,0003$ ). Анализ подгруппы, в которой проводили целенаправленный скрининг ТЭЛА, показал тенденцию в сторону большего количества летальных исходов у пациентов с легочной эмболией (ОШ: 1,04; 95% ДИ: 0,62–1,73,

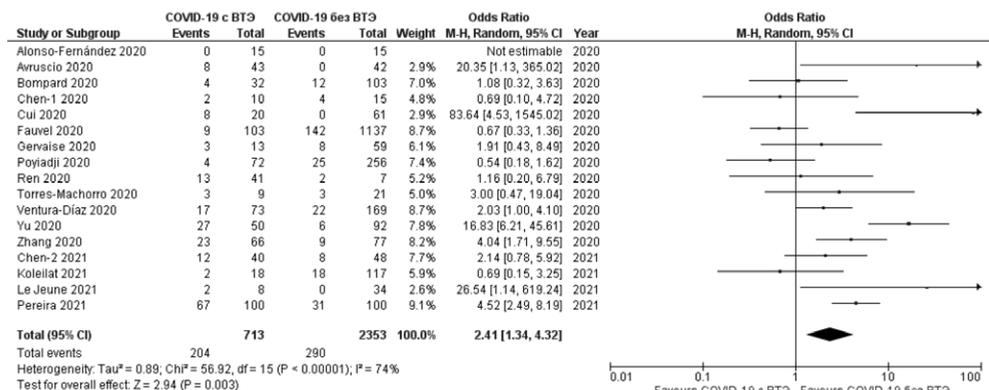
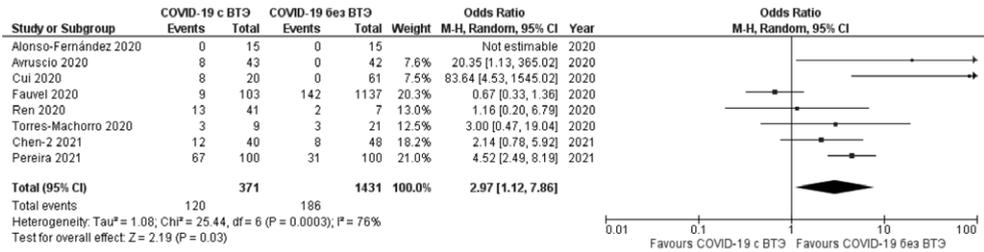


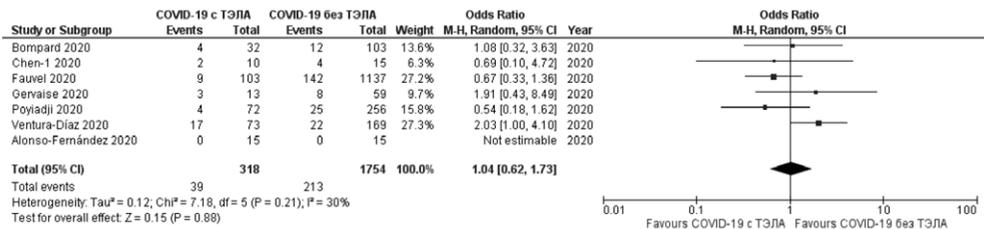
Рис. 2. Диаграмма, демонстрирующая отношение шансов летальности у пациентов с COVID-19 и венозной тромбоземболией (ВТЭ) и без ВТЭ

Fig. 2. Forest plot of odds ratios for death in patients with COVID-19 and venous thromboembolism (VTE) versus those without VTE

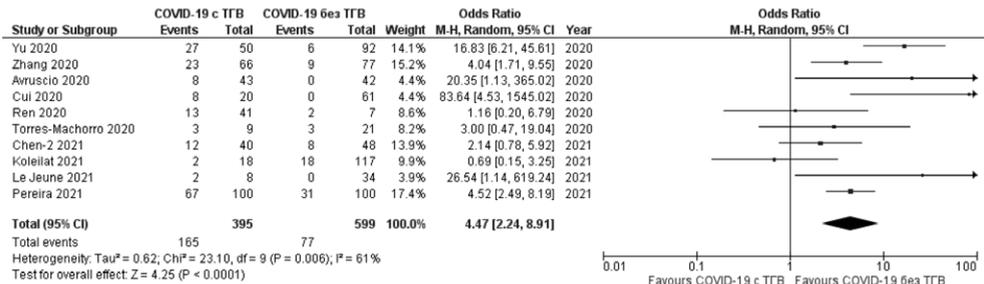
$P=0,88$ ,  $I^2=30\%$ ; рис. 4), в то время как аналогичный показатель был достоверно выше при COVID-19 с ТГВ (ОШ: 4,47; 95% ДИ: 2,24–8,91,  $P<0,0001$ ). Следует отметить, что в последнем случае результаты отличались выраженной гетерогенностью ( $I^2=61\%$ ,  $P=0,006$ ; рис. 5).



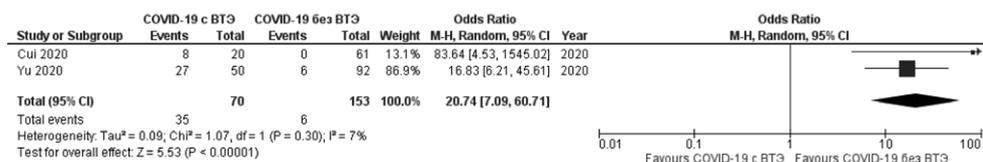
**Рис. 3. Диаграмма, демонстрирующая отношение шансов летальности у пациентов отделения интенсивной терапии с COVID-19 и венозной тромбозом (ВТЭ) и без ВТЭ**  
**Fig. 3. Forest plot of odds ratios for death in ICU patients with COVID-19 and venous thromboembolism (VTE) versus those without VTE**



**Рис. 4. Диаграмма, демонстрирующая отношение шансов летальности у пациентов с COVID-19 и легочной тромбозом (ТЭЛА) и без ТЭЛА**  
**Fig. 4. Forest plot of odds ratios for death in patients with COVID-19 and pulmonary thromboembolism (PE) versus those without PE**

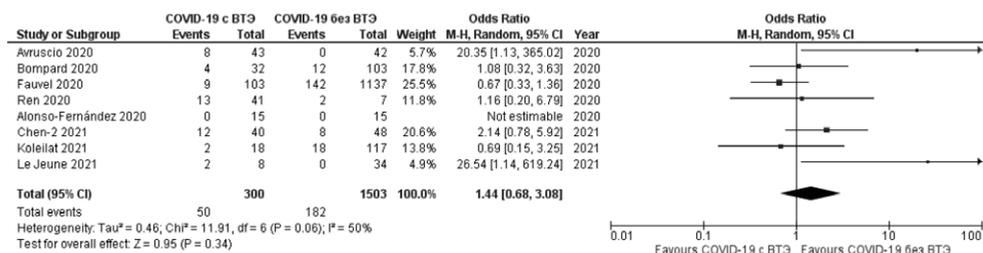


**Рис. 5. Диаграмма, демонстрирующая отношение шансов летальности у пациентов с COVID-19 и тромбозом глубоких вен (ТГВ) и без ТГВ**  
**Fig. 5. Forest plot of odds ratios for death in patients with COVID-19 and deep vein thrombosis (DVT) versus those without DVT**



**Рис. 6. Диаграмма, демонстрирующая отношение шансов летальности у пациентов с COVID-19 и венозной тромбоземболией (BTЭ) и без BTЭ в отсутствие антикоагуляции**

**Fig. 6. Forest plot of odds ratios for death in patients with COVID-19 and venous thromboembolism (VTE) versus those without VTE in the absence of anticoagulation**



**Рис. 7. Диаграмма, демонстрирующая отношение шансов летальности у пациентов с COVID-19 и венозной тромбоземболией (BTЭ) и без BTЭ на фоне применения профилактической или промежуточной антикоагуляции**

**Fig. 7. Forest plot of odds ratios for death in patients with COVID-19 and venous thromboembolism (VTE) versus those without VTE on prophylactic or intermediate anticoagulation**

Риск летальности оказался неприемлемо высоким в когорте пациентов с BTЭ, не получавших антикоагулянты (ОШ: 20,74; 95% ДИ: 7,09–60,71, P<0,00001, I<sup>2</sup>=7%; рис. 6), тогда как применение гепаринов в профилактических или промежуточных дозах существенным образом влияло на снижение ОШ смертельных исходов при COVID-19-ассоциированной BTЭ (ОШ: 1,44; 95% ДИ: 0,68–3,08, P=0,34, I<sup>2</sup>=50%; рис. 7). В двух исследованиях более половины пациентов с COVID-19 получали терапевтическую антикоагуляцию, однако в части ОШ летальности межгрупповые различия не являлись статистически достоверными (ОШ: 1,47; 95% ДИ: 0,35–6,25, P=0,6, I<sup>2</sup>=15%) [15, 19].

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Ключевые результаты настоящего метаанализа заключаются в установлении общей распространенности COVID-19-ассоциированной BTЭ, которая после скрининга популяции стационарных пациентов составила ~30%, однако полученные сведения характеризовались выраженной неоднородностью. В свою очередь проводимая тромбопрофилактика не исключала возникновения тромботических событий, в то время как более высокая частота встречаемости ТЭЛА/ТГВ была присуща когортам, в которых антикоагулянтную терапию получали менее 50% пациентов. Наконец, в группу повышенного риска по количеству смертельных исходов вошли пациенты с COVID-19 и BTЭ, причем наибольшие показатели летальности были зафиксированы у пациентов, находившихся в ОИТ и не получавших тромбопрофилактику.

Как известно, любая госпитализация по поводу острой соматической патологии существенно увеличивает риск развития ВТЭ. У пациентов в критическом состоянии вероятность ВТЭ возрастает многократно в связи с особенностями пребывания в ОИТ (иммобилизацией, седативной и вазопрессорной терапией, катетеризацией центральных вен) и индивидуальными факторами риска (возрастом, избыточным весом, ВТЭ в анамнезе, онкологическим заболеванием, сепсисом, сердечной или легочной недостаточностью, беременностью, инсультом, недавней травмой или хирургическим вмешательством) [1, 2, 30]. По этой причине все стационарные пациенты, особенно пребывающие в условиях ОИТ, подлежат рутинной и динамической оценке риска ВТЭ и часто нуждаются в назначении фармакологической тромбопрофилактики.

До настоящего времени недостаточно изученной остается взаимосвязь COVID-19 с более высокой распространенностью ВТЭ по сравнению с другими инфекциями. Вслед за первыми сообщениями о случаях ВТЭ у пациентов с COVID-19 последовали публикации серий клинических наблюдений, которые продемонстрировали повышенную частоту ВТЭ на фоне COVID-19, в особенности при тяжелом течении заболевания [13–33]. Предположительно, вирус SARS-CoV-2 вызывает сверхсильный воспалительный ответ посредством цитокинового шторма, который в сочетании с повреждением эндотелия и формированием микротромбов приводит к существенному возрастанию риска ВТЭ, главным образом ТЭЛА [1–9]. Результаты аутопсийных исследований указали на диффузную тромботическую микроангиопатию легочной ткани и высокую распространенность ТГВ, а также подтвердили роль ТЭЛА в качестве непосредственной причины смерти SARS-CoV-2-инфицированных пациентов [34, 35].

Представленный систематический обзор продемонстрировал вероятность возникновения венозных тромботических осложнений приблизительно у  $\frac{1}{3}$  стационарных пациентов с COVID-19, несмотря на то что большинство из них получали парентеральную тромбопрофилактику. Вместе с тем на сегодняшний день практически отсутствуют методологически выверенные исследования, в которых проводится прямое сравнение частоты встречаемости ВТЭ между группами пациентов, госпитализированных с COVID-19 и по другим причинам. Только в двух работах имеются указания на более высокую распространенность ВТЭ у пациентов с COVID-19 по сравнению с другими пациентами (без инфекции SARS-CoV-2), которые проходили лечение в ОИТ в разные временные промежутки [36, 37]. Полученные данные до определенной степени подтверждают предположение о взаимосвязи тяжелого течения COVID-19 с повышенным риском ВТЭ, в отличие от иных заболеваний, требующих госпитализации в ОИТ, однако для получения более убедительных доказательств требуется проведение масштабных исследований.

Не менее важным результатом проведенного метаанализа является обнаружение большего риска смертельных исходов у пациентов с COVID-19 и ВТЭ по сравнению с неосложненными формами инфекции SARS-CoV-2. Вместе с тем в проанализированных исследованиях не сообщается о конкретных причинах летальности – не совсем понятно, следует ли ее рассматривать как смертность от всех причин или только как ВТЭ-ассоциированную? Кроме того, в большинстве отобранных публикаций практически отсутствуют сведения об уровне геморрагических осложнений; лишь в трех работах авторы указывают на возникновение малого количества клинически незначимых кровотечений [14, 15, 21].

Как показали предыдущие метаанализы, общая распространенность COVID-19-ассоциированной ВТЭ находилась в пределах 13–20%, однако подвергнутые оценке исследования характеризовались слабой методологической проработкой и не являлись скрининговыми [38, 39]. Напротив, Shi et al. продемонстрировали увеличение частоты встречаемости ТЭЛА с 8% до 28% в случае проведения сплошного популяционного скрининга [40]. Необходимо отметить, что регрессионный анализ указанного исследования обнаружил большее количество эпизодов ТЭЛА у пациентов ОИТ по сравнению с общесоматическими стационарами [40, 41]. Таким образом, в отличие от ранее опубликованных сообщений, собственные данные свидетельствуют о более высокой распространенности ВТЭ. Вероятно, это связано с методологическими отличиями включенных работ, которые предусматривали УСГ/КТПА скрининг всей выборки пациентов, что приобретало особую значимость в случаях бессимптомных тромботических событий.

Весьма примечательно, что несмотря на проводимую тромбопрофилактику в большинстве рассматриваемых когорт, количество выявленных COVID-19-ассоциированных тромбозов было достаточно внушительным. С другой стороны, в недавнем метаанализе Kollias et al. выявили меньшую распространенность ТГВ в исследованиях, связанных с применением различных режимов антикоагуляции более чем у 50% госпитальной популяции, по сравнению с исследованиями, в которых назначались стандартные профилактические дозы антикоагулянтов менее чем в 50% наблюдений [42]. Ретроспективная оценка результатов лечения >4000 стационарных пациентов с COVID-19 подтвердила преимущества антикоагулянтной терапии в части снижения уровня летальности и потребности в интубации [5]. Международные руководства рассматривают медикаментозную тромбопрофилактику в качестве обязательной опции у всех госпитализированных пациентов с COVID-19, однако в большинстве своем указанные рекомендации основаны на мнении экспертов и в меньшей степени опираются на доказательства высокого уровня [6–9]. По-прежнему остается нерешенным вопрос относительно выбора оптимальных режимов дозирования и продолжительности профилактической антикоагуляции.

Результаты настоящего обзора следует интерпретировать с учетом нескольких ограничений. Во-первых, включенные в метаанализ исследования отличались значительной разнородностью, в них отсутствовала информация, касающаяся индивидуального риска ВТЭ и некоторых особенностей антикоагулянтной терапии (времени начала, режимов дозирования), которые в свою очередь могли оказывать влияние на исходы лечения. Во-вторых, в процессе оценки риска систематических ошибок в отобранных публикациях отмечалась тенденция в сторону более высокой распространенности ТЭЛА в небольших исследованиях, в то время как в отношении ТГВ подобный тренд не был столь очевиден. Кроме того, в значительной части анализируемых сообщений отсутствовали сведения о применении полимеразной цепной реакции или иных критериев (лабораторных, визуализирующих) для диагностики COVID-19. Наконец, в большинстве рассматриваемых статей не были предоставлены данные о геморрагических осложнениях. Вместе с тем вполне вероятно, что необходимые требования к наблюдательным исследованиям были реализованы авторами, однако упоминание о них не вошло в текст публикации. Так, по мнению экспертов Cochrane Collaboration, судить о внутренней валидности и предвзятости исследования только на основании суммы баллов оценочных листов следует с большой осторожностью.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Систематический обзор и метаанализ, основанные на данных реальной клинической практики и результатах обсервационных исследований, убедительно продемонстрировали высокую распространенность венозных тромботических событий у стационарных пациентов с COVID-19, а также их негативное влияние на показатели внутригоспитальной летальности. При этом вероятность неблагоприятных исходов была значительно выше у пациентов с венозной тромбоземболией и COVID-19, которые находились в отделении интенсивной терапии и не получали тромбопрофилактику. С целью изучения индивидуального риска тромботических осложнений у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 и патогенетических механизмов COVID-19-ассоциированного тромбоза, а также для определения оптимальной стратегии профилактической антикоагуляции требуется проведение крупных хорошо спланированных исследований.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID19 patients: Emerging evidence and call for action. *Br J Haematol*. 2020 Jun;189(5):846–7. Available at: <https://doi.org/10.1111/bjh.16727>.
2. Kollias A, Kyriakoulis KG, Stergiou GS, Syrigos K. Heterogeneity in reporting venous thromboembolic phenotypes in COVID19: Methodological issues and clinical implications. *Br J Haematol*. 2020 Aug;190(4):529–32. Available at: <https://doi.org/10.1111/bjh.16993>.
3. Joly BS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020 Aug;46(8):1603–6. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06088-1>.
4. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1094–9. Available at: <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.
5. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno PR, Pujadas E, et al. Anticoagulation, bleeding, mortality, and pathology in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Oct 20;76(16):1815–26. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.041>.
6. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1023–6. Available at: <https://doi.org/10.1111/jth.14810>.
7. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun 16;75(23):2950–73. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.
8. Oudkerk M, Büller HR, Kuijpers D, van Es N, Oudkerk SF, McCloud T, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology*. 2020 Oct;297(1):E216–E222. Available at: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201629>.
9. Gerotziafas GT, Catalano M, Colgan MP, Pecsvarady Z, Wautrecht JC, Fazeli B, et al. Guidance for the management of patients with vascular disease or cardiovascular risk factors and COVID-19: Position Paper from VAS–European Independent Foundation in Angiology/ Vascular Medicine. *Thromb Haemost*. 2020 Dec;120(12):1597–628. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715798>.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009 Jul 21;339: b2535. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535>.
11. Downs S, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1998 Jun;52(6):377–84. Available at: <https://doi.org/10.1136/jech.52.6.377>.
12. Review Manager (RevMan). Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2014.
13. Ventura-Díaz S, Quintana-Pérez JV, Gil-Boronat A, Herrero-Huertas M, Gorospe-Sarasúa L, Montilla J, et al. A higher D-dimer threshold for predicting pulmonary embolism in patients with COVID-19: A retrospective study. *Emerg Radiol*. 2020 Dec;27(6):679–89. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10140-020-01859-1>.
14. Avruscio G, Camporese G, Campello E, Bernardi E, Persona P, Passarella C, et al. COVID-19 and venous thromboembolism in intensive care or medical ward. *Clin Transl Sci*. 2020 Nov;13(6):1108–14. Available at: <https://doi.org/10.1111/cts.12907>.
15. Torres-Machorro A, Anguiano-Álvarez VM, Grimaldo-Gómez FA, Rodríguez-Zanella H, Cortina de la Rosa E, Mora-Canela S, et al. Asymptomatic deep vein thrombosis in critically ill COVID-19 patients despite therapeutic levels of anti-Xa activity. *Thromb Res*. 2020 Dec; 196:268–71. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.043>.
16. Yu Y, Tu J, Lei B, Shu H, Zou X, Li R, et al. Incidence and risk factors of deep vein thrombosis in hospitalized COVID-19 patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec; 26:1076029620953217. Available at: <https://doi.org/10.1177/1076029620953217>.
17. Alonso-Fernández A, Toledo-Pons N, Cosío BG, Millán A, Calvo N, Ramón L, et al. Prevalence of pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia and high D-dimer values: A prospective study. *PLoS One*. 2020 Aug 25;15(8): e0238216. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238216>.
18. Le Jeune S, Suhl J, Benainous R, Minvielle F, Purser C, Foudi F, et al. High prevalence of early asymptomatic venous thromboembolism in anticoagulated COVID-19 patients hospitalized in general wards. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Apr;51(3):637–41. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02246-w>.

19. Chen J, Wang X, Zhang S, Lin B, Wu X, Wang Y, et al. Characteristics of acute pulmonary embolism in patients with COVID-19 associated pneumonia from the City of Wuhan. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec;26:1076029620936772. Available at: <https://doi.org/10.1177/1076029620936772>.
20. Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, Mika D, Pommier T, Pace N, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: A French multicentre cohort study. *Eur Heart J*. 2020 Jul 1;41(32):3058–68. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa500>.
21. Chen S, Zhang D, Zheng T, Yu Y, Jiang J. DVT incidence and risk factors in critically ill patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Jan;51(1):33–9. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02181-w>.
22. Koleilat I, Galen B, Choinski K, Hatch AN, Jones DB, Billett H, et al. Clinical characteristics of acute lower extremity deep venous thrombosis diagnosed by duplex in patients hospitalized for coronavirus disease 2019. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021 Jan;9(1):36–46. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.06.012>.
23. Gervaise A, Bouzad C, Peroux E, Helissey C. Acute pulmonary embolism in non-hospitalized COVID-19 patients referred to CTPA by emergency department. *Eur Radiol*. 2020 Nov;30(11):6170–7. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06977-5>.
24. Zhang L, Feng X, Zhang D, Jiang C, Mei H, Wang J, et al. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, risk factors, and outcome. *Circulation*. 2020 Jul 14;142(2):114–28. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702>.
25. Ren B, Yan F, Deng Z, Zhang S, Xiao L, Wu M, et al. Extremely high incidence of lower extremity deep venous thrombosis in 48 patients with severe COVID-19 in Wuhan. *Circulation*. 2020 Jul 14;142(2):181–3. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047407>.
26. Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, Hadied MO, Bhargava P, Khanna K, et al. Acute pulmonary embolism and COVID-19. *Radiology*. 2020 Dec;297(3):E335–E338. Available at: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201955>.
27. Bompard F, Monnier H, Saab I, Tordjman M, Abdoul H, Fournier L, et al. Pulmonary embolism in patients with Covid-19 pneumonia. *Eur Respir J*. 2020 Jul 30;56(1):2001365. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.01365-2020>.
28. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1421–4. Available at: <https://doi.org/10.1111/jth.14830>.
29. Pereira de Godoy JM, Russeff GJDS, Costa CH, Sato DY, Silva DDF, Guerreiro Godoy MF, et al. Mortality of patients infected by COVID-19 with and without deep-vein thrombosis. *Medicines (Basel)*. 2021 Nov 29;8(12):75. Available at: <https://doi.org/10.3390/medicines8120075>.
30. Minet C, Potton L, Bonadona A, Hamidfar-Roy R, Somohano CA, Lugosi M, et al. Venous thromboembolism in the ICU: Main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Crit Care*. 2015 Aug 18;19(1):287. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1003-9>.
31. Jimenez-Guiu X, Huici-Sánchez M, Rmiera-Villegas A, Izquierdo-Miranda A, Sancho-Cerro A, Vila-Coll R. Deep vein thrombosis in non-critically ill patients with coronavirus disease 2019 pneumonia: Deep vein thrombosis in non-intensive care unit patients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021 May;9(3):592–6. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.08.028>.
32. Alharthy A, Faqih F, Abuhamdah M, Noor A, Naseem N, Balhamar A, et al. Prospective longitudinal evaluation of point-of-care lung ultrasound in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Ultrasound Med*. 2021 Mar;40(3):443–56. Available at: <https://doi.org/10.1002/jum.15417>.
33. Chen S, Zhang D, Zheng T, Yu Y, Jiang J. DVT incidence and risk factors in critically ill patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Jan;51(1):33–9. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02181-w>.
34. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):120–8. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
35. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 18;173(4):268–77. Available at: <https://doi.org/10.7326/M20-2003>.
36. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1089–98. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
37. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: Awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020 Jul 14;142(2):184–6. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>.
38. Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno MND. COVID-19 and venous thromboembolism: A meta-analysis of literature studies. *Semin Thromb Hemost*. 2020 Oct;46(7):763–71. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715456>.
39. Lu YF, Pan LY, Zhang WW, Cheng F, Hu SS, Zhang X, et al. A meta-analysis of the incidence of venous thromboembolic events and impact of anticoagulation on mortality in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020 Nov;100:34–41. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.023>.
40. Shi L, Xu J, Duan G, Yang H, Wang Y. The pooled prevalence of pulmonary embolism in patients with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020 Nov;46(11):2089–91. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06235-8>.
41. Roncon L, Zuin M, Barco S, Valerio L, Zuliani G, Zonzin P, et al. Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2020 Dec;82:29–37. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.09.006>.
42. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, Kontopantelis E, Stergiou GS, Strygos K. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med*. 2021 Aug;26(4):415–25. Available at: <https://doi.org/10.1177/1358863X21995566>.



Colta A.

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Moldova

## Assessment of the Endourological Surgical Outcomes in Patients with Nonbacterial Inflammatory Sclerosis of the Prostate

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

Submitted: 14.02.2022  
Accepted: 23.05.2022  
Contacts: arturcolta@gmail.com

### Abstract

**Purpose.** Prostate sclerosis is among the final stages of the chronic inflammatory process of the prostate (chronic prostatitis). This stage is usually characterized by a decreased activity of the inflammatory process, whereas the gland is largely replaced by scar connective tissue. In some patients, prostate sclerosis might cause bladder outlet obstruction. The treatment of prostate sclerosis is a significant issue of modern urology since it is widely occurring especially in older and senile men.

**Materials and methods.** Study included 66 patients with urinary disorders, referred to and treated within the urology department of „Timofei Mosneaga" Republican Clinical Hospital. Inclusion criteria referred to the patients who were clinically and paraclinically confirmed to suffer from infravesical outflow obstruction, caused by chronic nonbacterial prostatitis and sclerotic changes of the prostate.

**Results.** The obtained treatment outcomes showed improvement in International Prostate Symptom Score index (IPSS), the quality of life index (QoL) and uroflowmetry parameters, being assessed before and over 3 and 6 months after the surgical intervention.

**Conclusions.** Ho:YAG laser resection of the prostate is a rapid, harmless and promising procedure for prostate sclerosis, including the recurrent one, being used for treatment of infravesical outflow obstruction, which has also proven satisfactory clinical outcomes.

**Keywords:** prostate sclerosis, chronic nonbacterial prostatitis, Ho:YAG, prostate, prostatitis

---

Колца А.Т.

Государственный университет медицины и фармакологии  
имени Николая Тестемицану, Кишинев, Молдова

## Сравнение результатов эндоурологических операций у пациентов со склерозом предстательной железы, осложненных абактериальным простатитом

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 14.02.2022

Принята: 23.05.2022

Контакты: arturcolta@gmail.com

### Резюме

---

**Цель.** Склероз предстательной железы относится к завершающим стадиям хронического воспалительного процесса предстательной железы (хронический простатит). Эта стадия обычно характеризуется снижением активности воспалительного процесса, при этом железа в значительной степени замещается рубцовой соединительной тканью. У некоторых пациентов склероз предстательной железы может вызвать обструкцию выходного отдела мочевого пузыря. Лечение склероза предстательной железы является актуальной проблемой современной урологии, поскольку оно широко распространено, особенно у мужчин пожилого и старческого возраста.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 66 пациентов с нарушениями мочеиспускания, которые получили лечение в урологическом отделении Республиканской клинической больницы им. Тимофея Мошняги. Критерии включения относились к больным, у которых клинически и параклинически подтверждена обструкция инфравезикального оттока, обусловленная хроническим абактериальным простатитом и склеротическими изменениями предстательной железы.

**Результаты.** Полученные результаты лечения свидетельствовали об улучшении показателей International Prostate Symptom Score (IPSS), индекса качества жизни (QoL) и показателей урофлоуметрии через 3 и 6 мес. после оперативного вмешательства.

**Выводы.** Ho:YAG-лазерная резекция предстательной железы является быстрой, безвредной и перспективной операцией при склерозе предстательной железы, в том числе и при рецидиве, применяемом для лечения обструкции инфравезикального оттока.

**Ключевые слова:** склероз предстательной железы, хронический абактериальный простатит, Ho:YAG, предстательная железа, простатит

---

## ■ INTRODUCTION

Sclerosis of the prostate is a condition in which the sclerotic parenchyma of the gland may compress the prostatic portion of the urethra, narrows the bladder neck and bladder segments of the ureters, constricts the vas deferens, leads to urinary disorders and stagnation of urine in the upper urinary tract, as well as leads to a reduced renal function and the impairment of the copulatory cycle stages [8–10].

The major interest regarding this condition can be explained by the fact that bladder outlet obstruction, caused by sclerosis of the prostate, has been reported to occur in 52.8% of cases, particularly in young men (up to 59 years), which unless treated, might result in the end-stage renal disease [5, 8].

According to specialized literature, prostate sclerosis is genetically related to prostatitis. The inflammatory process occurs in 62% of cases. Prostate sclerosis (73%) is among the final stages of the chronic inflammatory process of the prostate (chronic prostatitis). This stage is usually characterized by a decreased activity of the inflammatory process, whereas the gland is largely replaced by scar connective tissue. In some patients, prostate sclerosis might cause bladder outlet obstruction [2, 9, 11].

According to a series of studies, patients who developed sclerosis of prostate due to chronic nonbacterial prostatitis and benign prostatic hyperplasia are quite common among the male patients admitted within the urology units and therefore the effectiveness of treatment of these diseases is of great economic and social importance [3, 5]. At the same time, the treatment of prostate sclerosis is a significant issue of modern urology since it is widely occurring especially in older and senile men. Moreover, with an increased average lifespan, the elderly and senile patients can expect to live longer, thus the intercurrent diseases might increase the risks of surgery [6]. The most effective method to remove infravesical outflow obstruction in treatment of prostate sclerosis is considered transurethral resection of the prostate (TURP) [1, 2, 4, 7].

## ■ PURPOSE OF THE STUDY

The purpose of the study was to determine the most rational and effective opportunities and methods of endourological treatment of outlet bladder obstruction caused by chronic nonbacterial prostatitis (prostate sclerosis).

## ■ MATERIALS AND METHODS

The prospective study included 66 patients with urinary disorders, referred to and treated within the urology department of Timofei Mosneaga Republican Clinical Hospital that is clinically based on the Department of Urology and Surgical Nephrology of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy. The patients' age ranged from 31 to 70 years (the mean age – 56.6 years), who suffered of prostate sclerosis as a result of chronic nonbacterial prostatitis.

The study inclusion criteria referred to the patients who were clinically and paraclinically confirmed to suffer from infravesical outflow obstruction, caused by chronic nonbacterial prostatitis and sclerotic changes of the prostate. Patients with large growths, characteristic of benign prostatic hyperplasia, or suspected prostate cancer were excluded from the study. The transurethral interventions were carried out via a series of endoscopic procedures, depending on the anatomical structure of the prostate and

**Table 1**  
**Preoperative assessment results of patients (n=66) with prostate sclerosis (mean values)**

Preoperative assessment mean values	Age (years)	Prostate volume (cm <sup>3</sup> )	IPSS/QoL (points)	Qmax (ml/s)	PVR (ml)
TURP (n=30)	56.6	28.9	20/4.8	8.3	181.0

its adjacent tissues, being determined as a causal factor of the existing symptoms and disease persistence, in order to obtain a maximum effect. Based on the examination data obtained from the preoperative period, the patients were divided according to the type of surgery performed on prostate sclerosis viz. patients who underwent transurethral resection (TURP) (n=30) and laser resection Ho:YAG (n=36).

The objective assessment on the effectiveness of surgical interventions and clinical treatment involved data regarding the changes in patient symptoms (IPSS score, quality of life index – QoL) and objective parameters (maximum urinary flow rate, postvoid residual, prostate volume) which were determined preoperatively at 3 and 6 months after the surgical treatment. The preoperative assessment results of patients are shown in Table 1.

## ■ RESULTS

30 patients aged 31–70 years (mean age – 56.6 years) underwent TURP procedures on prostate sclerosis. Among them, 14 (46.7%) patients were under 60 years old, 16 patients (53.3%) – 61–70 years old. Prostate sclerosis due to chronic nonbacterial prostatitis was confirmed in all of these patients. The transurethral resection of the prostate lasted on average 28.5 minutes (starting from the time the instrument insertion into the urethra to the urethral catheterisation), ranging from 15 to 46 minutes, and was carried out on the mean prostate volume of 28.2 cm<sup>3</sup>.

According to the data of dynamic surveillance of patients who underwent TURP within the established time frame (at 1, 3, and 6 months), a statistically significant improvement of the studied parameters was found (Table 2). It should be mentioned that the intraoperative bleeding was minimal in almost all cases and did not interfere with the operative field visibility during the endoscopy.

The assessment on the dynamic changes of patients' symptoms (IPSS and QoL) and objective parameters (Qmax, prostate volume and postvoid residual) following TURP procedure is presented in Table 2.

**Table 2**  
**Mean values of preoperative control parameters at various postoperative intervals in patients undergoing transurethral resection of the prostate sclerosis (n=30)**

Parametres	Preoperative data	1 month	3 month	6 month
IPSS (points)	18.9±2.5	6.8±2.4	6.2±2.2	5.4±1.6
QoL (points)	4.5±1.4	3.6±0.8	3.4±0.8	2.4±1.4
Total prostate volume (cm <sup>3</sup> )	28.2±4.8	15.4±2.7	15.2±2.7	15.1±2.2
Qmax (ml/s)	8.0±2.3	17.3±3.8	18.0±2.4	19.8±3.2
PVR (ml)	180.8±39.5	50.9±17.4	42.0±17.1	32.1±5.3

Note: The statistical analysis was carried out on the treatment outcomes of 30 patients following transurethral intervention, supervised and assessed within the established time frame during the following post-operative 6-month period.

After the intervention, 30 patients showed persistent disappearance of the bladder outlet obstruction parameters.

All patients showed an improved urine flow rate – a decreased IPSS and QoL required surgery. The average urine flow rate increased from  $8.0 \pm 2.3$  ml/s to  $19.8 \pm 3.2$  ml/s, and the postvoid residual decreased from  $180.8 \pm 39.5$  ml to  $32.1 \pm 5.3$  ml after the operation.

The assessment of surgical treatment outcomes regarding individual symptom parameters, showed that all 30 (100%) patients did not present any complaints related to the intervention, however, 4 patients (13%) observed a present pain syndrome, 6 (20%) – residual dysuria characterized by frequent or painful urination, 23 (76.7%) patients reported good overall treatment outcomes, 5 patients (16.7%) presented satisfactory and 2 patients (6.7%) unsatisfactory results. The sexual function improved in 7 (23%) patients, after surgery, it remained unchanged in 17 (56.7%) cases, and it worsened in 6 (20%) patients. Given that most of patients – 24 (80%) did not report a reduced sexual function post-operatively, it should be considered that the surgery did not affect the erectile tissues, since the neurovascular bundles of the prostate gland remained intact.

Moreover, the surgical removal of infravesical obstruction considerably increases the overall therapeutic effect of the intervention, a fact proved when comparing the surgical outcomes in patients with infravesical obstruction syndrome (28 cases) and those without it (2 cases).

The surgical treatment outcomes of patients with chronic prostatitis associated with prostate sclerosis show that according to our data, 93% of patients presented beneficial long-term results.

36 patients with prostate sclerosis caused by chronic nonbacterial prostatitis, who complained of difficult urination (due to infravesical obstruction and presence of postvoid residual), underwent transurethral resection of the prostate for the first time with Ho:YAG laser  $2.0 \mu$  (70 W) pulse energy.

The mean age of the patients was 56.6 years (it ranged from 31 to 70 years old). The assessment on the dynamic changes of patients' symptoms (IPSS and QoL) and objective parameters (Qmax, prostate volume, postvoid residual) following the transurethral resection of the prostate sclerosis with Ho:YAG laser is presented in Table 3.

The obtained treatment outcomes showed improvement in International Prostate Symptom Score index (IPSS), the quality of life index (QoL) and uroflowmetry parameters, being assessed before and over 3 and 6 months after the surgical intervention. The mean

**Table 3**  
**Mean values of preoperative control parameters at various postoperative intervals in patients undergoing laser transurethral resection of the prostate sclerosis (n=36)**

Parameters	Preoperative	At 3 months	At 6 months
IPSS (points)	$19.2 \pm 4.7$	$6.7 \pm 1.7$	$6.1 \pm 3.7$
QoL (points)	$4.2 \pm 1.7$	$3.2 \pm 0.7$	$2.4 \pm 0.8$
Prostate volume (cm <sup>3</sup> )	$28.4 \pm 4.0$	$19.1 \pm 3.2$	$18.4 \pm 1.6$
Qmax (ml/s)	$8.5 \pm 2.8$	$20.1 \pm 2.2$	$19.9 \pm 3.0$
PVR (ml)	$192.0 \pm 32.5$	$44.25 \pm 17.1$	$32.4 \pm 12.8$

Note: The statistical analysis was carried out on the treatment outcomes of 36 patients following a laser transurethral intervention, supervised and assessed within the established time frame during the following post-operative 6-month period.

duration of the surgical intervention was 25.7 min (ranging from 15 to 30 min), whereas the mean duration of catheterization was 6.5 hours. Over 6 months of surveillance, the mean value of IPSS improved significantly from 19.2+4.7 points at the starting point of the research to 6.1+3.7 points after the surgery. The mean values of quality of life parameters also changed from 4.2+1.7 points to 2.4+0.8 points. The maximum urine flow rate improved from 8.5+2.8 ml/s before surgery to 19.9+3.0 ml/s after surgery. No patient required repeated surgical procedure. The mean volume of postvoid residual decreased considerably after the surgery (192.0+32.5 ml vs. 32.4.16+12.8 ml). No severe complications of urinary incontinence were reported within this present research.

## ■ CONCLUSIONS

The assessment of the study results and subsequent improvement of the urodynamic parameters showed that TURP is an effective treatment for infravesical obstruction and helps in restoring urine flow rate, particularly in elderly and senile patients, thus improving their quality of life. Better surgical treatment outcomes on symptomatic relief of prostate sclerosis were found in patients with predominant obstructive symptoms of the disease compared to irritative ones.

Ho:YAG laser resection of the prostate is a rapid, harmless and promising procedure for prostate sclerosis, including the recurrent one, being used for treatment of infravesical outflow obstruction, which has also proven satisfactory clinical outcomes.

---

## ■ REFERENCES

1. Bedir S., Kilciler M., Akay O. et. al. Endoscopic treatment of multiple prostatic causing urinary retention. *Int J Urol.*, 2005;12:693–695.
2. Bushman W.A., Jerde T.J. The role of prostate inflammation and fibrosis in lower urinary tract symptoms. *Am J Physiol Renal Physiol.*, 2016 Oct 1;311(4):F817–F821.
3. Cantiello F., Cicione A., Salonia A. et. al. Periurethral Fibrosis Secondary to Prostatic Inflammation Causing Lower Urinary Tract Symptoms: A Prospective Cohort Study. *Urology*, 2013 May;81(5):1018–23.
4. Ghicavii V. *Comparative evaluation of transurethral incision and transurethral prostate resection in endoscopic treatment of bladder neck sclerosis, prostate sclerosis, and benign prostatic hyperplasia: retrospective, descriptive, case-series study.* 2015;3(1),19–25. (in Romanian)
5. Ghicavii V. Lower urinary tract obstructions – important actual and medico-social problem of urological practice. *Info-Med. Chisinau*, 2(28), part 2, 2016, 250–255. (in Romanian)
6. Ghicavii V. Treatment particularities of prostate sclerosis. *Medical Art.* 2015;4 (57):57–60. (in Romanian)
7. Rees J., Doble A. Diagnosis and treatment of prostatitis / chronic pelvin pain syndrome. *Trends Urology & Men Health.*, 2016;6:12–77.
8. Rodriguez-Nieves J.A., Macoska J.A. Prostatic fibrosis, lower urinary tract symptoms, and BPH. *Nat. Rev. Urol.*, 2013;10:546–550.
9. Gorilovskii L.M., Dobrohotov M.M. *Transurethral resection in the treatment of prostate sclerosis in elderly and senile patients.* Materials of the XI Congress of Urologists of Russia. Moscow, 2007, 436–437. (in Russian)
10. Darenkov F., Simonov V.I., Kuzmin G.E. Transurethral electroresection in chronic prostatitis and its complications. *Urology and Nephrology*, 1989, 76–77. (in Russian)
11. Lorán O.V., Segal A.S. *Chronic prostatitis. X Russian Congress of Urologists: Materials.* Moscow, 2002; 209–222. (in Russian)



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.2.008>  
УДК 616.24-002-07



Марцинкевич Д.Н.✉, Прилуцкий П.С., Дзядзько А.М.  
Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,  
Минск, Беларусь

## Ультразвуковое исследование легких в отделении интенсивной терапии у пациентов с пневмонией COVID-19

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Дзядзько А.М. – планирование исследования, концепция и дизайн исследования, редактирование; Марцинкевич Д.Н. – выполнение диагностических манипуляций, сбор материалов и анализ, статистическая обработка, написание статьи; Прилуцкий П.С. – концепция и дизайн исследования, редактирование.

Подана: 25.03.2022

Принята: 23.05.2022

Контакты: marcinch-denis@mail.ru

### Резюме

**Цель.** Оценить возможность диагностики изменений легких у пациентов с пневмонией COVID-19 при помощи ультразвука в условиях отделения интенсивной терапии, а также определить диагностическую значимость метода УЗИ легких.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование 40 пациентов. Все пациенты имели пневмонию, ассоциированную с COVID-19, различной степени тяжести по данным компьютерной томографии. Из них 27 имели выраженную дыхательную недостаточность, что требовало применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), 2 пациентам оксигенация обеспечивалась работой аппарата экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), 9 человек находились на респираторной поддержке при помощи высокопоточных назальных канюль Hi Flow (HFNC), 2 пациента получали инсуффляцию увлажненного кислорода при помощи носовых канюль.

**Результаты.** Нами было установлено, что у 24 пациентов (60%) по данным КТ патологические изменения определялись в обоих легких и имели преимущественно субплевральную локализацию. У двух пациентов (5%) наблюдалось тотальное 100%-ное поражение легких по результатам КТ с синдромом опеченения легочной ткани по УЗИ. Выявленные при КТ изменения легкого по типу субплеврального «матового стекла» в 38 (97,5%) случаях при УЗИ определялись в виде субплевральных консолидаций. У одного и того же пациента в разных областях легких возможно одновременное определение различных УЗ-признаков в зависимости от степени вовлечения ткани легкого в патологический процесс. У 12 пациентов при УЗИ достоверно точно определялся пневмоторакс, у 28 – гидроторакс. Чувствительность метода составила 89–94%. Специфичность УЗИ варьировала от 58,3% до 91,3%.

**Выводы.** Полученные нами данные позволяют отнести УЗИ к альтернативному скрининговому методу диагностики пневмонии при невозможности выполнить КТ. Сонография легких может использоваться для диагностики ряда неотложных состояний у пациентов с тяжелой патологией легких, а также для динамической оценки

состояния легких у пациентов реанимационного профиля. Необходимо внедрение метода в широкую клиническую практику.

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование легких, пневмония COVID-19, дыхательная недостаточность, консолидация, пневмоторакс, отек легких, интенсивная терапия, urgentные состояния

---

Martcinkevich D.✉, Prylutsky P., Dzyadzko A.  
Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology,  
Minsk, Belarus

## Lung Ultrasound for Patients with COVID-19 Pneumonia in the Intensive Care Unit

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Dzyadzko A. – study planning, study concept and design, editing; Martcinkevich D. – performance of diagnostic procedures, collection of samples, statistical processing, writing an article; Prylutsky P. – research concept and design, editing.

Submitted: 25.03.2022

Accepted: 23.05.2022

Contacts: marcinch-denis@mail.ru

### Abstract

---

**Purpose.** To assess the possibility of diagnosing lung changes in patients with Covid-19 pneumonia using ultrasound in the intensive care unit, as well as to determine the diagnostic significance of lung ultrasound.

**Materials and methods.** A retrospective study of 40 patients was carried out. All patients had pneumonia associated with Covid-19, of varying severity according to computed tomography. Of these, 27 had severe respiratory failure, which required the use of mechanical ventilation (lung ventilation), 2 patients were oxygenated by the operation of the ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) machine, 9 people were on respiratory support using high-flow nasal cannulas Hi Flow (HFNC), 2 patients received humidified oxygen insufflation with nasal cannulas.

**Results.** We found that in 24 patients (60%), according to CT data, pathological changes were determined in both lungs and had predominantly subpleural localization. Two patients (5%) had a total 100% lesion of the lungs according to the results of CT, with a syndrome of hepatization of the lung tissue according to ultrasound. Changes in the lung as subpleural "frosted glass" detected by CT, in 38 (97.5%) cases, were determined by ultrasound as subpleural consolidations. In the same patient in different areas of the lungs, it is possible to simultaneously determine various ultrasound signs, depending on the degree of involvement of the lung tissue in the pathological process. In 12 patients with ultrasound diagnostics, pneumothorax was reliably and accurately determined, in 28 – hydrothorax. The sensitivity of the method was 89–94%. The specificity of ultrasound varied from 58.3% to 91.3%.

**Conclusions.** Our sensitivity and specificity results of LUS show the high possibilities of ultrasound diagnostics of inflammatory respiratory diseases caused by the SARS-CoV-2



virus. This allows us to attribute ultrasound to an alternative screening procedure for evaluating pneumonia. Lung sonography can be used to diagnose a number of emergency conditions in patients with severe lung pathology, as well as to dynamically assess the state of the lungs in intensive care patients. It is necessary to introduce the method into wide clinical practice.

**Keywords:** pulmonary ultrasound, COVID-19 pneumonia, respiratory failure, consolidation, pneumothorax, pulmonary edema, intensive care, urgent conditions

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Во время пандемии COVID-19 (англ. coronavirus disease 2019, коронавирусная инфекция 2019) повышенное внимание привлекло ультразвуковое исследование (УЗИ) легких. Ультразвуковой метод исследования в полной мере отвечает всем современным требованиям диагностических процедур, поскольку является информативным, безопасным, его применение практически не зависит от состояния пациента [1, 3, 9, 14, 25, 31]. С каждым годом возможность применения данного метода в клинической практике растет. На сегодняшний день ультразвук начали применять и для оценки заболеваний легких. Однако применение этого метода, с одной стороны, полностью ограничено наличием воздуха в паренхиме легкого и полным его отражением от поверхности плевры. С другой стороны, при заболеваниях легких происходит потеря воздушности легочной паренхимы, что дает возможность проникновения ультразвуковых волн в поврежденные участки легких с регистрацией тех или иных ультразвуковых артефактов, при анализе которых мы и можем диагностировать различные заболевания легочной ткани [5, 8, 12, 18, 23, 39]. Отсутствие лучевой нагрузки, отсутствие противопоказаний, простота в использовании являются неоспоримыми преимуществами ультразвукового исследования, которые обеспечивают возможность быстрой, прикроватной диагностики urgentной патологии легких. Однако использование данного метода в практике интенсивной терапии в нашей стране не распространено. В условиях пандемии коронавирусной инфекции с высокой долей тяжелых форм заболевания возрос интерес к изучению возможностей использования ультразвуковой диагностики патологии легких у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОАР).

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить возможность диагностики изменений легких у пациентов с пневмонией COVID-19 при помощи ультразвука в условиях отделения интенсивной терапии, а также определить диагностическую значимость метода УЗИ легких.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование 40 пациентов, среди которых было 16 мужчин и 24 женщины в возрасте от 19 до 90 лет, средний возраст  $70,05 \pm 10,2$  года. Все пациенты имели пневмонию, ассоциированную с COVID-19, различной степени тяжести по данным компьютерной томографии. Из них 27 имели выраженную дыхательную недостаточность, что требовало применения искусственной вентиляции

легких (ИВЛ), 2 пациентам оксигенация обеспечивалась работой аппарата экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), 9 человек находились на респираторной поддержке при помощи высокопоточных назальных канюль Hi Flow (HFNC), 2 пациента получали инсуффляцию увлажненного кислорода при помощи носовых канюль.

Исследование выполнено на базе отделения анестезиологии и реанимации № 2 (перепрофилированного для оказания помощи пациентам с инфекцией COVID-19) ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» за период с 02.11.20 по 16.01.22.

Всем пациентам, соответствующим критериям отбора, выполнялись компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) как основной метод, а также УЗИ легких и плевральных полостей как дополнительный метод диагностики.

КТ грудной клетки проводилась на томографах экспертного класса Canon (Toshiba) Aquillon ONE 640 и Siemens Emotion 6. УЗИ выполняли на приборах высоко класса BK Medical (Дания) и GE Logiq (General Electric, США).

Для оценки глуболежащих отделов легкого использовали конвексный датчик с частотой ультразвука 2,5–5,0 МГц, для более детального исследования субплевральных изменений легкого использовали линейный датчик с частотой 7–10 МГц. Исследование проводили в положении пациентов лежа на спине, сидя и лежа на животе (прон-позиция). УЗИ легких выполнялось согласно методике Bedside Lung Ultrasound in Emergency, COVID-19 Lung Ultrasound in Emergency Department, с регистрацией результатов в протокол исследования [2].

Данные, полученные двумя методами (КТ и УЗИ), сравнивались между собой по распространенности процесса и характеру структурных изменений легочной ткани. Также всем пациентам для возможности оценки динамики течения процесса по УЗИ сонография легких проводилась повторно через трое суток от первого исследования.

В результате определена диагностическая точность, чувствительность и специфичность УЗИ по сравнению с результатами КТ, а также показана возможность оценки изменений в легких при помощи ультразвука у пациентов с тяжелыми формами коронавирусной инфекции.

Статистический анализ данных проводился при помощи программы Statistica 11.0. Критериями включения пациентов в исследование являлись:

1. Наличие у пациента положительного результата теста на SARS-CoV-2 (англ. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, коронавирус второго типа, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром), определенное путем диагностики методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), или наличие положительного результата теста на определение назофарингеального антигена SARS-CoV-2.
2. Выполненная КТ органов грудной клетки при поступлении в отделение реанимации.
3. Наличие данных УЗИ легких и плевральных полостей, выполненного не позднее 24 часов от КТ, а также наличие исследования через трое суток от первичного УЗИ легких.

Критериями исключения из исследования были следующие:

1. Наличие у пациентов подкожной эмфиземы в проекции очага поражения легочной ткани, поскольку наличие данного состояния затрудняет визуализацию нижележащих структур при помощи УЗИ ввиду рассеивания ультразвуковых волн от пузырьков воздуха.



2. Конституциональные особенности пациентов, затрудняющие визуализацию, такие как индекс массы тела (ИМТ) более 30, с толщиной подкожно-жировой клетчатки более 10 см, ввиду поглощения и затухания УЗ-волн, что ведет к снижению возможности достоверно оценить пораженные участки легких.
3. Наличие нарушения целостности кожного покрова в областях исследования, что препятствовало визуализации всех областей легких, а также представляло угрозу распространения микробной флоры в пораженные участки кожи с высоким риском появления инфекционных осложнений.

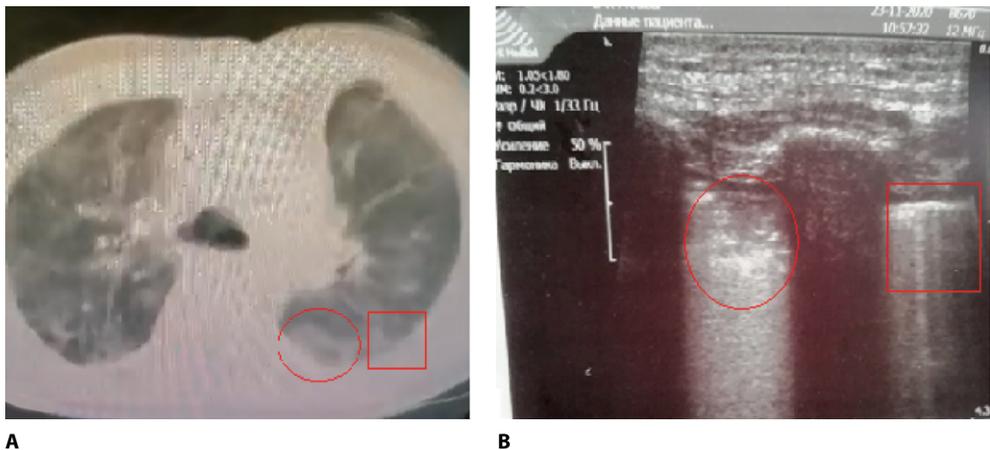
## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам обработки полученных данных нами было установлено, что у 24 пациентов (60%) по данным КТ патологические изменения определялись в обоих легких и имели преимущественно субплевральную локализацию (рис. 1).

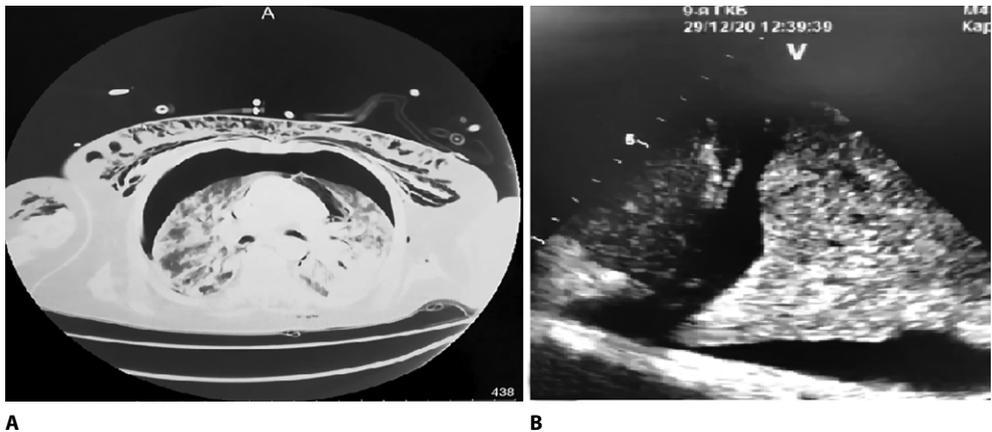
Поражение глуболежащих участков и базальных отделов было зарегистрировано у 16 (40%) пациентов.

У двух пациентов (5%) наблюдалось тотальное 100%-ное поражение легких по результатам КТ, с синдромом опеченения легочной ткани по УЗИ (рис. 2).

Выявленные при КТ изменения легкого по типу субплеврального «матового стекла» в 38 (97,5%) случаях при УЗИ определялись в виде субплевральных консолидаций, т. е. участков пониженной эхогенности, чаще неправильной формы, размерами до 4,0 см, на фоне наличия либо отсутствия других сонографических признаков



**Рис. 1. Компьютерная томограмма и эхограмма пациента с пневмонией COVID-19:**  
А – двусторонняя полисегментарная пневмония, изменение легочной ткани по типу «матового стекла», класс тяжести 2, по результатам выполнения компьютерной томографии легких;  
В – эхограмма (УЗ-датчик расположен по *linea axilaris posterior dextra* в 7–8-м межреберьях), видна субплевральная консолидация и утолщенная линия плевры с тяжелым В-профилем  
Fig. 1. CAT scan and echogram of a patient with COVID-19 pneumonia: A – double polysegmental pneumonia, ‘frosted glass’ changes of lung tissue, severity class 2, based on the results of lung computed tomography; B – echogram (ultrasound sensor is located along *linea axilaris posterior dextra* in 7–8 intercostal spaces) shows subpleural consolidation and a thickened pleural line with a heavy B-profile



**Рис. 2.** Фото скана КТ и эхограммы легких пациента с тотальным поражением легочной ткани при COVID-19: А – двусторонняя полисегментарная пневмония, класс тяжести 4 по результатам компьютерной томографии; В – синдром опеченения легочной паренхимы в результате тотального поражения легкого по результатам сонографии (УЗ-датчик расположен по *linea axilaris media dextra* в 8-м межреберье)  
**Fig. 2.** Photo of a CT scan and an echogram of the patient's lungs with an overall affection of the lung tissue as a result of COVID-19: A – double polysegmental pneumonia, severity class 4 according to the results of computed tomography; B – syndrome of the lung parenchyma hepatization as a result of an overall affection of the lung, according to the results of sonography (the ultrasound sensor is located along the *linea axilaris media dextra* in the 8<sup>th</sup> intercostal space)

наличия воспалительного процесса в ткани легкого, таких как множественные В-линии, измененная линия плевры.

Артефакты, определенные при помощи УЗИ, полностью соответствовали локализации изменений легочной ткани по данным КТ во всех 40 случаях (100%), однако при УЗИ максимальная глубина выявляемых очагов поражения была отмечена до 7 см в 21 случае (52,5%), а при КТ-исследовании участки поражения легкого определялись и на глубине более 10 см в 31 случае (77,5%).

Также нами установлено, что у одного и того же пациента в разных областях легких возможно одновременное определение различных УЗ-признаков в зависимости от степени вовлечения ткани легкого в патологический процесс. Например, у пациента А. по результатам УЗИ были обнаружены следующие артефакты: по *linea axilaris anterior dextra* в 5-м межреберье множественные В-линии, по *linea axilaris media dextra* в 5-м межреберье субплевральная консолидация, по *linea axilaris media dextra* в 7-м межреберье утолщенная линия плевры, без консолидации, а по *linea clavicularis dextra* в 3-м межреберье неизменная легочная паренхима с А-линиями.

Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование легких в динамике, на третий день от первичного УЗИ. Была прослежена четкая взаимосвязь появления новых либо исчезновения уже имеющихся УЗ-признаков воспалительного процесса ткани легкого, а также прослежена четкая динамика пневмо- и гидроторакса. Так, у 14 пациентов (35%) при УЗИ прослеживались признаки увеличения интерстициального отека легких в виде увеличения количества В-линий, увеличение размеров и количества консолидаций, вплоть до тотального поражения доли либо легкого целиком. В свою очередь, у 25 пациентов (62,5%) обнаружено уменьшение размеров



консолидаций либо вовсе исчезновение малых субплевральных очагов деструкции ткани легкого.

У 12 пациентов при УЗИ достоверно точно определялся пневмоторакс, у 28 – гидроторакс, которые в последующем были подтверждены другими методами исследования.

Проводя ROC-анализ (рис. 3), мы получили данные, схожие с исследованием [5] и других авторов.

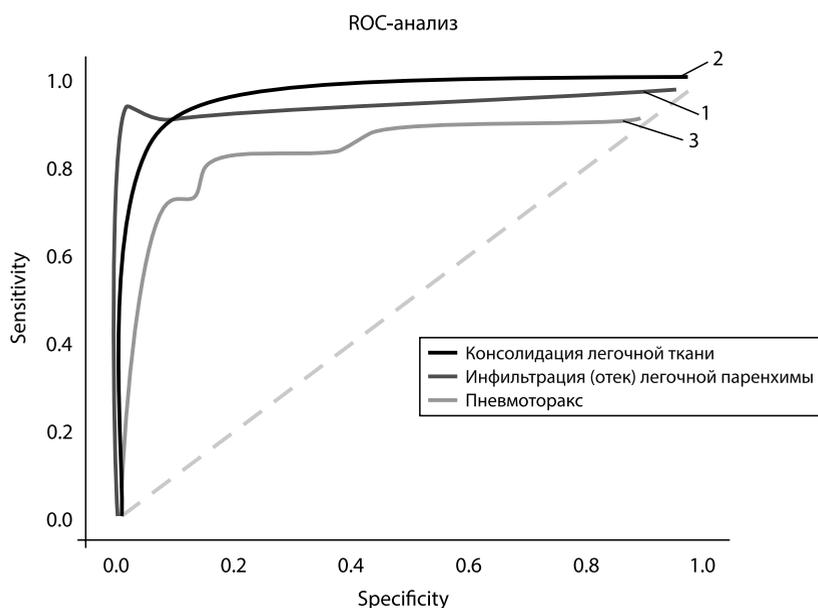
Количественная интерпретация TPR-FPR в случае применения УЗИ при отеке легкого (модель 1, кривая TPR-FPR № 1 на графике), выраженная в AUC (aria under curve), равна 0,734. При этом параметр sen. (чувствительность) составил 89%, spe. (специфичность) – 94%.

Для модели 2 (кривая TPR-FPR № 2 на графике) в случае применения УЗИ для выявления легочной консолидации AUC равна 0,751. Параметр sen. – 87%, spe. – 95%.

При применении УЗИ для диагностики пневмоторакса легкого (модель 3, кривая TPR-FPR № 3 на графике) AUC составила 0,567, sen. – 85%, spe. – 91%.

Анализируя полученные результаты, видим, что итоговые значения AUC 1 – AUC 3 не выходят за пределы отрезка [0,5–1,0] для вышеописанных моделей, а значит, данные моделей являются качественными и обладают достаточной диагностической ценностью.

На сегодняшний день компьютерная томография считается «золотым стандартом» в диагностике воспалительных изменений легких. Однако возможности применения этого метода ограничены в случаях его применения у пациентов реанимационного профиля, находящихся в крайне тяжелом нестабильном состоянии, ввиду



**Рис. 3. Receiver operating characteristic: представлена TPR-FPR (true positive rate-false positive rate) зависимости**

**Fig. 3. Receiver operating characteristic: TPR-FPR (true positive rate-false positive rate) dependencies**

опасности транспортировки, а также у беременных женщин и детей по причине высокой лучевой нагрузки.

В таких случаях УЗИ более приемлемо, поскольку является безопасным, в том числе из-за отсутствия ионизирующего излучения с его негативными влияниями на плод. Кроме того, ультразвуковой метод имеет ряд преимуществ перед компьютерной томографией, таких как меньшая стоимость, простота методики и возможность использования прямо у постели пациента в отделении реанимации в тех случаях, когда транспортировка пациента затруднена или невозможна из-за тяжелого состояния.

Однако следует выделить ряд ограничений при использовании УЗИ, затрудняющих проведение исследования. В первую очередь это конституционные особенности пациентов с ИМТ более 30, затрудняющие УЗ-визуализацию. У таких пациентов толщина подкожно-жирового слоя приводит к затуханию УЗ-волны в толще жировой ткани и в итоге ведет к снижению возможности достоверно оценить пораженные участки легких. Кроме того, наличие костных структур, таких как грудина и ребра, не дает возможности исследовать всю поверхность легких, это не позволяет оценить распространение патологического процесса в ткани легкого на 100%. Также нами показано, что УЗИ не дает возможности достоверно диагностировать глубоко лежащие консолидации, располагающиеся более чем на 7 см, что, в свою очередь, не позволяет досконально исследовать всю легочную паренхиму.

Проведенный статистический анализ полученных нами данных показал достаточно высокую диагностическую ценность метода УЗ-визуализации патологии легких у пациентов с тяжелыми формами инфекции COVID-19. Чувствительность метода составила 89–94%. Наибольшая чувствительность определена для малых консолидаций, что соответствовало симптому «матового стекла» по данным КТ. Специфичность УЗИ зависела от характера изменений и варьировала от 58,3% до 91,3%. Следует отметить, что полученные результаты соответствуют данным других авторов [12, 15, 18, 25, 33].

Таким образом, интенсивная терапия пациентов с тяжелыми формами инфекции COVID-19, находящихся в критическом состоянии, требует наличия быстрого и эффективного метода динамической оценки состояния легких.

## ■ ВЫВОДЫ

1. Полученные нами данные показывают высокие диагностические возможности УЗИ при проведении интенсивной терапии воспалительных заболеваний легких, вызванных вирусом SARS-CoV-2. Это позволяет отнести УЗИ к альтернативному скрининговому методу диагностики пневмонии при невозможности выполнить КТ.
2. Сонография легких может использоваться для диагностики ряда неотложных состояний у пациентов с тяжелой патологией легких, а также для динамической оценки состояния легких у пациентов реанимационного профиля, в том числе у пациентов, которые находятся на ИВЛ и вспомогательном кровообращении (ЭКМО).
3. Использование ультразвукового исследования может изменить рутинные подходы инструментальной оценки легочной патологии и ее динамического контроля в отделениях реанимации. Необходимо внедрение метода в широкую клиническую практику.



## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lichtenstein D.A. BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest*. 2015;147:1659–1670.
- Lichtenstein D.A., Meziere G.A. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest*. 2008;134:117–25.
- Singh Y., Tissot C., Fraga M.V. International evidence-based guidelines on point of care ultrasound (POCUS) for critically ill neonates and children issued by the POCUS Working Group of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). *Crit Care*. 2020;24:65.
- Ultrasound guidelines: emergency, point-of-care and clinical ultrasound guidelines in medicine. *Ann Emerg Med*. 2017;69:e27–e54.
- Mayo P.H., Copetti R., Feller-Kopman D. Thoracic ultrasonography: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2019;45:1200–11.
- World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Safety Committee, Abramowicz J.S., Basseal J.M. World Federation for ultrasound in medicine and biology position statement: how to perform a safe ultrasound examination and clean Equipment in the context of COVID-19. *Ultrasound Med Biol*. 2020;46:1821–26.
- Marin J.R., Abo A.M., Arroyo A.C. Pediatric emergency medicine point-of-care ultrasound: summary of the evidence. *Crit Ultrasound J*. 2016;8:16.
- Pradhan S., Shrestha P.S., Shrestha G.S. Clinical impact of lung ultrasound monitoring for diagnosis of ventilator associated pneumonia: a diagnostic randomized controlled trial. *J Crit Care*. 2020;58:65–71.
- Toru Kameda, Yoshihiro Mizuma, Hayato Taniguchi, Yokohama City University Medical Center, Jichi Medical University, Higashi Kobe Hospital, Japan. *Journal of Medical Ultrasonics*. 2021;48:31–43.
- Frankel H.L., Kirkpatrick A.W., Elbarbary M. Guidelines for the appropriate use of bedside general and cardiac ultrasonography in the evaluation of critically ill patients-part I: general ultrasonography. *Crit Care Med*. 2015;43:2479–502.
- Kameda T., Taniguchi N. Overview of point-of-care abdominal ultrasound in emergency and critical care. *J Intensive Care*. 2016;15:53.
- Volpicelli G., Elbarbary M., Blaivas M. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012;38:577–91.
- Tsou P.Y., Chen K.P., Wang Y.H. Diagnostic accuracy of lung ultrasound performed by novice versus advanced sonographers for pneumonia in children: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2019;26:1074–88.
- Gallard E., Redonnet J.P., Bourcier J.E. Diagnostic performance of cardiopulmonary ultrasound performed by the emergency physician in the management of acute dyspnea. *Am J Emerg Med*. 2015;33:352–8.
- Mantuani D., Frazee B.W., Fahimi J. Point-of-care multi-organ ultrasound improves diagnostic accuracy in adults presenting to the emergency department with acute dyspnea. *West J Emerg Med*. 2016;17:46–53.
- Fiala M.J. Ultrasound in COVID-19: a timeline of ultrasound findings in relation to CT. *Clin Radiol*. 2020;75:553–4.
- Soldati G., Smargiassi A., Inchigolo R. Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic. *J Ultrasound Med*. 2020;39:1459–62.
- Blaivas M. Lung ultrasound in evaluation of pneumonia. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2012;31:823–6.
- Nekludova G., Avdeev S. Lung ultrasound: the possibilities of diagnosing of lung damage associated with the new coronavirus infection COVID-19. *Pulmonologiya*. 2020;30:577–586.
- Volpicelli G., Elbarbary M., Blaivas M. International evidence based recommendations for point of care ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012;38:577–91.
- Petrikov S., Popugaev K., Khamidova L., Rybalco N., Abuchina V., Alexseechkina O. First experience of lung ultrasound application in patients with acute viral infection caused by SARS-CoV-2. *Medical Visualization*. 2020;24:50–62.
- Ye X., Xiao H., Chen B., Zhang S. Accuracy of Lung Ultrasonography versus Chest Radiography for the Diagnosis of Adult Community-Acquired Pneumonia: Review of the Literature and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10.
- Coronavirus disease (COVID-19) outbreak: rights, roles and responsibilities of health workers, including key considerations for occupational safety and health: Interim guidance Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331510/WHO-2019-nCov-HCWadvice-2020-2-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Volpicelli G., Elbarbary M., Blaivas M., Lichtenstein D.A., Mathis G., Kirkpatrick A.W., Melniker L., Gargani L., Noble V.E., Via G., Dean A., Tsung J.W., Soldati G., Copetti R., Bouhemad B., Reissig A., Agricola E., Rouby J.J., Arbelot C., Liteplo A., Sargsyan A., Silva F., Hoppmann R., Breikreutz R., Seibel A., Neri L., Storti E., Petrovic T.; International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS). International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Medicine*. 2012;38:577–91.
- Petrov A., Safarova A., Rachina S., Kobalava Zh., Safarova N., Tesakov I., Lukina O., Zorya O., Ezhova L. *Ultrasound Examination of Lungs: Procedure and Role in Diagnosis of Nosocomial Pneumonia*. 2018;10.
- Starostin D., Kuzovlev A. The role of lung ultrasound in the COVID-19. *Messenger of anesthesiology and resuscitations*. 2020;17:23–30.
- Ye Z., Zhang Y., Wang Y., Huang Z., Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur. Radiol*. 2020 Mar 19.
- Soni N.J., Schnobrich D., Mathews B.K. Point-of-care ultrasound for hospitalists: a position statement of the Society of Hospital Medicine. *J Hosp Med*. 2019;14:1–6.
- Ultrasound guidelines: emergency, point-of-care and clinical ultrasound guidelines in medicine. *Ann Emerg Med*. 2017;69:27–54.
- Mathis G. (ed.) *Chest sonography*. 4th ed. Switzerland: Springer; 2017.
- Pivetta E., Gof A., Lupia E. Lung ultrasound implemented diagnosis of acute decompensated heart failure in the ED: a SIMEU multicenter study. *Chest*. 2015;148:202–10.
- Kulkarni S., Down B., Jha S. Point-of-care (POC) lung ultrasound in intensive care during the COVID-19 pandemic. *Clin Radiol*. 2020;75:710.e1–4.
- Dietrich C.F., Mathis G., Blaivas M. Lung B-line artefacts and their use. *J Thorac Dis*. 2016;8:1356–65.
- Interrigi M.C., Trovato F.M., Catalano D. Emergency thoracic ultrasound and clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:151–60.
- Bao C., Liu X., Zhang H. Coronavirus disease 2019 (COVID19) CT findings: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Radiol*. 2020;17:701–9.
- Bouhemad B., Liu Z.H., Arbelot C. Ultrasound assessment of antibiotic-induced pulmonary reabsorption in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2010;38:84–92.
- Corradi F., Brusasco C., Garlaschi A. Quantitative analysis of lung ultrasonography for the detection of community acquired pneumonia: a pilot study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:868707.
- Mohamed M.F.H., Al-Shokri S., Yousof Z. Frequency of abnormalities detected by point-of-care lung ultrasound in symptomatic COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103:815–21.
- Liu X.L., Lian R., Tao Y.K. Lung ultrasonography: an effective way to diagnose community-acquired pneumonia. *Emerg Med J*. 2015;32:433–8.
- Via G., Hussain A., Wells M. International evidence-based recommendations for focused cardiac ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:683.e1.
- Picano E., Pellikka P.A. Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion. *Eur Heart J*. 2016;37:2097–104.



Теренин М.А.<sup>1</sup>✉, Титова А.Д.<sup>2</sup>, Довгалевиц И.И.<sup>2</sup>, Гисич А.А.<sup>3</sup>, Гиско Е.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 6-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>3</sup> Молодечненская центральная районная больница, Молодечно, Беларусь

## Повреждение периферических нервов при регионарной анестезии в периоперационном периоде как многофакторная проблема (обзор литературы)

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание и редактирование статьи – Теренин М.А.; написание текста, редактирование статьи – Титова А.Д.; редактирование статьи – Довгалевиц И.И.; сбор и обработка материала – Гисич А.А.; редактирование статьи – Гиско Е.М.

Подана: 16.03.2022

Принята: 23.05.2022

Контакты: jack\_66@mail.ru

### Резюме

Повреждение периферических нервов в периоперационном периоде – явление, которому посвящено множество исследований. Полиэтиологичность повреждения впечатляет. Факторы, влияющие на развитие послеоперационной периферической нейропатии, включают в себя анатомические особенности строения нерва на разных уровнях, особенности кровоснабжения нерва, проведение регионарной анестезии, хирургическое вмешательство и осложнения, напрямую не связанные с анестезией или непосредственно с хирургической техникой. Знание классификаций повреждений нервных волокон позволяет глубже понять патофизиологические механизмы осложнений со стороны периферической нервной системы. Сложность диагностики и выявления причин послеоперационных нейропатий заставляет разрабатывать алгоритмы наблюдения за пациентом с целью раннего выявления проблем и своевременного начала лечения. В обзорной статье приводится информация о повреждении периферических нервов в периоперационном периоде для понимания аспектов профилактики этого потенциально серьезного осложнения. Рассмотрены анатомические особенности строения периферического нерва относительно рисков повреждения и устойчивости к ним, патофизиология травматизации нервов с подробным разбором классификаций. Приведены данные о профилактике повреждения периферических нервов со стороны анестезиологической и хирургической бригад, а также многие аспекты послеоперационного ведения пациентов. Профилактика повреждения периферических нервов в периоперационном периоде невозможна без глубокого понимания факторов развития и патогенеза этого осложнения.

**Ключевые слова:** периферический нерв, повреждение, аксон, регионарная анестезия, блокада, местный анестетик



Terenin M.<sup>1</sup>✉, Titova A.<sup>2</sup>, Dovgalevich I.<sup>2</sup>, Gisich A.<sup>3</sup>, Gisko E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 6<sup>th</sup> City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>3</sup> Molodechno Central District Hospital, Molodechno, Belarus

## Peripheral Nerve Injury during Regional Anesthesia in the Perioperative Period as a Multifactorial Problem (Literature Review)

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** concept and design of the study, writing the article, editing the text – Terenin M.; writing the article, editing the text – Titova A.; editing the text – Dovgalevich I.; processing of materials – Gisich A.; editing the text – Gisko E.

Submitted: 16.03.2022

Accepted: 23.05.2022

Contacts: jack\_66@mail.ru

### Abstract

Injury to peripheral nerves in the perioperative period is a phenomenon that has been the subject of many studies. The polyetiology of damage is impressive. Factors influencing the development of postoperative peripheral neuropathy include anatomical features of the structure of the nerve at different levels, features of the blood supply to the nerve, regional anesthesia, surgical intervention, and complications not directly related to anesthesia or directly to the surgical technique. Knowledge of the classifications of nerve fiber damage allows a deeper understanding of the pathophysiological mechanisms of complications from the peripheral nervous system. The complexity of diagnosing and identifying the causes of postoperative neuropathies makes it necessary to develop algorithms for monitoring the patient in order to identify problems early and start treatment in a timely manner. The review article provides information on peripheral nerve injury in the perioperative period to understand the prevention aspects of this potentially serious complication. The anatomical features of the structure of the peripheral nerve in relation to the risks of damage and resistance to them, the pathophysiology of nerve damage with a detailed analysis of the classifications are considered. Data on the prevention of damage to peripheral nerves by the anesthetic and surgical teams are presented. As well as many aspects of postoperative management of patients. Prevention of damage to peripheral nerves in the perioperative period is impossible without a deep understanding of the factors of development and pathogenesis of this complication.

**Keywords:** peripheral nerve, injury, axon, regional anesthesia, blockade, local anesthetic

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Повреждение периферического нерва (ППН) является относительно редким, но потенциально серьезным осложнением регионарной анестезии (РА). Риск травматизации нерва при проведении анестезиологического пособия приводит к снижению частоты выполнения блокад периферических нервов (БПН) [1]. Однако, по данным исследований, ППН не всегда связано с РА и является полиэтиологическим

явлением, зависящим от вида операции, положения пациента на операционном столе и многих других факторов [1].

Точную частоту ППН в периоперационном периоде установить сложно из-за относительно редкой встречаемости, а также сложности проведения и методологической неоднородности доступных исследований (в т. ч. трудности в установлении причинно-следственной связи между БПН и поврежденным нервом) [2, 3]. Доступные в литературе данные о распространенности данного повреждения, вероятно, не отражают реальную картину из-за последствий, связанных с судебной медициной и репутацией медицинского учреждения [4]. Частота встречаемости варьируется в зависимости от типа выполненной блокады [2, 4].

Повреждения, связанные с БПН, часто имеют преходящий характер и не приводят к стойкой потере трудоспособности или значительному снижению качества жизни [4, 5]. Распространение и выраженность неврологических симптомов после периферической блокады снижаются в отдаленном периоде (от 2,2% через 3 месяца до 0,2% через 1 год) [5]. Частота встречаемости серьезного долговременного ППН, связанного с РА, составляет 2–4 случая на 10 000 блокад [5].

При определенных видах операций отмечается различная вероятность ППН [2]:

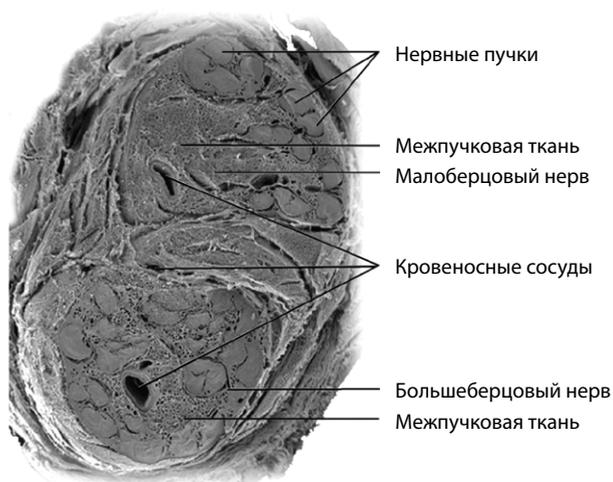
- нейрохирургия – 0,07%;
- кардиохирургия – 0,077%;
- общая хирургия – 0,05%;
- ортопедия:
  - 1) операции на плечевом суставе (артроскопия – 0,1–10%, эндопротезирование плечевого сустава – 0,8–4,3%);
  - 2) операции на локтевом суставе (артроскопия – 1,7–4,2% (часто преходящие), протезирование локтевого сустава – до 10%);
  - 3) операции на тазобедренном суставе (тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава – 1%, артроскопия – 0,4–13,3%);
  - 4) операции на коленном суставе (тотальное эндопротезирование коленного сустава – 0,3–9,5%, пластика передней крестообразной связки – 0,3–77%).

## ■ АНАТОМИЯ

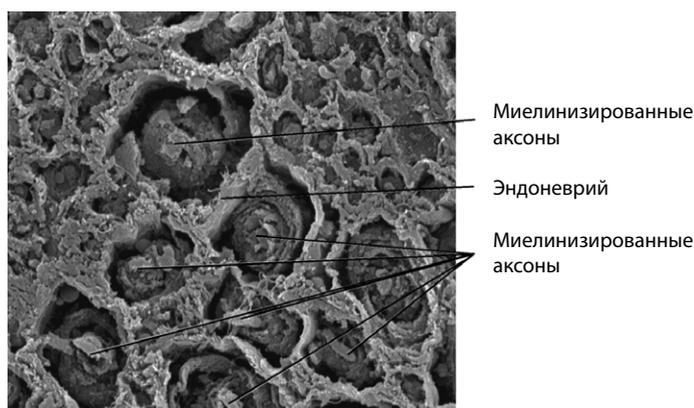
Периферические нервы состоят из аксонов, связанных между собой тремя отдельными слоями соединительной ткани, с определенным кровоснабжением (рис. 1) [4].

В периферической нервной системе большинство аксонов миелинизированы. Миелиновая оболочка образована шванновскими клетками, которые покрывают аксон слоем миелина. Снаружи каждый миелинизированный аксон покрыт тонким слоем соединительной ткани, называемым эндоневрием (рис. 2). Вся эта комплексная структура называется нервным волокном [4].

Группы нервных волокон организованы в пучки. Внутри каждого пучка нервные волокна образуют внутриневральное сплетение, в котором аксоны занимают различные положения на своем пути. Вблизи суставов пучки тоньше и многочисленнее и, как правило, окружены большим количеством соединительной ткани, что снижает уязвимость пучков к повреждениям давлением и растяжением. Каждый пучок окружен слоями периневрия (рис. 3) [4].



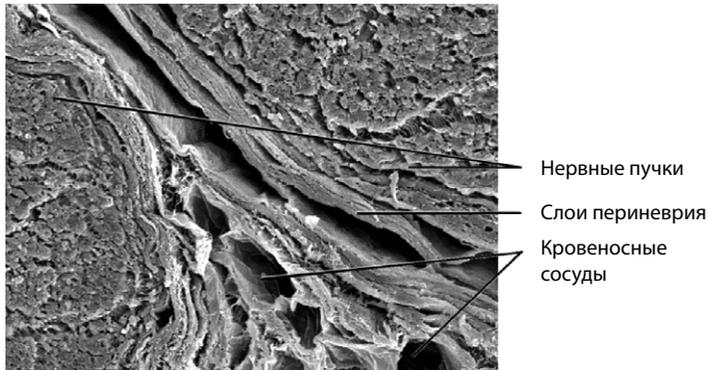
**Рис. 1. Строение седалищного нерва человека. Сканирующая электронная микроскопия [6]**  
**Fig. 1. The structure of the human sciatic nerve. Scanning electron microscopy [6]**



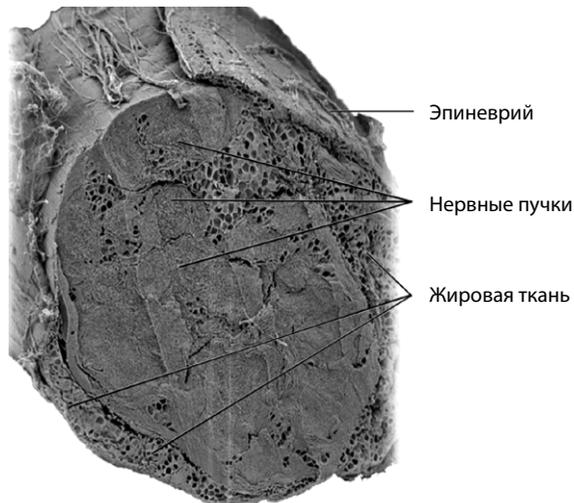
**Рис. 2. Миелинизированные аксоны, покрытые эндоневрием, седалищного нерва человека. Сканирующая электронная микроскопия [6]**  
**Fig. 2. Myelinated axons covered with endoneurium of the human sciatic nerve. Scanning electron microscopy [6]**

Пространство между периневральными клетками состоит из аморфных веществ, коллагеновых волокон и фибробластов. Периневрий обеспечивает некоторое движение аксонов внутри пучка, поддерживает давление, является диффузным барьером, предотвращая воздействие на аксоны потенциально вредных веществ (включая местные анестетики (МА)) [4].

Снаружи группы пучков с адипоцитами покрывает эпиневрй, состоящий из коллагеновых волокон и небольшого количества кровеносных сосудов (рис. 4) [4].



**Рис. 3. Слои периневрия седалищного нерва человека. Трансмиссионная электронная микроскопия [7]**  
**Fig. 3. Perineural layers of human sciatic nerve. Transmission electron microscopy [7]**



**Рис. 4. Строение большеберцового нерва человека. Сканирующая электронная микроскопия [8]**  
**Fig. 4. The structure of the human tibial nerve. Scanning electron microscopy [8]**

Вследствие схожести строения коллагеновых волокон эпиневрйя с твердой мозговой оболочкой этот слой является наиболее плотным в периферическом нерве. Поэтому нервы обладают способностью «отталкиваться» от продвигающейся иглы. Эпиневрй также придает нерву характерный внешний вид при ультразвуковом исследовании (УЗИ) [4].

Физические свойства нерва и устойчивость к механическим повреждениям изменяются от проксимальной к дистальным частям. Нервные корешки – структуры без периневрия, что понижает эластичность и устойчивость к растяжению по сравнению с периферическими нервами. Более дистально (например, спинномозговые



нервы и стволы сплетений) пучки имеют плексиформное расположение и периневрий, что способствует их прочности к растяжимости [4].

Периферические нервы получают кровоснабжение через капиллярную сеть внутри эндоневрия (*vasa nervorum*), через артериолы, вены и капилляры в эпиневррии. Обе эти системы анастомозируют между собой. Эпиневрральное кровообращение является критическим компонентом общего кровообращения нервов, и при его нарушении кровоснабжение снижается на 50%. Повреждение сосудов эпиневррия может привести к ряду осложнений ишемического или воспалительного характера [4].

Особенности кровоснабжения позволяют выделить некоторые дополнительные возможности при проведении анестезии. Например, кровоснабжение седалищного нерва не такое обильное, как у большинства других периферических нервов, что пролонгирует регионарный блок, чем при других БПН, при добавлении адреналина к МА [4].

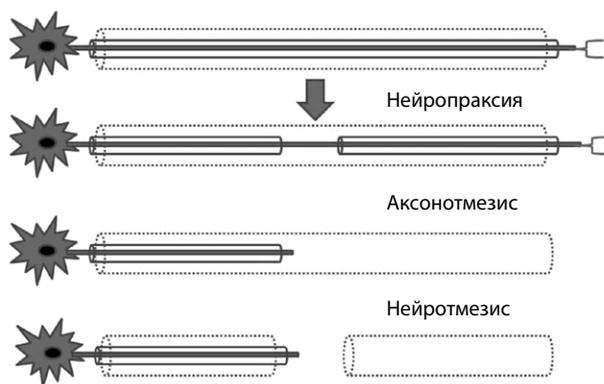
## ■ КЛАССИФИКАЦИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Тяжесть повреждения нерва классифицируется по степени повреждения аксонов. В зависимости от пораженной части существует две основные анатомические классификации повреждений нерва [9]:

- классификация Seddon;
- классификация Sunderland.

Знание классификаций ППН поможет определиться с прогнозом и выбором тактики лечения. Согласно классификации Seddon выделяется 3 вида повреждений нервов – нейропраксия, аксонотмезис, нейротмезис (рис. 5) [10].

Нейропраксия («нерв не работает») возникает, когда повреждение ограничивается в пределах миелиновой оболочки, а остальная часть нерва остается интактной. Потеря функции происходит в результате блокады проводимости. Клинически отмечается полный паралич мышц, иннервируемых нервом, но некоторая чувствительность может сохраняться, вегетативная функция чаще всего сохранена. Нейропраксия наблюдается при чрезмерном растяжении или сдавлении нерва. Прогноз при



**Рис. 5. Степени повреждения нерва по классификации Seddon [9]**  
**Fig. 5. The degree of nerve injury according to the Seddon classification [9]**

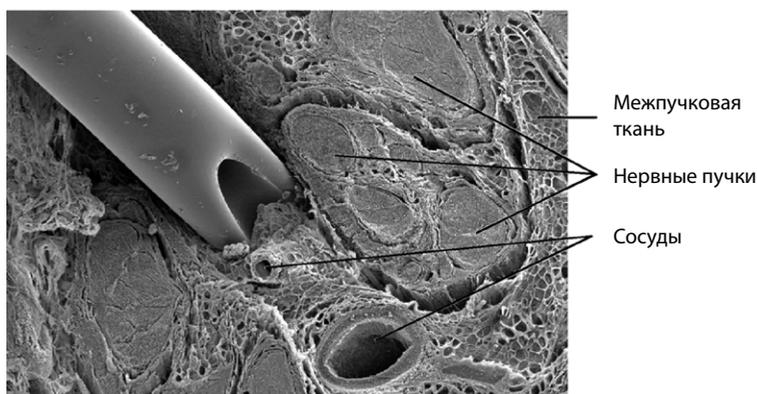
таким повреждении благоприятный, восстановление происходит в течение нескольких недель или месяцев (в среднем 6–8 недель) [4, 9].

Аксонотмезис («аксоны разделены») – нарушение непрерывности аксонов с частичным прерыванием / без частичного прерывания соединительной ткани (эндо-, пери- и/или эпиневрия). Возникает в результате механического повреждения: фасцикулярный прокол, тупая травма или разможнения нерва, а также возможно от токсического воздействия (рис. 6) [4, 9].

Повреждение лучевого нерва, связанное с переломом диафиза плечевой кости, – типичный пример аксонотмезиса [4]. При клиническом обследовании отмечается полная потеря двигательной, сенсорной и вегетативной функции. Поскольку аксоны, расположенные дистальнее места повреждения, подверглись валлеровской дегенерации (разрушение участка аксона, отделенного от основной части нейрона при разрыве), проводимость теряется как в месте повреждения, так и дистальнее него. Восстановление может быть длительным и переменным, в зависимости от степени (частичной или полной) нарушения целостности периневрия и отдаленности места повреждения до иннервируемой мышцы. В некоторых случаях может потребоваться нейрохирургическое вмешательство [4, 9].

Нейротмезис («рассечение целого нерва») относится к полному пересечению нерва (аксона, эндо-, пери- и эпиневрия). Дистальнее места повреждения наблюдается дегенерация аксонов. Нейротмезис может быть вызван рядом причин: прямым ранением, тракционной травмой, инъекцией токсических веществ или ишемией. Прогноз после тракционного повреждения хуже, чем при восстановлении после прямого ранения нерва. Нейротмезис обычно требует хирургического вмешательства, и прогноз неблагоприятен [4, 9].

Результаты клинического осмотра и оценки нейрофизиологии могут быть одинаковыми для аксонотмезиса и нейротмезиса, однако существует четкая разница в подходах к лечению и прогнозах [9].



**Рис. 6. Пункция большеберцового нерва человека *in vitro* иглой для нейростимуляции. Сканирующая электронная микроскопия [6]**

**Fig. 6. Puncture of the human tibial nerve *in vitro* with neurostimulation needle. Scanning electron microscopy [6]**



**Таблица 1**  
**Сравнение классификаций Sunderland и Seddon и интактной соединительной ткани нерва [9]**  
**Table 1**  
**Correlation between Sunderland and Seddon classifications and intact nerve connective tissue [9]**

Повреждение по Seddon	Повреждение по Sunderland	Аксон	Эндоневрий	Периневрий	Эпиневрий	Симптомы	Восстановление
Нейропраксис	1-й тип	+	+	+	+	Парестезия, частичный или полный паралич	Полное (до 3 месяцев)
Аксонотмезис	2-й тип	-	+	+	+	Парестезия, частичный или полный паралич	Обычно полное (1–6 месяцев)
Аксонотмезис	3-й тип	-	-	+	+	Парестезия, дизестезия, частичный или полный паралич	Частичное (1–2 года)
Аксонотмезис	4-й тип	-	-	-	+	Гипостезия, дизестезия, полный паралич	Требуется операция
Нейротмезис	5-й тип	-	-	-	-	Анестезия, полный паралич	Требуется операция
Комбинация	6-й тип	-	-	-	-	Парестезия, частичный или полный паралич	Требуется операция

Примечания: «+» – неповрежденная структура; «-» – поврежденная структура.

Большинство послеоперационных неврологических симптомов, связанных с РА, клинически выражены по типу нейропраксии [4].

Классификация Seddon не разделяет все степени внутриневрального повреждения (особенно при аксонотмезисе) и имеет ограничения в применении на практике [9]. Классификация Sunderland лишена данного недостатка, и в ней описывается 5 типов повреждения нерва, а позже Mackinnon и Dellon добавили травму 6-й степени [11, 12]. В табл. 1 обобщена корреляция между классификациями Sunderland и Seddon и сохраненной целостностью соединительной ткани.

## ■ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ

Механизмы ППН до конца не изучены и могут быть разделены на 4 группы: механические, химические, сосудистые и воспалительные [4].

Механические повреждения включают в себя сжатие, растяжение, разрыв или инъекцию. Кратковременная компрессия или защемление нерва может привести к блокаде проводимости, а длительная – к очаговой демиелинизации некоторых аксонов. При проведении РА встречается сдавление нерва иглой или инъекцией внутрь самого нерва. Описано предположение о том, что интраневральная инъекция

приводит к устойчивому высокому внутринеуральному давлению, которое при превышении давления окклюзии капилляров вызывает ишемию нерва и потенциальное повреждение нервной ткани [4].

Одной из основных причин ППН, связанных с регионарной блокадой, является механическое повреждение инъекцией МА в пучок (прямая травма иглой и введение МА). При этом происходит разрыв периневрия и потеря защитной среды внутри пучка с последующей дегенерацией миелина и аксонов. Также возможно растяжение нервных волокон при длительном нахождении в нефизиологическом положении или крайней точке физиологического положения [4].

Нарушение кровообращения нерва во время блокады может привести к локальной или диффузной ишемии как результат прямого повреждения нейрональных сосудов, острой окклюзии артерий, из которых берут свое начало *vasa nervorum*, или в результате кровоизлияния в оболочку нерва. Также ишемия может наступить после нарушения микроциркуляции внутри нервного пучка при применении жгутов или вследствие других сдавливающих процессов [4].

Обилие соединительной ткани защищает нерв от компрессии, поскольку внешние силы не передаются непосредственно на эпинеуральные сосуды. МА и адьюванты потенциально снижают эндоневральный кровоток в зависимости от препарата и его концентрации. Эпинефрин способен вызвать локальную вазоконстрикцию, но его роль в возникновении ишемии и ППН остается недоказанной. Травма от инъекции может еще больше нарушить кровоток. Внешняя или внутренняя гематома, образованная при непреднамеренной пункции сосуда, сдавливает нервные пучки и сосуды нерва, что приводит к ишемии и воспалению нервной ткани [4].

Химическое повреждение нерва возникает в результате тканевой токсичности инъекционных растворов (например, МА, спирта или фенола) или их добавок. Токсичный раствор может быть введен непосредственно в нерв или в окружающие ткани, вызывая как острую воспалительную реакцию, так и хронический фиброз, который опосредованно поражает нерв. Однако большая часть исследований нейротоксичности МА проводилась на моделях *in vitro* [4].

В литературе описываются факты миотоксического, нейротоксического и цитотоксического действий почти всех МА в различных тканях при определенных условиях. Существует прямая корреляция между концентрацией МА и продолжительностью воздействия на нерв с гибелью шванновских клеток, разрушением миелина и инфильтрацией макрофагами [4].

Существенное снижение концентрации МА к моменту достижения ими аксонов создает трудность в экстраполяции данных исследований на клиническую практику [4].

Место инъекции анестетика (экстраневральное, внутринеуральное межпучковое или внутripучковое) может быть основным фактором, определяющим нейротоксичность, особенно если концентрация высока, а продолжительность воздействия увеличена адьювантами. Большинство веществ, вводимых внутрь пучка, приводят к серьезному повреждению, в отличие от попадания тех же веществ в межпучковое пространство. Проникновение иглы в нерв приводит к минимальным последствиям, если оно не сочетается с инъекцией МА в нервный пучок [4].

Farber с коллегами сообщили, что все широко используемые МА (бупивакаин, лидокаин и ропивакаин) вызывали ППН при внутripучковом введении. В их исследовании степень выраженности травмы уменьшалась с увеличением расстояния



от места инъекции. Следует отметить, что даже внутривенное введение 0,9%-ного раствора натрия хлорида приводило к незначительному повреждению нервов. Таким образом, травматизация происходит от инъекции любого вещества в нерв [13].

В другом исследовании Iohom и соавт. обнаружили, что внутривенная инъекция клинически значимых концентраций ропивакаина не оказывала негативного влияния на моторную функцию седалищного нерва у крыс [14].

Воспалительные механизмы ППН играют важную роль в развитии неврологического дефицита после БПН. Неспецифическое воспаление, возникающее в периферических нервах, может выявляться как в пределах оперируемой области, так и вдали от места операции, что затрудняет дифференцировку от других причин ППН. Например, предполагается, что воспалительные механизмы ответственны за персистирующее повреждение диафрагмального нерва после блокады плечевого сплетения межлестничным доступом при операциях в области плеча [15].

## ■ ЭТИОЛОГИЯ

Травматизация нерва может возникнуть в результате действия факторов, связанных как с техникой анестезии и/или особенностями оперативного вмешательства, так и с самим пациентом [4].

Несколько потенциально модифицируемых факторов анестезии могут влиять на вероятность ППН после блокады. К ним относятся [16]:

- «дизайн» иглы;
- время блокады по отношению к седации / общей анестезии;
- выбор доступа для блокады;
- выбор местного анестетика;
- использование адъювантов;
- техника локализации нерва.

Характеристика кончика иглы влияет на вероятность проникновения в нервный пучок и повреждения нерва. Selander и его коллеги обнаружили, что игла со скосом 45° («короткий срез») гораздо реже проникает в периневрий и вызывает повреждение пучка, чем игла со скосом 15° («длинный срез»). Вероятно, нервный пучок отталкивается от иглы с коротким срезом и прокалывается острием с длинным (острым) скосом. Также в литературе отмечено, что иглы с коротким срезом вызывают парестезию, означающую надвигающееся повреждение нерва, раньше, чем игла с длинным срезом [17]. Однако в исследованиях на животных было замечено, что при прокалывании пучка гистологически отмечалось более тяжелое повреждение нерва при использовании иглы с коротким срезом по сравнению с иглой с длинным скосом [17, 18]. Хотя отсутствуют экспериментальные данные об их влиянии на частоту или тяжесть повреждения нервов у людей, в большинстве случаев БПН выполняются с помощью игл с коротким срезом [16].

Тяжесть ППН после перфорации нерва иглой связана с диаметром иглы; однако разницы не существует в отношении степени воспаления после травмы иглой [4].

Недостаточно доказательств для вывода о влиянии на риск травматизации нерва выполнения БПН у пациентов в бодрствующем состоянии, под седацией или общей анестезией [19]. Основная проблема при выполнении РА под седацией или наркозом заключается в отсутствии обратной связи от пациента (не могут сообщить о боли/парестезии во время выполнения блокады) [16, 19]. Хотя парестезии не являются иде-

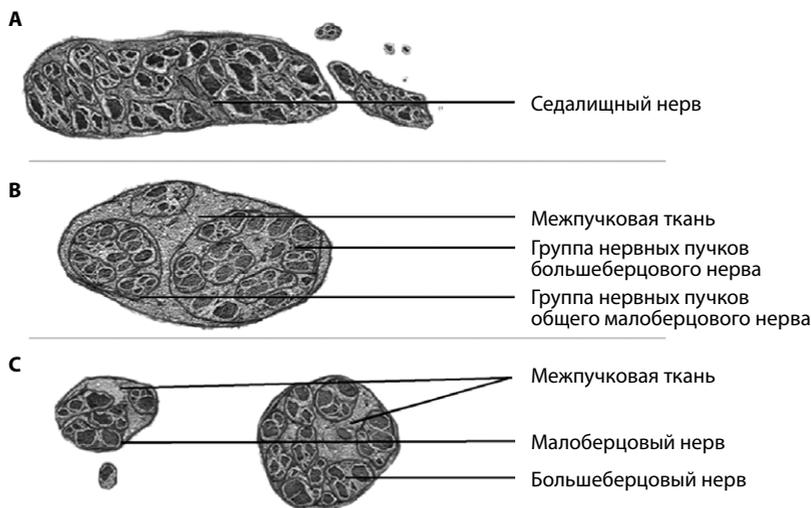
альным маркером ППН, многие анестезиологи выбирают рутинную блокаду у пациентов в сознании [16]. В определенных обстоятельствах (например, педиатрический профиль, пациенты с двигательными нарушениями или задержкой развития) риск непреднамеренного движения пациента или неспособность пациента сообщить о парестезии даже в бодрствующем состоянии означает, что предпочтительнее выполнение блокады под общей анестезией или седацией [19].

Выбор доступа при блокадах тоже может влиять на риск ППН. Инъекции МА в более проксимальные участки могут быть сопряжены с более высоким риском ППН по сравнению с дистальными частями. Вероятно, это связано с различиями в архитектуре нервов, в первую очередь с соотношением нервной и межпучковой соединительной ткани (рис. 7) [4].

Даже если игла проникает в нерв, пучки с большей вероятностью отодвинутся в сторону, что снижает риск внутripучковой инъекции, в то время как наличие большого количества нервной ткани и меньшего количества соединительной ткани увеличивает риск фасцикулярного повреждения. Достоверного подтверждения различий в выборе доступа и частоте ППН в клинических исследованиях получено не было [4, 5]. Техники локализации нерва при РА описаны ниже.

Травматизация нерва может произойти как во время, так и после операции (табл. 2).

Основным фактором в патогенезе нейропатии периферического нерва после применения жгута является не ишемия, а прямое сдавление манжетой. Травма нервных волокон характеризуется повреждением микрососудов, образованием отека, разрушением миелина и дегенерацией аксонов. Общепринятым при обескровливании операционного поля считается давление в манжете жгута на 150 мм рт. ст. выше



**Рис. 7. Поперечный разрез седалищного нерва в подъягодичной области (А), срединно-бедренной области (В) и большеберцового и малоберцового нервов в подколенной области (С) [6]**  
**Fig. 7. Transversal section of sciatic nerve at subgluteal region (A), mid-femoral region (B), and tibial and peroneal nerves at popliteal region (C) [6]**



**Таблица 2**  
**Хирургические причины ППН в интра- и послеоперационном периоде [1]**  
**Table 2**  
**Surgical causes of PNI in the intra- and postoperative period [1]**

Интраоперационные причины	Послеоперационные причины
Хирургический жгут (давление, продолжительность, размер/подгонка манжеты)	Послеоперационная воспалительная нейропатия
Позиция оперируемой конечности	Устройства для иммобилизации, такие как гипсовые повязки/скобы, с прямой компрессией
Расположение интактной конечности	Положение конечности после операции
Разрез/диссекция	Длительная иммобилизация в нефизиологическом положении конечностей
Ретракция / растяжение / давление на нервы	Отек конечности в иммобилизирующем устройстве
Введение фиксаторов или других острых инструментов	Отсутствие восприятия боли или давления из-за опиоидов или онемения конечностей
Электрокаутерная термическая травма	
Чрезмерное растяжение или неправильное положение конечностей/суставов	

систолического артериального давления для нижних конечностей и на 100 мм рт. ст. выше для верхних конечностей. Однако абсолютные безопасные уровни определить затруднительно. При неправильном наложении, несоответствующем размере манжеты или использовании в течение длительного времени жгут может привести к нейропраксии [1].

ППН, связанное с давлением турникетом на нижележащий нерв, часто приводит преимущественно к моторному дефициту, чем к сенсорному (в отличие от ишемического инсульта). Отсюда и исторический термин «турникетный паралич» [1].

Интраоперационные поражения нервов связаны не только с обескровливающими приспособлениями. Учитывая особенности и высокотехнологический характер хирургических вмешательств на конечностях с использованием разнообразных инструментов, возрастает риск непреднамеренного острого повреждения нерва режущими поверхностями, а также тупого сдавления ретракторами, крючками и элеваторами. Существует потенциальный риск ППН непосредственно частями имплантируемых металлических конструкций, особенно высока вероятность при использовании спиц. Вариабельность анатомии нервов лишь увеличивает частоту возможных интраоперационных травм [1].

Хирургическое положение в операционной может играть решающую роль в ППН, и его следует учитывать, особенно когда используются другие положения, кроме физиологического на спине. Известно, что положение на животе, положение Тренделенбурга и при литотомии предрасполагают к ППН. Кроме того, боковое положение с большей вероятностью приведет к травматизации нервов плечевого сплетения, чем положение «на шезлонге» при операциях в области плеча (рис. 8) [1].

При длительном сидячем положении отмечались нейропраксии одного или обоих седалищных нервов. Наклон головы вбок в положении сидя может привести к растяжению плечевого сплетения, что также вызывает компрометацию нерва [1].

Положение конечности после операции также может способствовать травматизации нерва, например, длительная иммобилизация в сгибании опасна для локтевого нерва, который находится в положении постоянного растяжения. Сочетание



**Рис. 8. Боковое положение пациента на операционном столе при операции на плечевой кости [1]**  
**Fig. 8. Lateral position of the patient on the operating table during surgery on the humerus [1]**

этого положения с относительной неподвижностью и неизбежным послеоперационным отеком может предрасполагать к развитию синдрома кубитального канала. Еще одной проблемой в послеоперационном периоде является само иммобилизирующее устройство. Гипсовые повязки и ортезы могут создавать внешний футляр при выраженном послеоперационном отеке конечности. Длительный контакт с участком подлежащей кожи, вызванный иммобилизирующей шиной, корсетом или гипсовой повязкой, может привести к дефициту чувствительности в этой области просто в результате пролонгированного сдавления сенсорных рецепторов кожи (ишемия пяточной области после блокады седалищного нерва). Особенно увеличивается степень влияния этих факторов на фоне послеоперационной анальгезии конечности [1].

Другой потенциальной причиной повреждения нерва, без явной связи с регионарной анестезией или зоной вмешательства, является послеоперационная воспалительная нейропатия (ПОВН). При этой патологической форме операционная травма с повреждением тканей приводит к иммунной стимуляции, которая выражается в отеке, микрососудистых нарушениях, утрате миелина, а также в повреждении аксонов с притоком клеток острого воспаления. Эта воспалительная дисфункция нерва может возникать в области хирургического вмешательства, на отдаленном участке той же конечности [1, 26]. В 2010 году Staff с коллегами была обобщена самая обширная на сегодняшний день база данных о случаях ПОВН [26].

Подлежит первичной оценке предоперационный неврологический дефицит, будь то из-за ущемления нерва или из-за метаболических (сахарный диабет (СД), гипотиреоз, нарушения питания и др.), ишемических, токсических или наследственных причин (в т. ч. демиелинизирующие заболевания). Многие эти состояния являются субклиническими, однако они могут быть ассоциированы с повышенным риском ППН в послеоперационном периоде [4, 25].



Диабетические поражения нервов распространены и представляют собой широкий спектр клинических проявлений, обычно приводящих к дистальным симметричным сенсорным полинейропатиям. Пожилые пациенты с СД могут иметь комбинированное поражение проксимальных и дистальных отделов периферической нервной системы (ПНС), что подвергает этих пациентов повышенному риску ППН. Снижение кровотока в нервных волокнах при диабете приводит к воздействию более высоких концентраций МА, что на фоне хронической ишемической гипоксии может усилить токсический эффект препаратов [4, 25].

Точный риск ППН при РА при тяжелых заболеваниях периферических сосудов, васкулитах, курении и артериальной гипертензии неизвестен. Несмотря на это, пациенты с такими состояниями могут быть более уязвимыми к повторным ишемическим инсультам в периоперационном периоде, как и пациенты с нейропатиями, вызванными злоупотреблением алкоголем и приемом цисплатина [4, 25].

### ■ ТЕХНИКИ ЛОКАЛИЗАЦИИ НЕРВА ПРИ РА

Все существующие профилактические меры при ППН направлены на минимизацию контакта иглы с нервом. Выделяют ряд стратегий, снижающих потенциальный риск такого повреждения при БПН [4, 16]:

- избегание парестезий;
- нейростимуляция;
- УЗИ;
- мониторинг инъекционного давления при введении МА.

Врач-анестезиолог при выполнении блокады должен стараться избегать появления парестезий, однако их появление не является чувствительным признаком травматизации оболочки нерва иглой. По данным исследований, 38% пациентов отмечали парестезии при визуально подтвержденном контакте иглы с нервом [20]. Таким образом, отсутствие этих неприятных ощущений при проведении блокады нерва не исключает соприкосновения нерва с иглой. Повреждение нерва встречается как у пациентов, отмечавших выраженные парестезии во время РА, так и у не испытывающих этого состояния при БПН [16, 20]. Выраженная боль или «бегание мурашек» при продвижении иглы или в момент введения анестетика косвенно указывают на внутриневральное введение, что требует прекращения инъекции и немедленного изменения положения иглы [4, 16].

Стимуляция периферических нервов как метод локализации характеризуется относительно низкой чувствительностью, но высокой специфичностью для прогнозирования относительной близости иглы к нерву, что позволяет предположить, что ответ фактически отражает расстояние игла – нерв [4]. В исследованиях отмечено, что двигательная реакция при силе тока менее 0,2 мА указывает на интраневральное расположение кончика иглы [4, 16].

Ультразвуковой контроль – в настоящее время основной метод выполнения БПН. Однако частота ППН не изменилась по мере увеличения использования УЗИ. Анестезиологу затруднительно своевременно отличить интра- и экстрафасцикулярное размещение кончика иглы, что обусловлено качеством ультразвукового изображения, которое зависит от навыков выполняющего анестезию, конституциональных особенностей самого пациента и аппарата УЗИ [3, 4].



**Рис. 9. Манометр давления при инъекции МА (BBraun BSmart) [24]**  
**Fig. 9. Pressure manometer for LA injection (BBraun BSmart) [24]**

К сожалению, ни один из вышеперечисленных методов в клинических исследованиях не продемонстрировал себя как лучший в сравнении с другими методиками для профилактики ППН [21–23].

Размещение кончика иглы внутри пучка может привести к высокому давлению при инъекции МА и развитию интраневрального повреждения. Напротив, экстрафасцикулярное размещение иглы связано с более низким давлением. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить «безопасные» значения давления при инъекции для блокад различных нервов. На основании имеющихся данных разумной стратегией представляется недопущение высокого сопротивления и давления инъекции МА  $\geq 15$  psi (рис. 9) [4, 16].

Объем данных, полученный на сегодняшний день, позволяет предположить, что высокое давление при инъекции МА позволяет верифицировать внутripучковую инъекцию, но не инъекцию в межпучковое пространство (при инъекции в рыхлую периневральную соединительную ткань давление не будет более 15 psi) [4, 16].

## ■ ДИАГНОСТИКА

Важно, своевременно обследовав пациента и задокументировав клинические признаки, в первоочередном порядке проверить и исключить обратимые причины нейропатии (например, гематома или тугая повязка, вызывающие компрессию и ишемию нерва).

Если диагноз указывает на травматизацию нерва, произошедшую в периоперационном периоде, то повреждение во время анестезии – это не то же самое, что повреждение, вызванное анестезией (или анестезиологом); наиболее тяжелая периоперационная травматизация нервов часто связана с хирургической операцией, а не с техникой анестезии или положением пациента [1, 4, 16].



Первоначальная коммуникация должна включать в себя информирование пациента о том, что большинство ППН разрешается самостоятельно; около 95% послеоперационных сенсорных изменений исчезают в течение 4–6 недель (с подавляющим большинством заживления в течение первой недели), 99% – в течение первого года [3].

Повреждение нервов может проявиться сенсорными (от парестезий до анестезии) и/или двигательными расстройствами, а также появлением нейропатической боли. В раннем послеоперационном периоде после БПН пациенты наиболее часто (до 15%) жалуются на появление парестезий [2].

При подозрении на ППН необходимо провести неврологический осмотр – оценку чувствительности и двигательной функции всех четырех конечностей и функционирования черепных нервов. Дальнейшее исследование потенциальных причин повреждения нерва должно проводиться неврологом и нейрохирургом [4, 25].

Наиболее часто используемой системой оценки сенсорной и моторной функции является система Medical Research Council (MRC). Эти шкалы являются довольно грубой мерой, но их легко применять в клинической ситуации без специального оборудования [9].

Для определения уровня и верификации причины травматизации нерва применяются данные исследования [4, 9, 16]:

- УЗИ;
- магнитно-резонансная томография (МРТ);
- электронейрография (ЭНГ), электромиография (ЭМГ);
- биопсия нерва.

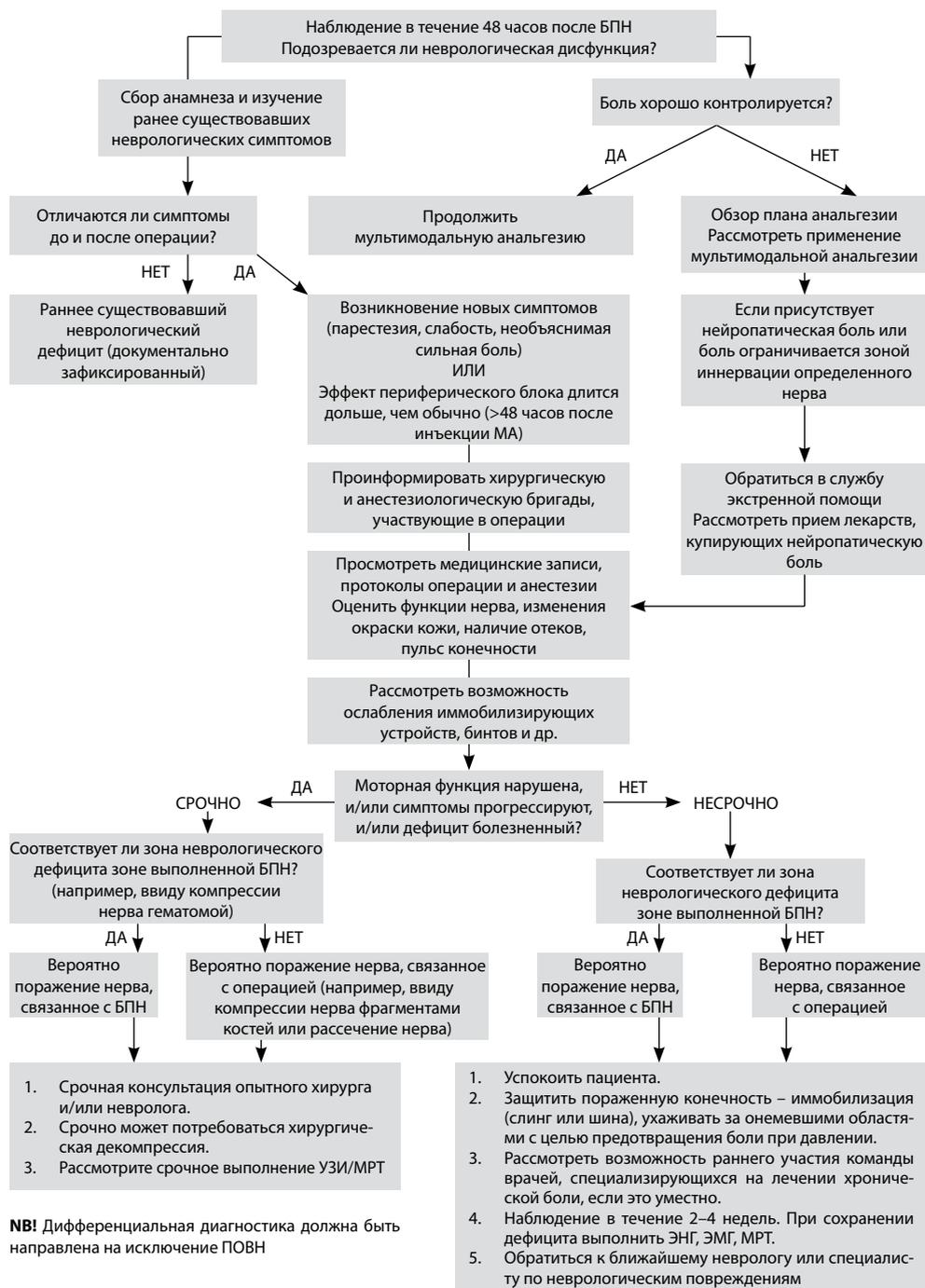
В целом нейрофизиологические тесты позволяют различать травмы аксонов без дегенерации и с дегенерацией дистальных отделов. Если аксонотмезису подверглись все волокна нерва, то результаты будут неотличимы от нейротмезиса. Однако если есть смешанное поражение с некоторыми интактными волокнами, то их обнаружение будет означать, что нервный ствол не был поврежден [9].

Может пройти период до 2 недель с момента травмы до полной дегенерации нейронов; следовательно, ЭНГ и ЭМГ могут давать ложно обнадеживающие результаты в этот период и целесообразно откладывать проведение этих исследований примерно до 2 недель после предполагаемого повреждения [16].

Есть определенные трудности, связанные с распознаванием и проведением неврологической оценки ППН. Следует помнить, что послеоперационная седация или обезболивание могут маскировать данный тип осложнений [25].

Учитывая осведомленность пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, о ранних послеоперационных неврологических симптомах после РА, все проявления неврологического характера ошибочно воспринимают как норму, предполагая непосредственную связь с анестезией. Поздно сообщают медперсоналу о дискомфортных состояниях, отличающихся от «физиологического» неврологического дефицита после РА [25]. С другой стороны, пациенты часто не знают, чего ожидать после операции, и могут предположить, что возникшие послеоперационные симптомы нормальны, и также не проинформировать медперсонал.

Иммобилизация конечности, дренажи ограничивают уровень активности пациента в послеоперационном периоде, так что неврологический дефицит после операции может оставаться незамеченным до тех пор, пока не начнется реабилитационный этап с задачей восстановления нормального уровня двигательной активности [25].



**Рис. 10. Алгоритм наблюдения за пациентом после БПН и начальное лечение послеоперационной непредвиденной/устойчивой неврологической дисфункции [27]**

**Fig. 10. Algorithm for follow-up of the patient after BPN and initial management of postoperative unexpected/persistent neurological dysfunction [27]**



Оценка выявленных послеоперационных неврологических симптомов затруднительна. Электрофизиологическое тестирование имеет ограничения в возможности адекватного доступа к мышцам и нервам. Особенности РА и хирургические подходы к различной патологии, как правило, малоизвестны большинству неврологов, что усложняет процесс верификации структур, которые подвергались наибольшему риску во время операции, или установления того, какой механизм повреждения мог быть наиболее вероятным при данном хирургическом или анестезиологическом пособии. Во многих учреждениях запись об анестезии отформатирована таким образом, что врачу другой специальности сложно извлечь полезную информацию. Верному неврологическому заключению способствует прямое и откровенное обсуждение между анестезиологической, хирургической и неврологической службами [25].

Не стоит забывать о сопутствующих заболеваниях пациента, которые могут внести свой вклад в ППН, особенно ранее не диагностированных (например, СД). Поэтому кроме визуализирующих методов исследования пациенту следует выполнить общеклинические анализы, в том числе с исследованием уровня в крови витаминов  $B_6$  и  $B_{12}$ , тиреотропного гормона, глюкозы [4, 16].

Наиболее распространенные дифференциальные диагнозы, которые нужно учитывать при подозрении на ППН в периоперационном периоде, следующие: периферическая нейропатия вследствие СД, злоупотребления алкоголем, гипотиреоз или недостаточность питания, миелопатия, радикулопатия, травма или инфаркт спинного мозга, заболевания мышечной системы (в т. ч. наследственные) [4, 16].

В 2020 году общество регионарной анестезии Великобритании (RA-UK) и общество ортопедов Великобритании выпустили алгоритм наблюдения за пациентами после РА и своевременного лечения послеоперационного неврологического дефицита (рис. 10) [27].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Периоперационное повреждение периферических нервов не всегда связано с РА и является полиэтиологическим явлением, зависящим от вида операции, положения пациента на операционном столе и многих других факторов. К счастью, подавляющее большинство ППН в конечном итоге проходят, а риск необратимого повреждения крайне низок. Понимание анатомии и патофизиологии травматизации нерва может позволить клиницистам свести к минимуму нежелательные явления. Разработка отечественных рекомендаций по профилактике ППН в периоперационном периоде поможет врачам различных специальностей существенно снизить риск осложнений и оказать качественную и своевременную медицинскую помощь данной группе пациентов.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Orebaugh S.L. Perioperative Nerve Injury Unrelated to Nerve Blockade. *NYSORA*. Available at: <https://www.nysora.com/foundations-of-regional-anesthesia/complications/perioperative-nerve-injury-unrelated-nerve-blockade> (accessed 24 February 2022).
2. O'Flaherty D., McCartney C.J.L., Ng S.C. Nerve injury after peripheral nerve blockaded current understanding and guidelines. *BJA Education*. 2018;18(12):384–390. doi: 10.1016/j.bjae.2018.09.004
3. Carey B., Barrington M. Nerve Injury in Regional Anaesthesia. *WFSA*. Available at: [https://resources.wfsahq.org/wp-content/uploads/422\\_english.pdf](https://resources.wfsahq.org/wp-content/uploads/422_english.pdf) (accessed 24 February 2022).
4. Barrington M.J., Brull R., Reina M. Complications and prevention of neurological injury with peripheral nerve blocks. *NYSORA*. Available at: <https://www.nysora.com/topics/complications/complications-prevention-neurologic-injury-peripheral-nerve-blocks> (accessed 24 February 2022).

## Повреждение периферических нервов при регионарной анестезии в периоперационном периоде как многофакторная проблема (обзор литературы)

---

- Neal J.M., Barrington M.J., Brull R. The second ASRA practice advisory on neurologic complications associated with regional anesthesia and pain medicine. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2015;40(5):401–430. doi: 10.1097/AAP.0000000000000286
- Reina M.A., de Andrés J.A., Hadzic A. Atlas of Functional Anatomy for Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Heidelberg: Springer*. 2015;935. doi: 10.1007/978-3-319-09522-6
- Reina M.A., López A., Villanueva M.C. The blood-nerve barrier in peripheral nerves. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2003;50(2):80–86. doi: 10.1007/978-1-60761-938-3\_6
- Reina M.A., Arriazu R., Collier C.B. Electron microscopy of human peripheral nerves of clinical relevance to the practice of nerve blocks. A structural and ultrastructural review based on original experimental and laboratory data. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2013;60(10):552–562. doi: 10.1016/j.redar.2013.06.006
- Hems T. Nerve injury: Classification, clinical assessment, investigation, and management. *Living Textbook of Hand Surgery*. 2014;1–12. doi: 10.5680/lhhs000030
- Seddon H.J. A classification of nerve injuries. *Br Med J*. 1942;2(4260):237–239. doi: 10.1136/bmj.2.4260.237
- Sunderland S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain*. 1951;74(4):491–516. doi: 10.1093/brain/74.4.491
- Mackinnon S.E., Dellon A.L. Classification for nerve injuries as the basis of treatment. *Surgery of the Peripheral Nerve*. New York: Thieme Medical Publisher. 1988;35–63.
- Farber S.J., Saheb-Al-Zamani M., Zieske L. Peripheral nerve injury after local anesthetic injection. *Anesth Analg*. 2013;117(3):731–739. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182a00767
- Ihohom G., Lan G.B., Diarra D.P. Long-term evaluation of motor function following intraneural injection of ropivacaine using walking track analysis in rats. *Br J Anaesth*. 2005;94(4):524–529. doi: 10.1093/bja/aei079
- Kaufman M.R., Elkwood A.I., Rose M.I. Surgical treatment of permanent diaphragm paralysis after interscalene nerve block for shoulder surgery. *Anesthesiology*. 2013;119:484–487. doi: 10.1097/ALN.0b013e31829c2f22
- Hewson D.W., Bedford N.M., Hardman J.G. Peripheral nerve injury arising in anaesthesia practice. *Anaesthesia*. 2018;73(Suppl. 1):51–60. doi: 10.1111/anae.14140
- Selander D., Dhunér K.G., Lundborg G. Peripheral nerve injury due to injection needles used for regional anesthesia. An experimental study of the acute effects of needle point trauma. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1977;21(3):182–188. doi: 10.1111/j.1399-6576.1977.tb01208.x
- Rice A.S.C., McMahon S.B. Peripheral nerve injury caused by injection needles used in regional anaesthesia: Influence of bevel configuration, studied in a rat model. *British Journal of Anaesthesia*. 1992;69(5):433–438. doi: 10.1093/bja/69.5.433
- Bernards C.M., Hadzic A., Suresh S. Regional anesthesia in anesthetized or heavily sedated patients. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2008;33:449–460. doi: 10.1016/j.rapm.2008.07.529
- Perlas A., Niazi A., McCartney C. The sensitivity of motor response to nerve stimulation and paresthesia for nerve localization as evaluated by ultrasound. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2006;31(5):445–450. doi: 10.1016/j.rapm.2006.05.017
- Neal J.M. Ultrasound-guided regional anesthesia and patient safety: An evidence based analysis. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2010;35:59–67. doi: 10.1097/AAP.0000000000000295
- Barrington M.J., Watts S.A., Gledhill S.R. Preliminary results of the Australasian Regional Anaesthesia Collaboration: A prospective audit of more than 7000 peripheral nerve and plexus blocks for neurologic and other complications. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2009;34:534–541. doi: 10.1097/aap.0b013e3181ae72e8
- Orebaugh S.L., Williams B.A., Vallejo M. Adverse outcomes associated with stimulator-based peripheral nerve blocks with versus without ultrasound visualization. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2009;34:251–255. doi: 10.1097/AAP.0b013e3181a3438e
- Smith R.L., West S.J., Wilson J. Using the BBraunBSmart™ Pressure Manometer to Prevent Unsafe Injection Pressures During Simulated Peripheral Nerve Blockade: A Pilot Study. *The Open Anesthesiology Journal*. 2021;15:49–59. doi: 10.2174/2589645802115010049
- Watson J.C. Assessment of Neurologic Complications of Regional Anesthesia. *NYSORA*. Available at: <https://www.nysora.com/topics/complications/assessment-neurologic-complications-regional-anesthesia> (accessed 24 February 2022).
- Staff N.P., Engelstad J., Klein C.J. Post-surgical inflammatory neuropathy. *Brain*. 2010;133:2866–2880. doi: 10.1093/brain/awq252
- Sebastian M.P., Quick T., Haslam N. Algorithm for management of nerve injury associated with regional anaesthesia. *RA-UK*. 2020. Available at: <https://www.ra-uk.org/images/Documents/DEFINITIVE RAUK BOA guidelines.pdf> (accessed 24 February 2022).



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.2.010>  
УДК 616.36-089.843-06-08:602.9



Коротков С.В.<sup>1</sup>✉, Лебедь О.А.<sup>2</sup>, Смольникова В.В.<sup>1</sup>, Пикиреня И.И.<sup>3</sup>, Щерба А.Е.<sup>1</sup>,  
Кривенко С.И.<sup>1</sup>, Руммо О.О.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,  
Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Городское клиническое патологоанатомическое бюро, Минск, Беларусь

<sup>3</sup> Белорусская медицинская академия последипломного образования,  
Минск, Беларусь

## Применение мезенхимальных стволовых клеток для лечения дисфункции трансплантата печени, вызванной хроническим отторжением. Клинический случай

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Коротков С.В. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, обработка данных, анализ полученных данных, подготовка текста; Лебедь О.А. – сбор материала, анализ полученных данных, подготовка текста; Смольникова В.В. – сбор материала, анализ полученных данных, подготовка текста; Пикиреня И.И. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование; Щерба А.Е. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование; Кривенко С.И. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование; Руммо О.О. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование.

Подана: 08.02.2022

Принята: 23.05.2022

Контакты: skorotkov@tut.by

### Резюме

Развитие осложнений иммуносупрессивной терапии (ИСТ) после трансплантации печени (ТП) требует ее минимизации. Минимизация иммуносупрессии в отдаленном периоде после трансплантации у 8% пациентов сопровождается развитием хронического отторжения (ХО).

Цель работы – демонстрация успешного лечения ХО трансплантата печени с применением мезенхимальных стволовых клеток (МСК) на фоне минимизации ИСТ у пациентки с почечным повреждением (ПП).

Пациентке с нерезектабельным альвеококкозом печени была проведена ТП. После операции пациентка получала трехкомпонентную ИСТ, которая через шесть месяцев была деэскалирована до монотерапии такролимусом (Тас). Через год после операции у пациентки развилась дисфункция трансплантата, которая сопровождалась максимальным ростом АСТ до 511 Ед/л и АЛТ до 507 Ед/л, ГГТП до 1753 ЕД/л и ЩФ до 474 ЕД/л. ИСТ была эскалирована: проведена дважды пульс-терапия глюкокортикостероидами, добавлены мофетила микофенолат, mTOR-ингибиторы, внутривенный иммуноглобулин. Трижды выполненная пункционная биопсия печени продемонстрировала хронизацию аллоиммунного конфликта. Развитие острого ПП на этапе терапии отторжения потребовало снижения дозировки Тас, что привело к росту цитолиза и холестаза. Инфузия аллогенных МСК в суммарной дозе  $8 \times 10^6$  клеток на кг

привела к нормализации лабораторных показателей. Концентрация Тас составила 0,8 нг/мл; функция почек восстановилась: уровень мочевины составил 7,1 ммоль/л, креатинина – 80 мкмоль/л, СКФ – 25 мл/мин. Применение МСК способствовало формированию толерогенного фона: отмечались рост супрессорной субпопуляции Т-регуляторных CD3+CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>-</sup> лимфоцитов и снижение эффекторных CD3+CD8+naïve Т-лимфоцитов, антиген-презентирующих миелоидных дендритных клеток и антител-продуцирующих CD19+naïve В-лимфоцитов.

МСК могут быть использованы при ХО как эффективный способ альтернативной ИСТ, позволяющей замещать иммуносупрессивный эффект базовых иммуносупрессантов.

**Ключевые слова:** альвеококкоз печени, мезенхимальные стволовые клетки, иммуносупрессивная терапия, трансплантация печени, хроническое отторжение, острое почечное повреждение

---

Korotkov S.<sup>1</sup>✉, Lebed' O.<sup>2</sup>, Smolnikova V.<sup>1</sup>, Pikirenya I.<sup>3</sup>, Shcherba A.<sup>1</sup>, Krivenko S.<sup>1</sup>, Rummo O.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> City Clinical Pathological Bureau, Minsk, Belarus

<sup>3</sup> Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

## Application of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Liver Graft Dysfunction Caused by Chronic Rejection. Case Report

**Conflict of interest:** nothing to declare.

Authors' contribution: Korotkov S. – development of research conception and design, collection of material, statistical data processing, analysis of the results of research, preparation of the text; Lebed' O. – collection of material, analysis of the results of research, preparation of the text; Smolnikova V. – collection of material, analysis of the results of research, preparation of the text; Pikirenya I. – development of research conception and design, analysis of the results of research, preparation of the text, editing; Shcherba A. – development of research conception and design, statistical data processing, analysis of the results of research, preparation of the text, editing; Krivenko S. – development of research conception and design, analysis of the results of research, preparation of the text, editing; Rummo O. – development of research conception and design, analysis of the results of research, preparation of the text, editing.

Submitted: 08.02.2022

Accepted: 23.05.2022

Contacts: skorotkov@tut.by

### Abstract

---

Development of immunosuppressive therapy (IST) complications after liver transplantation (LT) requires its minimization. Decrease of immunosuppression in the long-term period after transplantation in 8% of patients is accompanied with the development of chronic rejection (CR).

Purpose of the work – to demonstrate the successful treatment of liver transplant CR with mesenchymal stem cells (MSCs) in patient with acute kidney injury (AKI) and IST minimizing. Patient with unresectable liver alveococcosis underwent LT. After surgery patient received a



three-component IST, which after six months was de-escalated to tacrolimus monotherapy (Tac). A year after the operation graft dysfunction developed, which was accompanied by a maximum increase of AST up to 511 U/l and ALT up to 507 U/l, GGTP up to 1753 U/l and ALP up to 474 U/l. IST was escalated: pulse therapy with glucocorticosteroids was performed twice; mycophenolate mofetil, mTOR inhibitors, intravenous immunoglobulin were added. Thrice performed puncture liver biopsy demonstrated the chronicity of the alloimmune conflict. Developed AKI in the process of anti-rejection therapy required decreasing of Tac, which led to increase of cytolysis and cholestasis. Infusion of allogeneic MSCs with a total dose of  $8 \times 10^6$  cells per kg led to normalization of laboratory blood tests. The Tac concentration was 0.8 ng/ml; kidney function recovered: urea level was 7.1 mmol/l, creatinine – 80  $\mu$ mol/l, GFR – 25 ml/min. Application of MSCs formed immunotolerance: the suppressor subpopulation of T-regulatory CD3+CD4+CD25<sup>high</sup>CD127 lymphocytes increased and effector CD3+CD8+naïve T-lymphocytes, antigen-presenting myeloid dendritic cells, and antibodies-producing CD19+ naïve B-lymphocytes decreased. MSCs can be used in CR as an effective alternative IST that can replace the immunosuppressive effect of basic immunosuppressants.

**Keywords:** liver alveococcosis, mesenchymal stem cells, immunosuppressive therapy, liver transplantation, chronic rejection, acute kidney injury

## ■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время трансплантация является единственным радикальным методом лечения пациентов с терминальными заболеваниями печени. Долгосрочная десятилетняя выживаемость после трансплантации печени, по данным различных авторов, достигает 70% [1, 2]. Хорошие результаты лечения после операции связаны с адекватной иммуносупрессивной терапией. Тем не менее прием иммуносупрессантов (ИС) сопряжен с развитием осложнений, обусловленных в первую очередь нефротоксичностью базовых препаратов группы ингибиторов кальцинейрина (ИКН) – такролимуса и циклоспорина. Частота развития поражения почек, по данным литературы, составляет 48–73%, при этом у 18–79% пациентов в послеоперационном периоде развивается хроническая почечная недостаточность, 10% из них впоследствии нуждаются в проведении почечно-заместительной терапии [3, 4].

Коррекция неблагоприятных последствий приема ИКН возможна за счет снижения дозы такролимуса и циклоспорина. Однако такой подход может привести к развитию отторжения и нарушению функции трансплантата [5]. Минимизация иммуносупрессивной терапии в отдаленном периоде после трансплантации у 8% пациентов сопровождается хронизацией аллоиммунного конфликта [6].

Развитие хронического отторжения является сложной медицинской задачей, особенность лечения которой заключается в персонализированном подходе к эскалации иммуносупрессивной терапии с соблюдением баланса между глубиной иммуносупрессии и побочными эффектами ИС.

В настоящее время безопасной альтернативой протокольной иммуносупрессии являются клеточные биотехнологии с использованием мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Иммуномодулирующие свойства МСК позволяют рассматривать их как средство иммуносупрессивной терапии с минимальным количеством осложнений и побочных эффектов [7].

Целью данной публикации явилась демонстрация клинического случая успешного лечения хронического отторжения трансплантата печени с применением мезенхимальных стволовых клеток на фоне минимизации базового иммуносуппрессанта такролимуса у пациентки с почечным повреждением.

## ■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

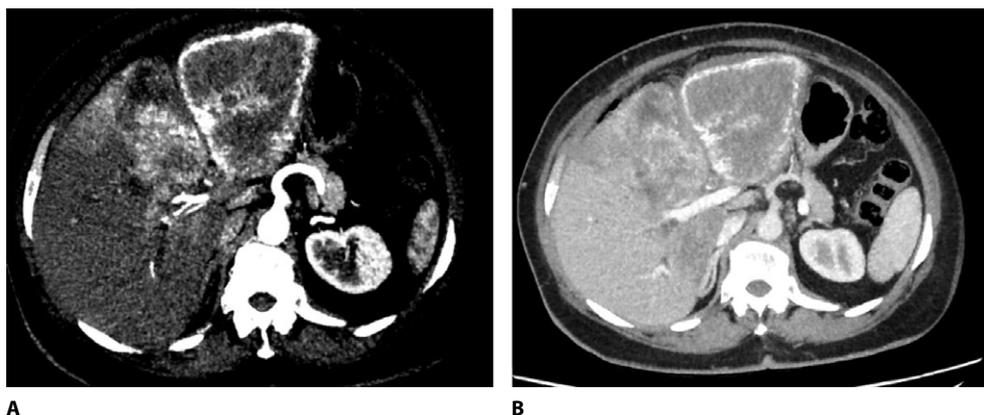
Пациентка К., 70 лет, была поставлена в лист ожидания на трансплантацию печени по поводу нерезектабельного альвеококкоза печени.

По данным компьютерной томографии в левой доле печени S2,3,4 определялось гиподенсивное в центре и гиперденсивное по периферии образование неоднородной плотности с наличием обызвествления капсулы; в контрастные фазы интенсивного накопления вещества не наблюдалось; в венозную фазу отмечалась гиподенсивность средних отделов печени на всем протяжении; в правой доли печени визуализировались расширенные внутripеченочные протоки; левая печеночная вена, левая печеночная артерия и левая ветвь воротной вены не прослеживались. Данная рентгенологическая картина соответствовала паразитарному поражению печени (альвеококкоз) с распространением на билиарную конфлюэнцию и бифуркацию воротной вены. Внеорганного поражения выявлено не было.

Из-за инвазии ворот печени патологическим процессом трансплантация была выбрана как метод окончательного лечения.

По лабораторным показателям пациентка перед операцией была компенсирована (табл. 1). Отмечался умеренный холестаза, который проявлялся повышением уровня ЩФ и ГГТП до 603 Е/л и 230 Е/л соответственно.

Пациентке была выполнена ортотопическая трансплантация печени от умершего донора со смертью мозга (табл. 2) по классической методике (с удалением ретропеченочного отдела нижней полой вены) (табл. 3).



**Рис. 1. Компьютерная томография брюшной полости пациентки до трансплантации:**

**А – артериальная фаза; В – венозная фаза**

**Fig. 1. Computed tomography of the patient's abdomen before transplantation: A – arterial phase; B – venous phase**



**Таблица 1**  
**Динамика лабораторных показателей**  
**Table 1**  
**Dynamics of laboratory tests**

	До ТП	1 СПО	3 СПО	5 СПО	7 СПО	10 СПО
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	12,1	17,2	15,8	12,3	16,3	10,2
Гемоглобин, г/л	131	103	94	95	98	106
Тромбоциты, 10 <sup>12</sup> /л	291	209	229	155	201	277
Билирубин, мкмоль/л	26	18	16,8	13,9	9,7	10,1
Альбумин, г/л	40	33,5	34	31,2	32,8	37,5
АСТ, Е/л	60	968	304	177	103	47
АЛТ, Е/л	81	468	63	107	111	86
ЩФ, Е/л	603	266	242	240	203	163
ГГТП, Е/л	230	151	264	491	345	262
Мочевина, ммоль/л	5,3	11,3	28,3	8,2	8,6	5,7
Креатинин, мкмоль/л	69	138	238	75	88	77
СКФ цистатин С, мл/мин	36	18	11,4	25	40	41
С-реактивный белок, мг/мл	15,2	60	41	38	23	45
МНО	1,16	1,42	1,2	1,04	1,06	1,01
Концентрация такролимуса, нг/мл	0	0	0,9	10,4	3	4,5

Примечания: ТП – трансплантация печени, СПО – сутки после операции.

**Таблица 2**  
**Характеристики донора**  
**Table 2**  
**Donor characteristics**

Характеристика	Показатели
Возраст	43 года
Причина смерти мозга	Инсульт
Пол	Муж.
Длительность ИВЛ	4 сут.
Гемоглобин	114 г/л
Лейкоциты / ПЯ	16×10 <sup>9</sup> /мл / 3%
АСТ/АЛТ	56/59 Ед/мл
Na	131 ммоль/л
Гепатоз	Нет
Вазопрессорная поддержка	Нет

Для индукции иммуносупрессивной терапии было введено на 0 и 4-е сутки после операции (СПО) 20 мг базиликсумаба (антагонист рецептора ИЛ-2Rα-лимфоцитов) и метилпреднизолон 500 мг, 250 мг и 125 мг на 0, 1, 2-е СПО соответственно. Поддерживающая иммуносупрессивная терапия (ИСТ) включала такролимус со 2-х СПО, мофетила микофенолат в дозе 1 г/сут с 4-х СПО и медрол 20 мг/сут с 3-х СПО.

Послеоперационный период протекал без хирургических осложнений. Динамика лабораторных показателей в послеоперационном периоде представлена в табл. 1.

**Таблица 3**  
**Характеристики хирургического этапа лечения**  
**Table 3**  
**Characteristics of the surgical period of treatment**

Характеристика	Показатели
Время общей ишемии трансплантата	570 мин
Время тепловой ишемии трансплантата	40 мин
Агепатический период	46 мин
Кровопотеря	1300 мл
Кавальная реконструкция	Резекция ретропеченочного отдела НПВ; над-, подпеченочный кавакавальные анастомозы
Портальная реконструкция	Порто-портальный анастомоз
Артериальная реконструкция	ОПА донора + ОПА реципиента
Билиарная реконструкция	Холедохо-холедоанастомоз

Примечания: НПВ – нижняя полая вена; ОПА – общая печеночная артерия.

Особенностью течения раннего послеоперационного периода явилось развитие острого почечного повреждения (табл. 1), что сопровождалось максимальным повышением уровня мочевины (28,3 ммоль/л) и креатинина (238 мкмоль/л) к 3-м СПО и снижением уровня СКФ до 11,4 мл/мин и диуреза до 460 мл/сут (табл. 1). Введение такролимуса с 3-х СПО было приостановлено и возобновлено с 7-х СПО в минимальной дозировке по 2 мг/сут под лабораторным контролем почечной функции и концентрации такролимуса (табл. 1).

Пациентка в удовлетворительном состоянии была выписана на амбулаторное лечение на 12-е СПО.

В течение года после операции пациентка чувствовала себя удовлетворительно, клинико-лабораторные показатели были в норме (рис. 2). Глюкокортикостероиды (ГКС) были отменены через 2 месяца после трансплантации, мофетила микофенолат (ММФ) – через 6 месяцев. Медиана концентрации такролимуса на амбулаторном этапе в течение года составила 4,95 нг/мл (минимальная – 3,2 нг/мл; максимальная – 8,5 нг/мл).

Через год после операции на 361-е СПО на фоне стабильного состояния и оптимального для этого срока после операции режима иммуносупрессивной терапии у пациентки развилась дисфункция трансплантата (рис. 2), что сопровождалось желтухой, холестазом и цитолизом. Уровень билирубина составил 156 мкмоль/л, ГГТП – 221 Ед/л, ЩФ – 437 Ед/л, АСТ – 511 Ед/л и АЛТ – 507 Ед/л (рис. 2).

Проведено обследование, по данным УЗИ ОБП, КТ, МРТ хирургического субстрата дисфункции выявлено не было. Маркеры вирусных гепатитов, оппортунистической инфекции и аутоиммунной патологии печени были отрицательные.

Выполнена пункционная биопсия печени (рис. 3). Диагностировано позднее клеточное отторжение трансплантата. Назначена пульс-терапия (ПТ) ГКС (метилпреднизолон 500 мг в сутки, 3 дня), поддерживающая ИСТ эскалирована до трех компонентов (такролимус 5 г в сутки, ММФ 1 г в сутки, медрол 24 мг в сутки после окончания проведения ПТ).

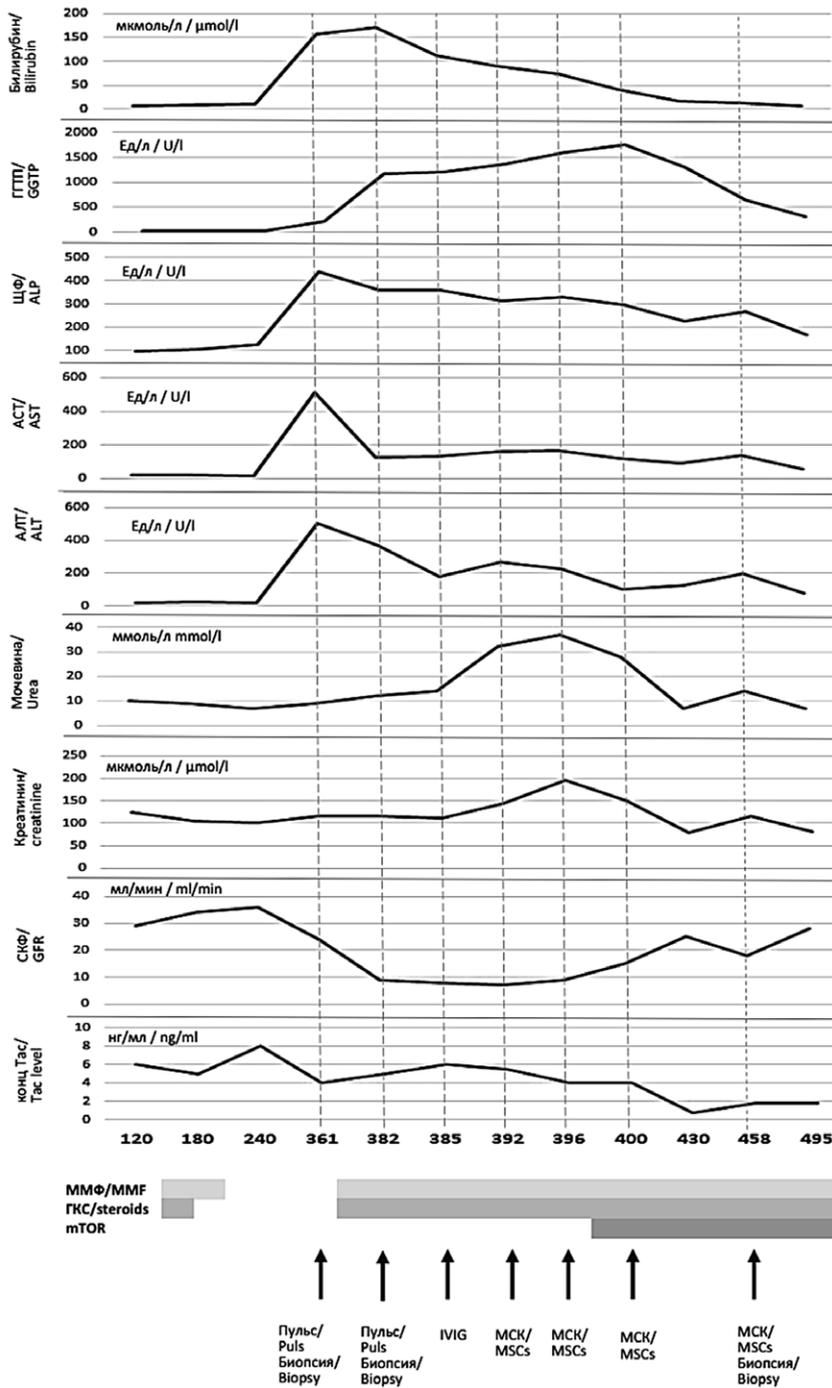
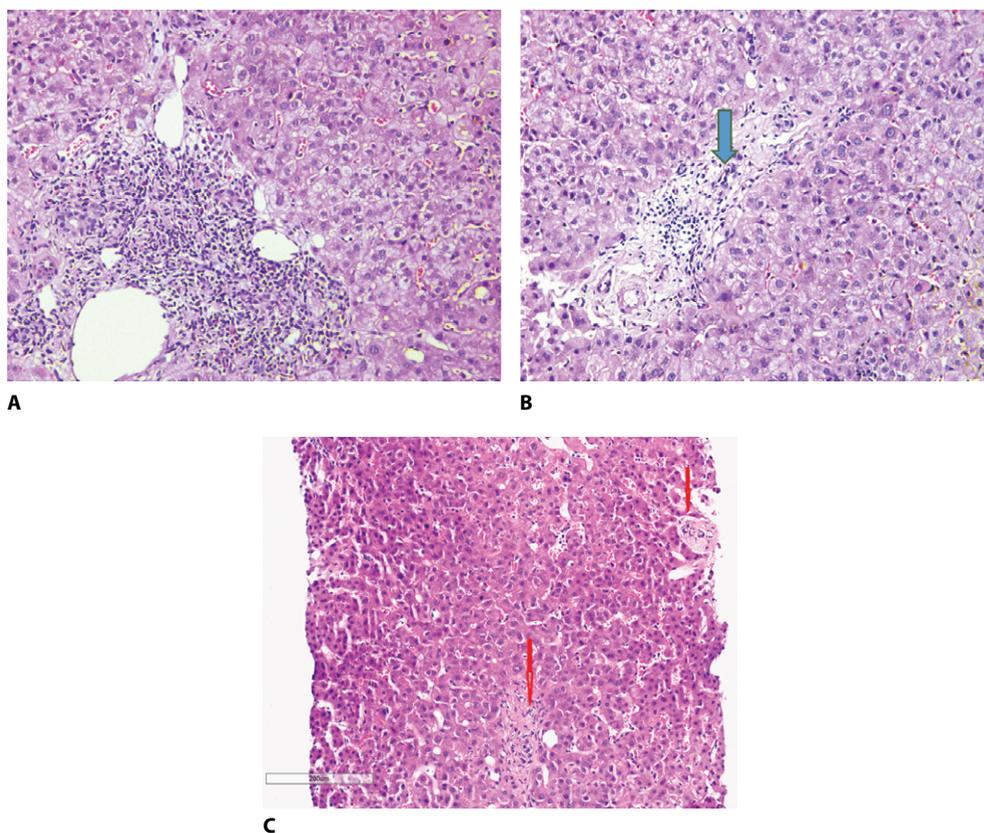


Рис. 2. Иммуносупрессивная терапия в послеоперационном периоде и лабораторные показатели  
Fig. 2. Immunosuppressive therapy in the postoperative period and laboratory tests



**Рис. 3. Биопсия трансплантата печени (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ ):**  
**A – 361-е СПО, умеренное воспаление воротной вены с расширением портальных трактов, умеренное повреждение желчных протоков; B – 382-е СПО, повреждение желчных протоков с эозинофильной трансформацией цитоплазмы, увеличением ядер и их нерегулярностью; воспаление воротной вены отсутствует; C – 458-е СПО, незначительная портальная воспалительная инфильтрация с исчезновением желчных протоков**

**Fig. 3. Liver transplant biopsy (hematoxylin and eosin staining,  $\times 200$ ):**  
**A – 361 POD, moderate inflammation of the portal vein with dilatation of the portal tracts, moderate damage of the bile ducts; B – 382 POD, bile duct injury with eosinophilic transformation of the cytoplasm, an increase in nuclei and their irregularity; absence of the portal vein inflammation; C – 458 POD, insignificant portal inflammatory infiltration with disappearance of the bile ducts**

К 382-м СПО отмечалось уменьшение выраженности цитолитического синдрома, сопровождающегося снижением АСТ до 127 Ед/л и АЛТ до 371 Ед/л. Тем не менее, несмотря на проводимую терапию, продолжился рост холестаза. Уровень билирубина к 382-м СПО составил 172 мкмоль/л, ГГТП – 1171 Ед/л, ЩФ – 381 Ед/л. Был проведен повторный курс пульс-терапии стероидами. Результаты гистологического исследования повторной биопсии показали признаки раннего хронического клеточного отторжения (рис. 3).

Ввиду отсутствия эффекта на ПТ глюкокортикостероидами, что сопровождалось нарастанием уровня ГГТП до 1212 Ед/л и АСТ до 133 Ед/л, на 385-е СПО к лечению был



добавлен внутривенный иммуноглобулин (IVIg) в суммарной дозе 2 г/кг. При этом проведенный мультиплексный анализ на платформе Lumiplex показал отсутствие донор-специфических антител.

На 392-е СПО (31-е сутки лечения дисфункции) у пациентки развилось острое почечное повреждение (ОПП): уровень мочевины повысился до 32 ммоль/л, креатинина – до 143 мкмоль/л, СКФ по цистатину С снизилась до 7 мл/мин; отмечалось снижение суточного диуреза до 600 мл в сутки.

Развитие ОПП потребовало редукции дозы такролимуса (с 5 мг до 2 мг в сутки) с целью снижения его токсического воздействия на почечную функцию. Такролимус полностью не отменяли ввиду усугубляющейся иммунологической дисфункции трансплантата: отмечался продолженный рост ГТТП до 1601 Ед/л, АСТ до 160 Ед/л и АЛТ до 268 Ед/л (рис. 3).

Учитывая данные современной литературы [7, 8] и накопленный опыт в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» по использованию клеточных биотехнологий у пациентов после трансплантации солидных органов [9–11], для поддержания глубины иммуносупрессивной терапии и создания толерогенного фона пациентке был применен альтернативный вариант иммуносупрессивной терапии – мезенхимальные стволовые клетки (МСК). Источником МСК послужила жировая ткань, полученная от доноров со смертью мозга (биомедицинский клеточный продукт «Клетки мезенхимальные человека ТУ ВУ 100660677.001»).

Инфузия МСК была проведена на 392-е СПО, 396-е СПО и 400-е СПО из расчета разовой дозы  $2 \times 10^6$  клеток на кг массы тела пациентки (суммарно пациентка получила  $523 \times 10^6$  МСК). Параллельно к 396-м СПО в схему лечения был включен четвертый компонент – mTOR-ингибитор (сертикан) в суммарной дозировке 3 мг в сутки.

С 400-х СПО (39-е сутки лечения дисфункции) у пациентки наметилась положительная динамика по функции трансплантата – началось стойкое снижение ГТТП, АСТ и АЛТ (рис. 2). Отмечалась также устойчивая положительная динамика и по почечной функции – начал снижаться уровень мочевины и креатинина и наметился рост СКФ. В этой связи клеточная терапия была прекращена.

К 430-м СПО (на 69-е сутки начала лечения дисфункции трансплантата) уровень билирубина составил 17 ммоль/л, ЩФ – 299 Ед/л, ГТТП – 1300 Ед/л (снижение с 1753 Ед/л на 400-е СПО), АСТ – 118 Ед/л, АЛТ – 103 Ед/л. На фоне низкой концентрации такролимуса (0,8 нг/мл) функция почек восстановилась: уровень мочевины составил 7,1 ммоль/л, креатинина – 80 мкмоль/л, СКФ – 25 мл/мин (рис. 2).

Через месяц, на 458-е СПО, при контрольном обследовании на фоне продолженного снижения ГТТП отмечался незначительный рост ЩФ, АСТ и АЛТ. Инфузия МСК в количестве 169 млн клеток (из расчета 2 млн клеток на кг) привела к купированию цитолитического синдрома и положительной динамике по холестазу. Гистологическое исследование трансплантата печени показало признаки хронического отторжения (рис. 3).

Лабораторные показатели на 495-е СПО продемонстрировали удовлетворительную функцию трансплантата и отсутствие почечной дисфункции (рис. 2).

На этапе клеточной терапии у пациентки был изучен иммунный статус путем определения уровня субпопуляций иммунокомпетентных клеток в периферической крови методом проточной цитофлуориметрии. Данные иммунофенотипирования представлены в табл. 4.

**Таблица 4**  
**Динамика уровня субпопуляций лейкоцитов периферической крови на фоне проводимой клеточной терапии**  
**Table 4**  
**Dynamics of the level of subpopulations of peripheral blood leukocytes during cell therapy**

	392-е СПО		396-е СПО		400-е СПО		458-е СПО	
	До	После	До	После	До	После	До	После
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	12,98	11,57	11,45	14,7	14,7	17,33	10,88	10,37
Лимфоциты, %	21,68	18,11	16,8	14,36	14,36	22,14	14,41	12,95
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,82	2,1	1,93	2,03	2,03	3,84	1,57	1,34
CD3+ Т-лимфоциты, %	66,1	67,1	64,6	59,3	59,3	64,2	81	75
CD3+ Т-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,864	1,40	1,246	1,203	1,203	2,465	0,79	1,005
CD3+CD4+, Т-хелперы, %	33,7	30,9	34	30,1	30,1	35,9	46,3	35,4
CD3+CD4+, Т-хелперы, $\times 10^9/\text{л}$	0,950	0,648	0,656	0,611	0,611	1,378	0,449	0,474
CD3+CD8+, Т-цитотоксические, %	19,7	22,7	21,8	19,3	19,3	17,5	26,7	29,3
CD3+CD8+, Т-цитотоксические, $\times 10^9/\text{л}$	0,555	0,476	0,420	0,391	0,391	0,672	0,259	0,392
CD4+CD25 <sup>high</sup> CD127-, Т-регуляторные, %	0,96	0,32	0,39	1,39	1,39	1,5	1,64	1,36
CD4+CD25 <sup>high</sup> CD127-, Т-регуляторные, $\times 10^9/\text{л}$	0,027	0,007	0,007	0,0282	0,028	0,057	0,016	0,018
CD19, %	27,7	25,4	31,2	35,8	35,8	31,3	14,4	18,0
CD19, $\times 10^9/\text{л}$	0,781	0,533	0,602	0,726	0,726	1,201	0,14	0,241
CD16+56, %	6,0	7,6	4,0	4,8	4,8	4,4	4,2	6,9
CD16+56, $\times 10^9/\text{л}$	0,169	0,159	0,077	0,097	0,097	0,168	0,410	0,092
<b>CD3+CD4+</b>								
CD45RA+CD62L+, наивные Т-клетки, %	22,3	19,2	22,3	26,1	26,1	20,2	13,5	15,4
CD45RA+CD62L+, наивные Т-клетки, $\times 10^9/\text{л}$	0,211	0,124	0,146	0,159	0,159	0,278	0,610	0,073
CD45RA-CD62L+, центральные Т-клетки памяти, %	42,2	40,5	46,4	44,5	44,5	48,9	51,9	48,5
CD45RA-CD62L+, центральные Т-клетки памяти, $\times 10^9/\text{л}$	0,401	0,262	0,304	0,271	0,271	0,674	0,233	0,230
CD45RA-CD62L-, эффекторные Т-клетки памяти, %	34,6	39,2	30,2	28,4	28,4	28,4	33,6	35,2
CD45RA-CD62L-, эффекторные Т-клетки памяти, $\times 10^9/\text{л}$	0,3288	0,2543	0,198	0,1735	0,173	0,391	0,150	0,166
CD45RA+CD62L-, терминально дифференцированные, %	1	1	1	1	1	2,5	1	0,9
CD45RA+CD62L-, терминально дифференцированные, $\times 10^9/\text{л}$	0,009	0,006	0,006	0,0061	0,006	0,034	0,004	0,004
<b>CD3+CD8+</b>								
CD45RA+CD62L+, наивные Т-клетки, %	12,8	8,5	13,1	11,8	11,8	10,2	10,9	8,7
CD45RA+CD62L+, наивные Т-клетки, $\times 10^9/\text{л}$	0,071	0,04	0,055	0,0462	0,046	0,068	0,028	0,034
CD45RA-CD62L+, центральные Т-клетки памяти, %	10,7	10,7	16,2	12,5	12,5	14,1	9,3	10
CD45RA-CD62L+, центральные Т-клетки памяти, $\times 10^9/\text{л}$	0,059	0,051	0,068	0,0489	0,048	0,094	0,024	0,039



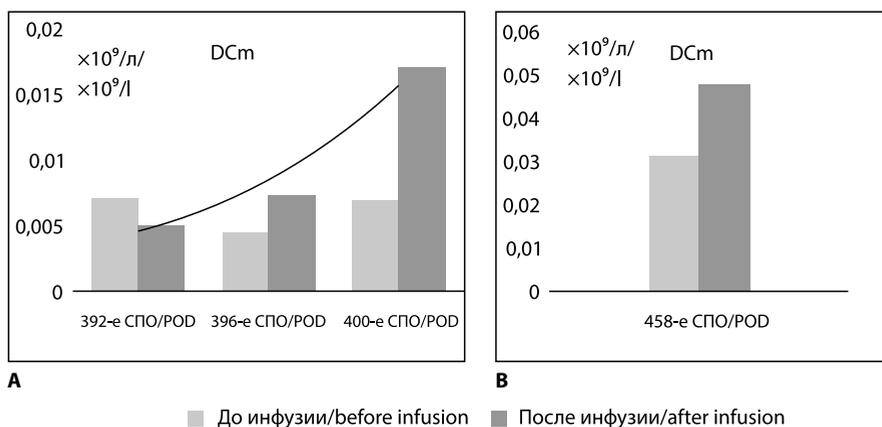
Окончание таблицы 4 / Table 4 end

	392-е СПО		396-е СПО		400-е СПО		458-е СПО	
	До	После	До	После	До	После	До	После
<b>CD3+CD8+</b>								
CD45RA-CD62L-, эффекторные Т-клетки памяти, %	33	49,1	41,7	45,3	45,3	44,5	43	49,8
CD45RA-CD62L-, эффекторные Т-клетки памяти, $\times 10^9/\text{л}$	0,183	0,234	0,175	0,1774	0,177	0,299	0,111	0,195
CD45RA+CD62L-, терминально дифференцированные, %	43,4	31,7	29	30,4	30,4	31,2	36,5	31,5
CD45RA-CD62L-, эффекторные Т-клетки памяти, $\times 10^9/\text{л}$	0,241	0,151	0,122	0,1191	0,119	0,209	0,094	0,123
<b>Дендритные клетки</b>								
DCm, %	0,055	0,05	0,04	0,05	0,05	0,1	0,29	0,46
DCm, $\times 10^9/\text{л}$	0,0071	0,005	0,0045	0,0073	0,007	0,017	0,031	0,047
DCp, %	0,001	0	0	0	0	0	0,005	0,005
DCp, $\times 10^9/\text{л}$	0,0001	0	0	0	0	0	0,0005	0,0051
DCp / DCm	0,0182	0	0	0	0	0	0,016	0,011
<b>CD19+ (В-лимфоциты)</b>								
Naïve В-лимфоциты, %	73	68	66,5	63,5	63,5	55	59,2	47,7
Naïve В-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,5702	0,3627	0,4	0,4614	0,4614	0,661	0,082	0,115
MZB-клетки памяти, %	4,4	3,4	7,7	9,4	9,4	9,8	7	11,9
MZB-клетки памяти, $\times 10^9/\text{л}$	0,0343	0,0181	0,046	0,0683	0,0683	0,117	0,009	0,028
В-клетки памяти, %	15,2	12,5	20,2	21,5	21,5	27,4	24,3	33,8
В-клетки памяти, $\times 10^9/\text{л}$	0,11873	0,0666	0,121	0,1562	0,1562	0,329	0,034	0,081
В-регуляторные клетки, %	5,1	6,4	7,2	4,1	4,1	1,4	2,3	1,4
В-регуляторные клетки, $\times 10^9/\text{л}$	0,03983	0,0341	0,043	0,0297	0,0297	0,016	0,003	0,003
Плазмоциты, %	1,5	0,6	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1	0,4
Плазмоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,01171	0,0032	0,001	0,0014	0,0014	0,002	0,0001	0,0009

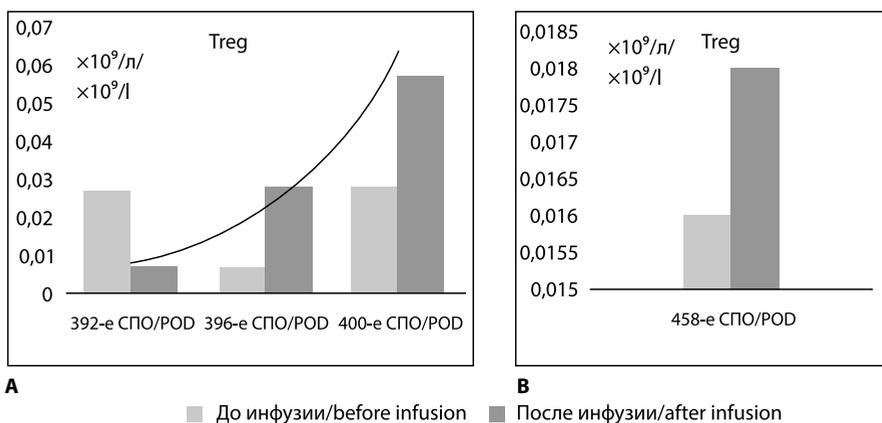
Как показали результаты проведенного исследования иммунологических показателей, введение МСК способствовало увеличению уровня миелоидных дендритных клеток (DCm) после каждой инфузии (рис. 4). На фоне проводимого курса клеточной терапии отмечался постепенный рост общего количества DCm в периферической крови по сравнению с исходным, что составило  $0,0071 \times 10^9/\text{л}$  до первого введения на 392-е СПО и  $0,017 \times 10^9/\text{л}$  после 3-го введения на 400-е СПО, а также  $0,047 \times 10^9/\text{л}$  на 458-е СПО (рис. 4). Незначительное снижение DCm после 1-го введения, по-видимому, связано с еще недостаточной глубиной иммуносупрессии и гиперреактивностью иммунной системы реципиентки и объясняет необходимость продолжения лечения МСК.

На фоне проведения клеточной терапии отмечался также рост основной супрессорной субпопуляции Т-регуляторных CD3+CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>-</sup> лимфоцитов (Treg) (рис. 5).

Так, уровень CD3+CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>-</sup> лимфоцитов на 392-е СПО до начала клеточной терапии составлял  $0,027 \times 10^9/\text{л}$ , а на 400-е СПО –  $0,057 \times 10^9/\text{л}$ . Дополнительная однократная инфузия МСК на 458-е СПО также способствовала увеличению уровня Т-регуляторных лимфоцитов с  $0,016 \times 10^9/\text{л}$  до  $0,018 \times 10^9/\text{л}$ .



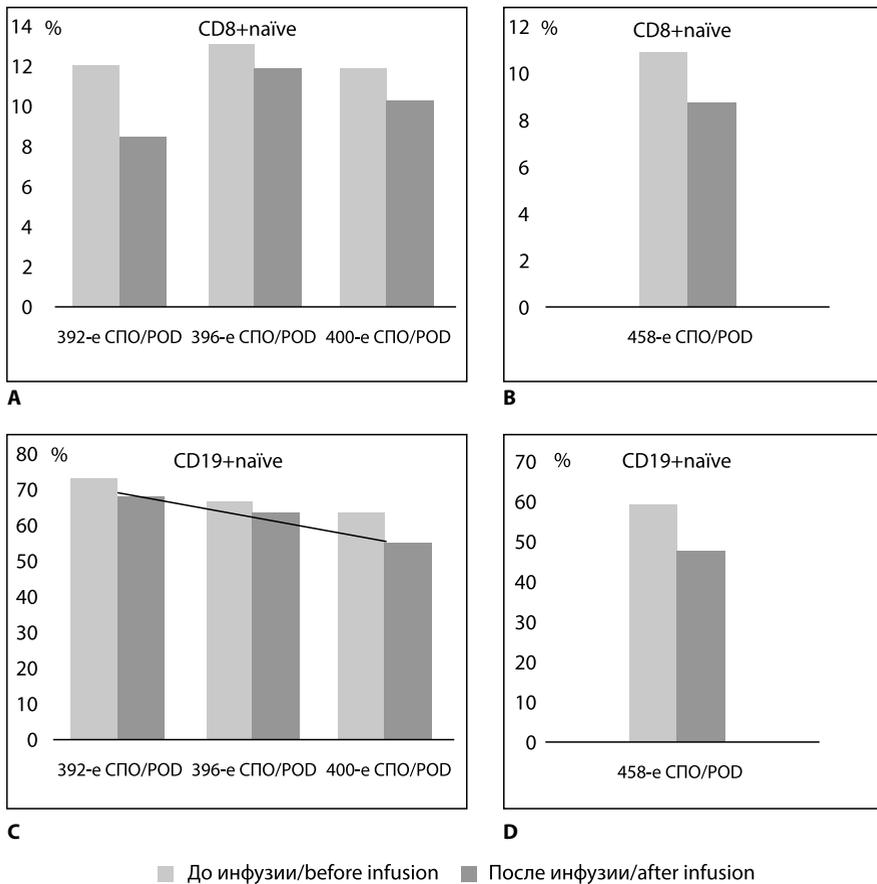
**Рис. 4. Динамика уровня миелоидных дендритных клеток на фоне клеточной терапии: А – динамика DCm при трехкратном введении МСК (с 392-х по 400-е СПО); В – уровень DCm после дополнительной инфузии МСК на 458-е СПО**  
**Fig. 4. Dynamics of the level of myeloid dendritic cells during cell therapy: A – DCm dynamics after MSC three injections (from 392 to 400 SPO); B – DCm level after additional infusion of MSCs at 458 SPO**



**Рис. 5. Динамика уровня Т-регуляторных CD3+CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>-</sup> лимфоцитов на фоне клеточной терапии: А – динамика Treg при трехкратном введении МСК (с 392-х по 400-е СПО); В – уровень Treg после дополнительной инфузии МСК на 458-е СПО**  
**Fig. 5. Dynamics of the level of T regulatory CD3+CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>-</sup> lymphocytes during cell therapy: A – dynamics of Treg after MSC triple administration three times (from 392 POD to 400 POD); B – Treg level after additional infusion of MSCs at 458 POD**

Отсутствие эффекта после первой инфузии МСК на 392-е СПО подтверждает необходимость проведения курса терапии из нескольких инфузий МСК для достижения необходимого иммунотолерантного фона реципиента.

Проведение 3 инфузий МСК в суммарной дозе  $6 \times 10^6$  клеток на кг массы тела в итоге привело к снижению цитолитического и холестатического синдромов у реципиентки (рис. 2).



**Рис. 6. Динамика уровня субпопуляций лимфоцитов периферической крови на фоне терапии МСК: А, В – динамика относительного количества CD3+CD8+naïve Т-лимфоцитов; С, D – динамика относительного количества CD19+naïve В-лимфоцитов**  
**Fig. 6. Dynamics of the level of peripheral blood lymphocyte subpopulations during MSC therapy: А, В – dynamics of the relative amount of CD3+CD8+naïve T-lymphocytes; С, D – dynamics of the relative amount of CD19+naïve B-lymphocytes**

Иммуносупрессивный эффект мезенхимальных стволовых клеток был также подтвержден снижением относительного количества лимфоцитов цитотоксической субпопуляции CD3+CD8+naïve Т-клеток и относительного количества субпопуляции В-лимфоцитов – CD19+naïve (рис. 6, табл. 4).

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ лечения пациентки с хроническим отторжением трансплантата печени продемонстрировал схожие с полученными ранее в клинике результатами применения МСК при трансплантации печени и почек, что подтвердило клиническую эффективность разработанного метода при лечении данной патологии трансплантата [9–13].

Как показали ранее проведенные исследования по применению МСК для индукции иммуносупрессии при трансплантации солидных органов – МСК оказывали благоприятное влияние на течение раннего послеоперационного периода и способствовали созданию толерогенного иммунофенотипа, что сопровождалось снижением частоты развития отторжения [9, 10].

Использование МСК при развитии острого почечного повреждения непосредственно в раннем послеоперационном периоде у пациентов после трансплантации печени позволяло безопасно, без риска развития аллоиммунного конфликта, редуцировать и даже полностью отменять базовый иммуносупрессант такролимус [11].

Результаты проточной цитофлуометрии также коррелировали с полученными ранее нами данными. Так, рост количества миелоидных дендритных клеток после трансплантации почки соответствовал иммунотолерантному фенотипу, а снижение этой популяции лейкоцитов являлось прогностическим маркером позднего клеточного отторжения [12]. В то же время в отдаленном периоде после трансплантации печени, достоверным неинвазивным показателем отторжения был определен другой биомаркер – повышенный уровень субпопуляции цитотоксических CD3+CD8+ Т-лимфоцитов [13].

В данной работе, в отличие от результатов предыдущих исследований, мы получили новую корреляцию двух иммунофенотипических показателей в зависимости от выраженности реакции отторжения: основной супрессорной популяции CD3+CD4+ Т-клеток – регуляторных CD3+CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>-</sup> Т-лимфоцитов и субпопуляции В-лимфоцитов – CD19+naïve клеток. При отторжении отмечалось снижение количества супрессорных Treg и увеличение антител-продуцирующих В-клеток, и наоборот. Уровень данных показателей имеет логичное объяснение и позволяет их рассматривать как потенциальные неинвазивные биомаркеры отторжения. Тем не менее эти результаты получены в рамках демонстрации клинического случая и требуют дальнейшего изучения и валидации.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует:

1. Эффективность мезенхимальных стволовых клеток как способа альтернативной иммуносупрессивной терапии, позволяющей замещать иммуносупрессивный эффект базовых иммуносупрессантов (ингибиторов кальцинейрина).
2. Возможность минимизации дозы такролимуса при развитии почечного повреждения на фоне хронического отторжения трансплантата без риска усугубления тяжести иммунологической дисфункции.
3. Необходимость проведения дальнейшего исследования по использованию МСК в отдаленном периоде после трансплантации с целью улучшения результатов лечения данной категории пациентов за счет снижения рисков развития почечного повреждения и частоты иммунологических осложнений, а также возможность разработки неинвазивных биомаркеров позднего отторжения трансплантата печени.



## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Millson C. et al. (2020) Adult liver transplantation: UK clinical guideline – part 2: surgery and post-operation. *Frontline Gastroenterology*, vol. 11, no 5, pp. 1–12.
2. Burra P. et al. (2016) EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of Hepatology*, vol. 64, no 2, pp. 433–485.
3. Duvoux C., Pageaux G. (2011) Immunosuppression in liver transplant recipients with renal impairment. *Journal of Hepatology*, vol. 54, pp. 1041–1054.
4. Weber M., Ibrahim H., Lake J. (2012) Renal dysfunction in liver transplant recipients: evaluation of the critical issues. *Liver Transplantation*, vol. 18, no 11, pp. 1290–1301.
5. Guerrero-Dominguez R. et al. (2014) Perioperative renal protection strategies in liver transplantation. *Nefrologia*, vol. 34, no 11, pp. 276–284.
6. Abdeldayem H., Allam N. (2012) Liver transplantation – basic issues. *InTech*, p. 418.
7. Vandermeulen M. et al. (2014) Rationale for the potential use of mesenchymal stromal cells in liver transplantation. *World J Gastroenterol*, vol. 20, no 44, pp. 16418–16432.
8. Popp F.C. et al. (2014) Safety and feasibility of third-party multipotent adult progenitor cells for immunomodulation therapy after liver transplantation – a phase I study (MISOT-I). *Journal of Translational Medicine*, vol. 9, no 124, pp. 1–10.
9. Korotkov S. et al. (2021) Mesenchymal stem cells local therapy for induction of immunosuppression in liver transplantation: results of pilot study. *Transplant International*, vol. 34 (Suppl. 1), p. 102.
10. Korotkov S. et al. (2018) The Results of Pilot Study of the Mesenchymal Stem Cells Efficiency for Induction of Immunosuppressive Therapy in the Early Postoperative Period after Kidney Transplantation». *Transplantation*, vol. 102, no 75, p. S207.
11. Korotkov S. et al. (2015) The results of the pilot study of the mesenchymal stem cells efficiency in the early post-transplant period in order to replace the immunosuppressive effect of tacrolimus in patients with acute kidney damage and kidney failure. *Transplant International*, vol. 28, Suppl. 4, p. 14.
12. Nosik A.V. et al. (2018) Effector CD4+ T-lymphocytes and dendritic cells are non-invasive biomarkers of late cellular rejection after kidney transplantation. *Transplantology*, no 3 (10), pp. 208–216. (in Russian)
13. Korotkov S. et al. (2020) The opportunities of non-invasive liver graft rejection diagnostics by using terminally differentiated effector CD8+ T-lymphocytes. *Hepatology and Gastroenterology*, no 2, pp. 177–183. (in Russian)

## Обзор трансплантационной помощи пациентам с терминальной стадией хронической болезни почек в областных центрах Республики Беларусь (к 100-летию юбилею профессора Н.Е. Савченко)

Основным отличием программы трансплантации почки, характеризующим вторую декаду 2000-х гг., по сравнению с предыдущей историей трансплантологии в нашей стране, начатой 11.09.1970 профессором, академиком НАН Беларуси Н.Е. Савченко, стало внедрение этой технологии в областных центрах Республики Беларусь.

Первая трансплантация почки за пределами г. Минска была выполнена 20.05.2011 на базе УЗ «Брестская областная клиническая больница» (Калачик О.В., Шестюк А.М., Охремук Ю.П., Лобан И.В.) пациенту С. 37 лет. Завершена работа по децентрализации трансплантологической помощи пациентам с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП) внедрением трансплантации почки в УЗ «Могилевская областная клиническая больница» с 06.01.2018. На сегодняшний день на базе ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» трансплантации почки от умерших доноров выполняются только пациентам, проживающим в г. Минске и в столичном регионе.

Все областные центры трансплантации создавались по одинаковому принципу – обязательное наличие полного цикла трансплантологической помощи, а именно наличие организационной системы трансплант-координации посмертного донорства, отбор потенциальных реципиентов почки для листа ожидания, выполнение операций по трансплантации почки и коррекции послеоперационных осложнений, оказание консультативной амбулаторной и нефрологической стационарной помощи на весь период функционирования почечного трансплантата. При этом база республиканского центра трансплантации в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» остается постоянно доступной для наиболее сложных и редких случаев оказания трансплантологической помощи (трансплантация почки от живого донора, третья и последующие трансплантации почки реципиенту, симультанные трансплантации почки – панкреас, почки – печень и т. д.). Кроме этого, во время пандемии COVID-19-инфекции, в условиях лимита свободных мест в отделениях реанимации или перепрофилирования некоторых центров под инфекционные стационары, трансплантационная помощь временно оказывалась в г. Минске реципиентам со всей страны.

На протяжении 10-летнего периода вся информация о результатах трансплантаций почки в регионах собиралась в общий регистр данных, позволяющий представить результаты этой работы в данном обзоре.

За период с 2011 по 2020 год в областных центрах Республики Беларусь выполнено 1222 (34,56%) трансплантации почки. Характерно, что показатели региональной

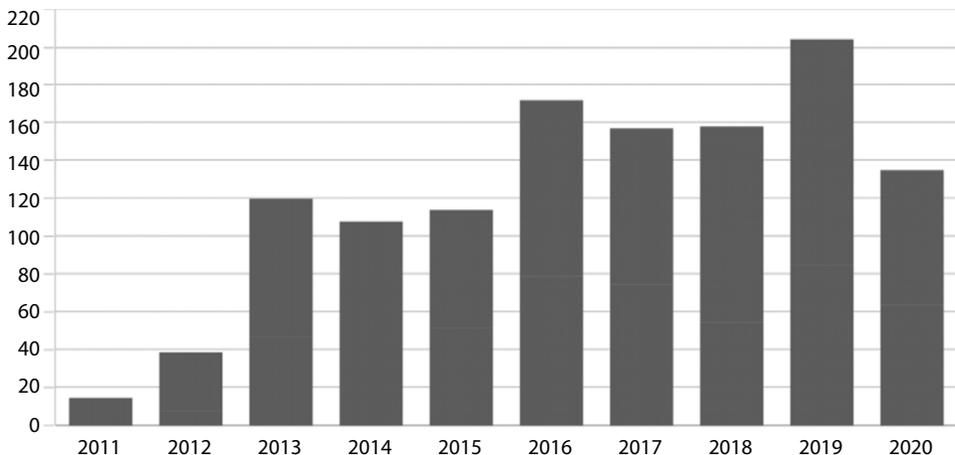


трансплантационной активности имеют тенденцию к росту. В частности, в 2011 году было проведено всего 15 трансплантаций почки, а в 2019 году – 204 оперативных вмешательства, таким образом, доля «региональных» трансплантаций достигла 54,3% от общего годового количества операций. Динамика числа трансплантаций почки в областных центрах Республики Беларусь за вторую декаду 2000-х гг. представлена на рис. 1.

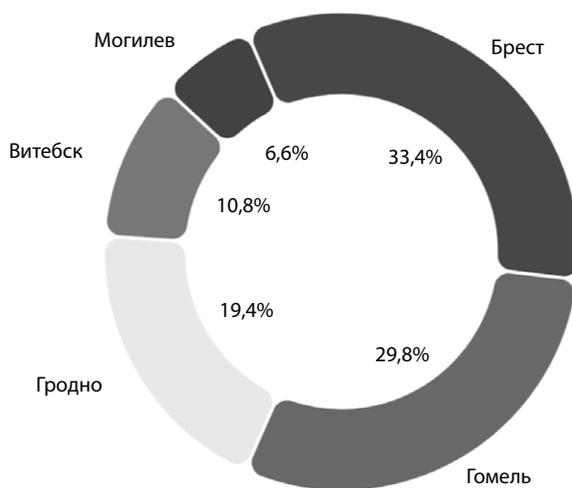
Историческая последовательность открытия региональных трансплантационных программ отразилась на общем количестве выполненных оперативных вмешательств в этих центрах. Наибольшее число трансплантаций за отчетный период провели в Брестской области на базе УЗ «Брестская областная клиническая больница» – 408 (33,4%) операций. В ГУ «РНПЦ медицинской радиологии и экологии человека» г. Гомеля выполнено 364 (29,8%) трансплантации, на базе УЗ «Гродненская университетская клиника» – 237 (19,4%) операций, в УЗ «Витебская областная клиническая больница» – 132 (10,8%) трансплантации, а в УЗ «Могилевская областная клиническая больница» – 81 (6,6%) операция по пересадке почки. Соотношение числа трансплантаций почки в региональных центрах Республики Беларусь представлено на рис. 2.

Всего за данный временной период высокотехнологическая медицинская помощь оказана 1186 пациентам, 132 трансплантата утратили функцию, из них 91 трансплантат был удален. В 72 случаях (5,9%) трансплантация почки выполнялась реципиентам повторно. Умерло 139 реципиентов почки.

Совершенствование хирургической техники, а также оптимизация ведения пациентов как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде позволили расширить возможность оказания трансплантологической помощи не только гражданам Республики Беларусь. Из общего числа всех трансплантаций почки в Брестской и Гомельской областях за отчетный период было выполнено 99 (12,8%) операций нерезидентам Республики Беларусь, из которых подавляющее большинство составляют граждане Украины (94 трансплантации). Таким образом, пациентам, имеющим



**Рис. 1.** Динамика общего числа трансплантаций почки в областных центрах Республики Беларусь



**Рис. 2. Распределение долей трансплантаций почки в региональных центрах Республики Беларусь**

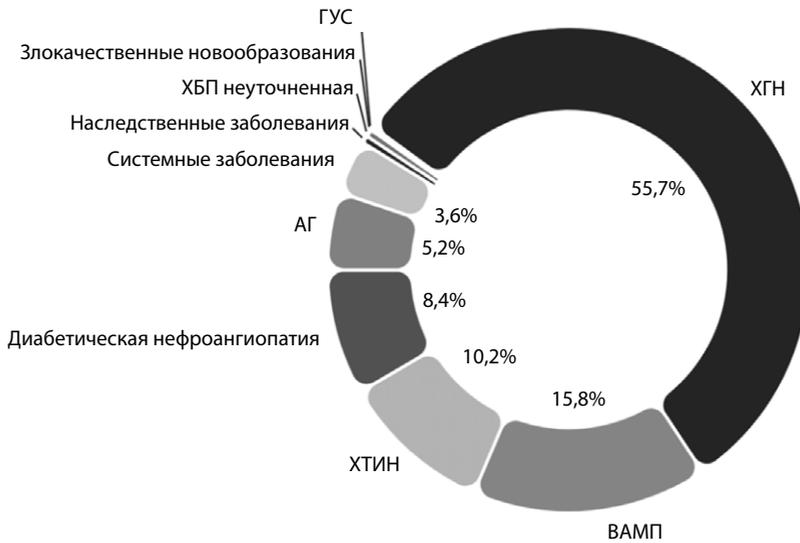
белорусское гражданство, было выполнено 1123 (87,2%) трансплантации в региональных центрах Беларуси.

Возраст реципиентов, оперированных за отчетный период, существенно не изменился: медиана составила 46 (36–55) лет.

В более чем половине случаев этиология терминальной ХБП имела природу хронического гломерулонефрита – 679 (55,7%) случаев, ВАМП – 193 (15,8%), ХТИН – 124 (10,2%) (рис. 3). Морфологическая верификация причины ХБП у пациентов с нефритическим или нефротическим синдромами в региональных центрах крайне низкая. Хронический гломерулонефрит имел морфологическую верификацию только в 43 случаях (6,6%).

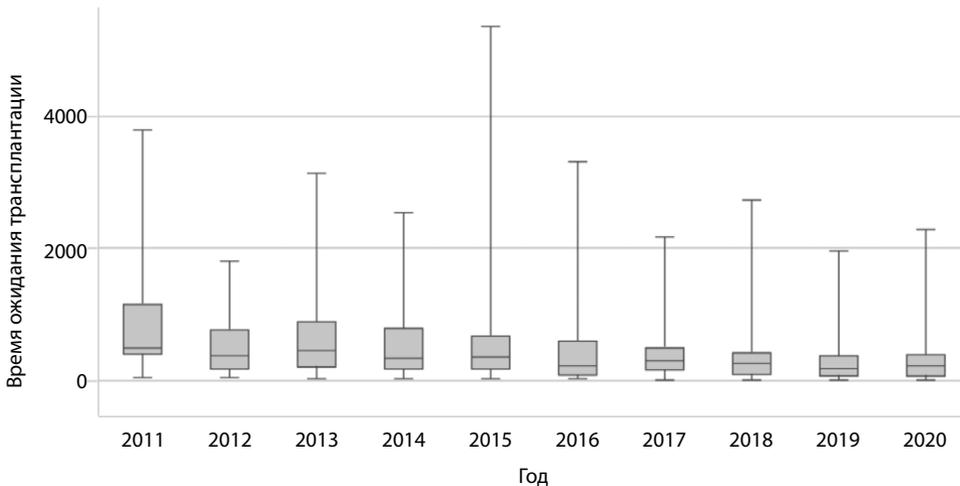
Медиана времени ожидания почечного трансплантата в региональных центрах снизилась с 480 (405–1155) дней в 2011 году до 218 (73–397) дней в 2020 году (рис. 4).

По состоянию на 31.12.2020 в листе ожидания трансплантата почки состояли только 68 граждан Республики Беларусь, проживающих в регионах нашей страны (в Брестской области – 13, в Гомельской области – 19, в Гродненской области – 8, в Витебской области – 9, в Могилевской области – 19). Хочется надеяться, что такая низкая наполняемость листа ожидания носит временный характер и в большинстве своем связана с опасениями пациентов по поводу риска иммуносупрессивной терапии на фоне пандемии COVID-19 и временным их воздержанием от нашей трансплантационной помощи. Однако имеется ряд причин организационного характера – сложность и многоэтапность выполнения в амбулаторных условиях полного комплекса обследований по протоколу трансплантации почки, чрезмерная «избирательность» консилиумов по установлению соответствия пациентов критериям пригодности к трансплантации почки. Решение этих проблем может быть достигнуто путем организации обследования потенциальных реципиентов на стационарной основе на базе отделений нефрологии или трансплантации, а также по мере формирования



**Рис. 3. Нозология терминальной ХБП у реципиентов почки в региональных центрах**

в региональных центрах специализированных «почечных команд» и приобретения ими более богатого опыта оказания трансплантологической помощи. Кроме этого, возможна организация телемедицинского консультирования на этапе проведения консилиумов по внесению пациентов в лист ожидания с участием специалистов ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии».



**Рис. 4. Динамика длительности нахождения в листе ожидания трансплантации почки в региональных центрах**

### **Характеристика осложнений трансплантации почки в региональных центрах Республики Беларусь**

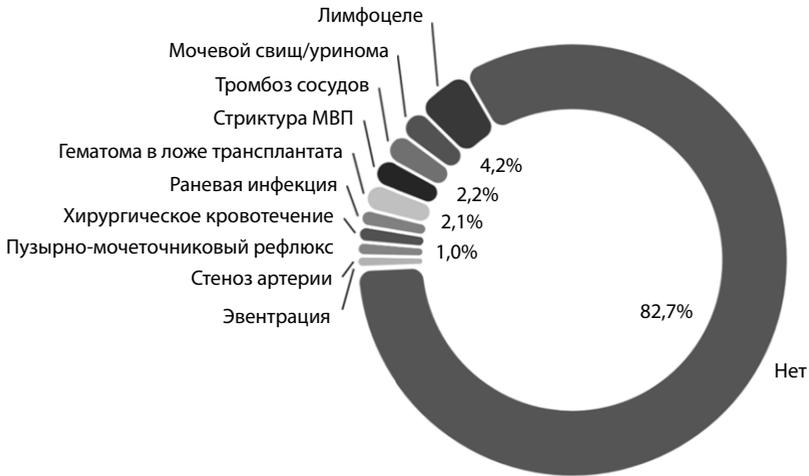
Нарастающая потребность в донорских органах естественным образом обусловила увеличение их числа за счет расширения критериев пригодности для донорства почек. Трансплантация почки является высокотехнологичным хирургическим вмешательством, результаты которого могут быть скомпрометированы рядом периоперационных факторов, в том числе донорского происхождения.

Одним из примеров влияния донор-ассоциированного фактора на исходы операций является время консервации (холодовой ишемии) трансплантата почки. В 2020 году значимые организационные затруднения (дополнительные специфические лабораторные и инструментальные обследования, вынужденные замены реципиентов на этапе предоперационного скрининга) внесло распространение на территории Республики Беларусь COVID-19-инфекции, что отрицательно повлияло на длительность консервации трансплантированных аллографтов. Как следствие данных явлений увеличилась и средняя длительность холодовой ишемии трансплантатов почки. В частности, в 2011 году среднее время консервации составляло 8 (7–10) часов, в 2015 году – 10 (8–12) часов, а в 2020 году – 11 (8–14) часов.

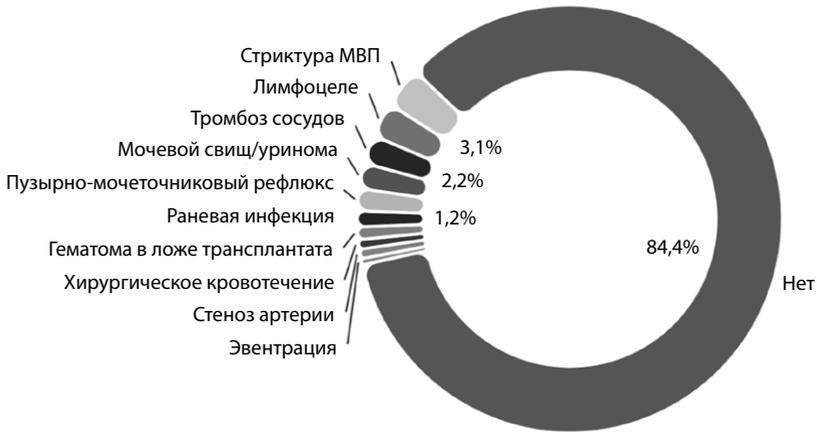
Хирургические осложнения после трансплантации почки остаются важным фактором, снижающим не только длительность функционирования почечного аллографта, но и выживаемость самих пациентов. Зафиксировано 185 хирургических осложнений в региональных центрах Республики Беларусь, что составляет 17,3% от числа выполненных трансплантаций почки. Наиболее частым хирургическим осложнением остается формирование патологического скопления жидкости в области трансплантата. В частности, в 53 (4,2%) случаях было диагностировано скопление лимфатической жидкости (лимфоцеле), в 28 (2,2%) – скопление мочи в забрюшинном пространстве (уринома), в 26 (2,1%) случаях – формирование гематомы. Сосудистые осложнения развились при 37 (3,0%) трансплантациях почки. Формирование стриктуры мочеточника трансплантата с развитием уростаза различной степени выраженности осложнило послеоперационный период в 26 (2,1%) случаях пересадки почки. Структура и частота хирургических осложнений по данным региональных центров представлены на рис. 5.

Если рассматривать структуру хирургических осложнений в каждом региональном центре отдельно, то можно сделать вывод об отсутствии значимых различий и схожести данного раздела патологии (рис. 6).

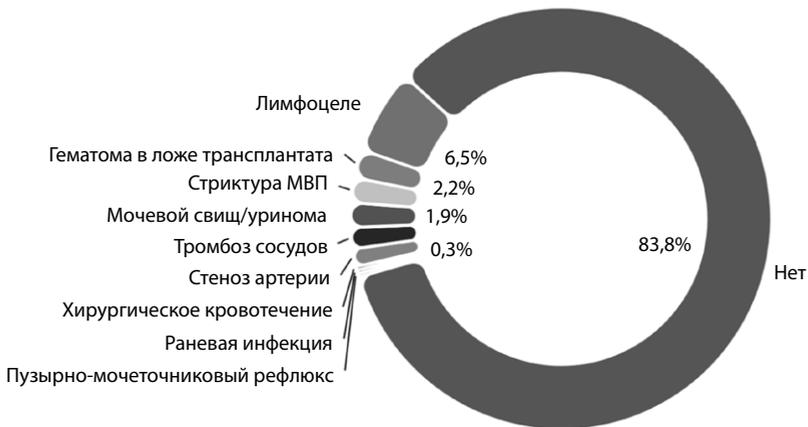
Однако некоторые различия все-таки можно проследить для учета в дальнейшей работе. Например, в Брестской области преобладающим осложнением является формирование стриктуры мочевыводящих путей трансплантата почки. Зафиксировано 13 случаев (3,1%), что является наибольшим показателем как в относительном исчислении, так и в абсолютных числах. Распространенность данного осложнения формируется исходя из его выявляемости, которая зависит от частоты рутинного применения УЗ-диагностики в качестве скрининга на этапе амбулаторного наблюдения за пациентами. Клиническое течение стриктур мочеточника характеризуется волнообразными скачками лабораторных маркеров дисфункции (креатинина, мочевины, СКФ), и поэтому данное осложнение может быть не всегда вовремя замечено на основании применения только лишь рутинного лабораторного контроля.



**Рис. 5. Структура и частота хирургических осложнений после трансплантации почки в региональных центрах Республики Беларусь**



**а**



**б**

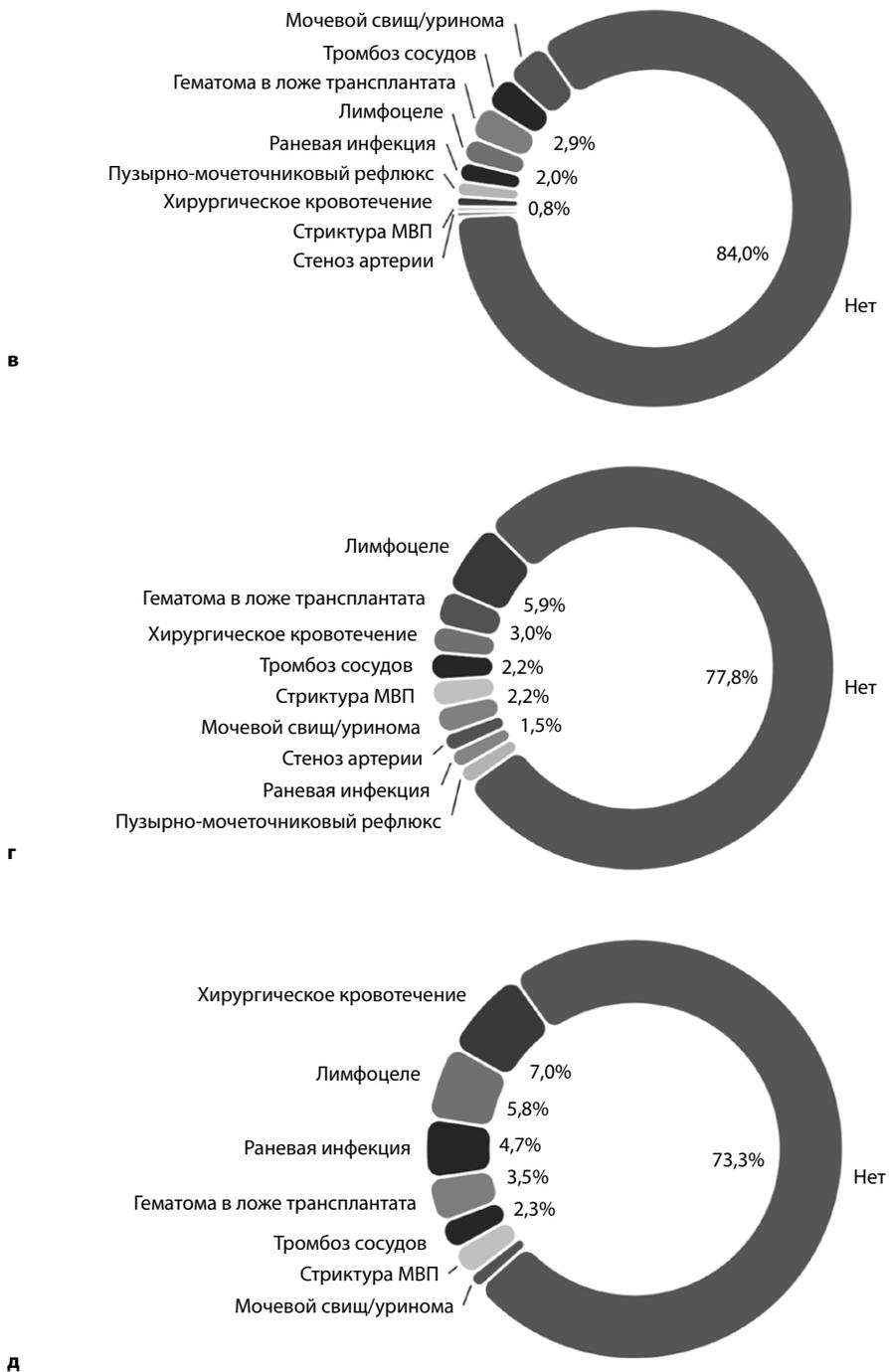


Рис. 6. Частота хирургических осложнений в региональных центрах Республики Беларусь (а – Брест, б – Гомель, в – Гродно, г – Витебск, д – Могилев)

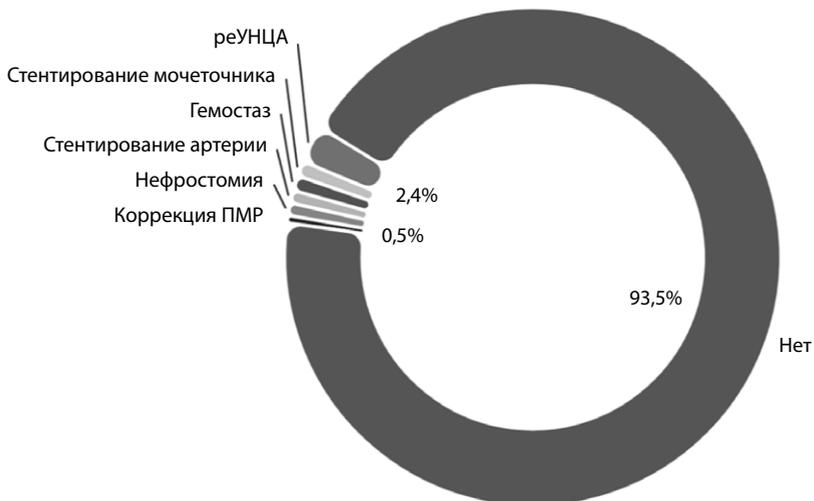


В Гродненской области также отмечалось преобладание мочеточниковых осложнений над остальными хирургическими проблемами. В частности, формирование мочевого затека (свища) вследствие некроза участка мочеточника в данном региональном центре составило 3,7% (9 случаев), при этом показатели формирования стриктуры мочеточника крайне малы. Причину таких различий в структуре урологических осложнений можно обосновать различными подходами к установке мочеточниковых стентов при трансплантации почки. Так, в Брестской области у большинства пациентов (64,4%) использовалось интраоперационное стентирование мочеточника трансплантата, а в Гродненской области только в 0,85% случаев устанавливался стент в мочеточник трансплантата почки.

Основными хирургическими осложнениями в Могилевской области были кровотечения – 6 случаев (7,5% от всех проведенных операций), а также формирование гематомы в области трансплантата – 3 случая (3,5%). Это, по-видимому, связано со становлением программы и прохождением «кривой обучения».

После всех трансплантаций почки в региональных центрах Республики Беларусь в 71 (6,5%) случае потребовалось проведение повторных операций, и они были в основном связаны с урологическими (мочеточниковыми) осложнениями. Так, наиболее частым повторным оперативным вмешательством было выполнение реуретеронеоцистоанастомоза – 30 операций (2,4% от всех трансплантаций), стентирование мочеточника трансплантата – 12 операций (1,0% трансплантаций), ревизия с целью гемостаза – 12 случаев (1,0%), нефростомия трансплантата – 10 вмешательств (0,8% трансплантаций) и эндовезикальная коррекция ПМР (перевод в ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии» – 6 операций (0,5% вмешательств)) (рис. 7).

Обращаем внимание на то, что приведенные выше данные являются результатом тщательной и регулярной передачи информации из региональных центров в общую базу данных трансплантаций почки.



**Рис. 7. Частота и спектр повторных операций при трансплантации почки в регионах**

Около 20,9% от общего числа трансплантаций имели нехирургические (терапевтические, иммунологические) проблемы послеоперационного периода. Некоторые из них приводят к росту заболеваемости и смертности пациентов, а также снижению сроков функционирования трансплантата. К тому же важной особенностью данной категории осложнений является то, что они компрометируют результаты последующих трансплантаций, что наиболее характерно для антитело-опосредованного отторжения и инфекционно-воспалительных проблем.

Наиболее частым терапевтическим осложнением в региональных центрах трансплантации почки была первичная дисфункция трансплантата почки – 360 (29,5%) случаев, а также замедленная функция графта – 101 эпизод (7,9%). Это потребовало продолжения диализотерапии, проведения биопсии трансплантата с последующим гистологическим исследованием, а зачастую и применения профилактических экономически затратных мер по ускорению восстановления функции. Доля первичных дисфункций выросла с 10% в 2011 году до 49% в 2020 году, это сказалось на лабораторных показателях почечной функции на день выписки из стационара. В частности, медиана креатинина сыворотки крови на момент выписки из стационара выросла со 112 (110–125) мкмоль/л в 2011 году до 152 (124–197) мкмоль/л в 2020 году (рис. 8).

Однако нужно отметить, что амбулаторное ведение реципиентов почки в регионах в целом приводит к положительному влиянию на функцию аллографтов и улучшению уровня креатинина в среднеотдаленном послеоперационном периоде. Медиана креатинина сыворотки крови снижается со 148 (196–113,4) мкмоль/л на день выписки из стационара до 135 (162,7–115) мкмоль/л в течение 5 лет после операции (рис. 9).

Следующим по частоте терапевтическим осложнением было развитие отторжения трансплантата почки. Данный патологический процесс развивался у 93 (7,3%) трансплантатов, а частота стероидрезистентных форм отторжения составила 1,6% (20 случаев). Это значительно ниже данных общепризнанной статистики о частоте отторжения при аллогенной трансплантации почки, что говорит о недостаточном

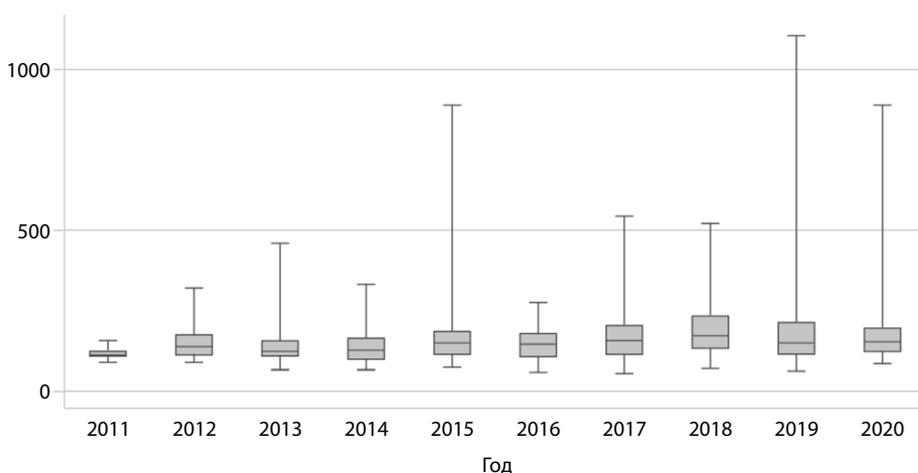
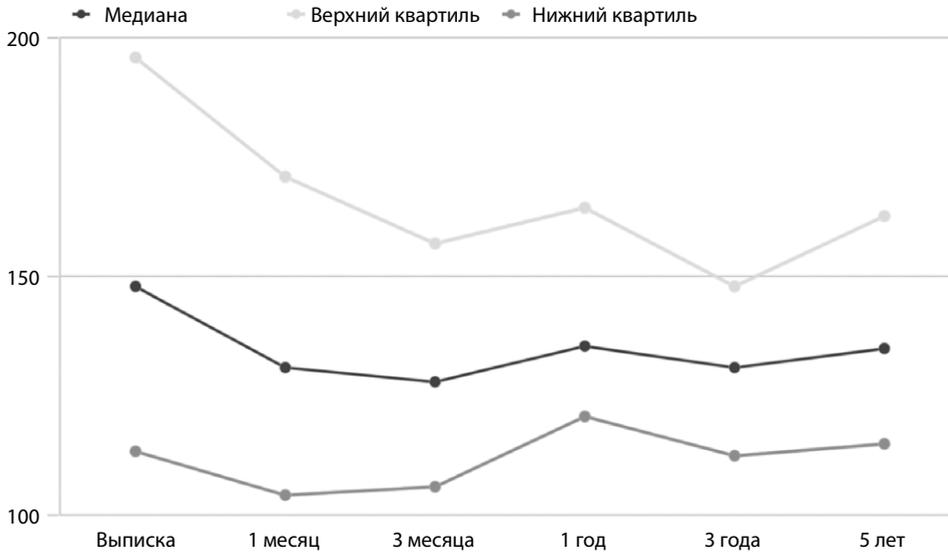


Рис. 8. Уровни креатинина крови на день выписки из стационара



**Рис. 9.** Динамика сывороточного креатинина крови в послеоперационном периоде

внимании к диагностике данного патологического состояния, ограниченном использовании морфологических методов и/или, вероятно, их невысоком качестве.

Другие терапевтические осложнения составили менее 3% от общего числа трансплантаций. Данные по структуре и частоте терапевтических осложнений представлены на рис. 10.

Инфекционно-воспалительные осложнения по сути тоже являются терапевтическими, однако часто их развитию способствуют, а лечению, наоборот, препятствуют



**Рис. 10.** Структура терапевтических осложнений после трансплантации почки по данным региональных центров

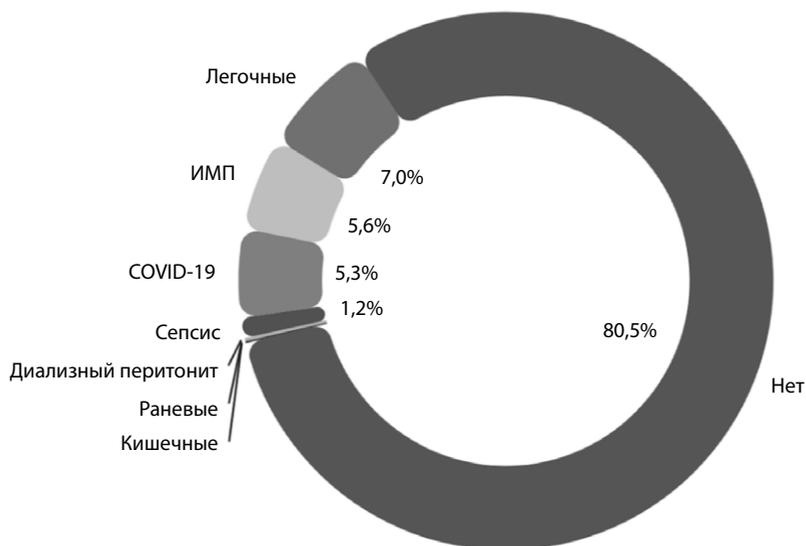


Рис. 11. Частота инфекционных осложнений у пациентов региональных центров трансплантации

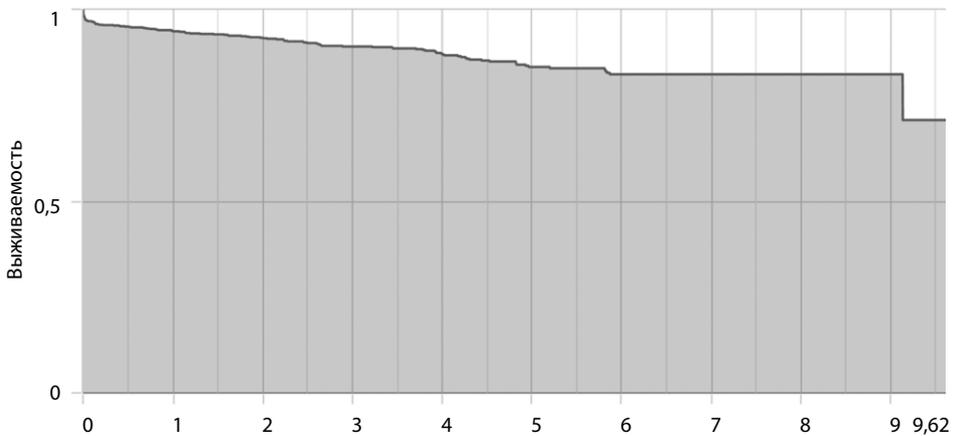
хирургические факторы. Эти осложнения в региональных центрах развились у 163 (13,3%) пациентов. Легочные инфекции наиболее часто осложняли послеоперационный период – 92 (7,0%) случая. К сожалению, нет полных данных о том, какие именно возбудители составляли композицию при развитии легочных осложнений, но однозначно то, что существенная часть пневмоний была вызвана COVID-19. Следующими по частоте идут инфекции мочевыводящих путей (ИМП) – 73 (5,6%) случая. Этиология ИМП была указана в 13 (17,8%) случаях и представлена грамотрицательными бактериями: *Klebsiella* spp. (8,2%), *Escherichia coli* (5,5%), *Pseudomonas* spp. (2,7%), *Acinetobacter baumannii* (1,4%). Возникновению и последующим рецидивам ИМП чаще всего способствует наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса в трансплантат почки. Выявлению этого осложнения уделяется недостаточно внимания, поскольку оно зафиксировано только в 1,1% случаев от общего числа трансплантаций.

Третьим по частоте инфекционным заболеванием стала инфекция, вызванная вирусом COVID-19 (70 случаев, 5,3%), и это несмотря на то, что в отчетный период включены данные только за первый год пандемии.

У 15 (1,2%) пациентов течение инфекционного процесса привело к сепсису. Частота инфекционных осложнений у реципиентов почечного аллографта в региональных центрах Республики Беларусь представлена на рис. 11.

### Характеристика выживаемости почечных аллографтов и пациентов после трансплантации почки в регионах Республики Беларусь

Выживаемость функционирующих трансплантатов и выживаемость пациентов являются наиболее значимыми конечными точками нашего исследования и показателями, характеризующими программу трансплантации почки в целом. Общая пятилетняя выживаемость почечных аллографтов составила 86%, а десятилетняя – 71% (рис. 12).



**Рис. 12. Общая выживаемость функционирующих трансплантатов почки в региональных программах**

Утратило функцию за отчетный период 132 трансплантата почки. Основной причиной, приводившей к потере функции почечных аллографтов, является хроническая нефропатия (35 случаев, 26,5%). Данное понятие «наднозологическое» и собирательное, но чаще всего подразумевает различные формы отторжения почечных трансплантатов. Установить конкретный тип иммунной реакции в этих случаях не удалось ввиду того, что нефробиопсия не производилась либо морфологические изменения носили выраженный диффузный характер вследствие нефросклероза.

На втором месте развитие морфологически или клинически доказанного отторжения трансплантата почки, чаще всего исход хронического антитело-опосредованного отторжения, – 25 (18,9%) трансплантатов. К сожалению, в настоящее время это сложная патология трансплантата, трудно поддающаяся коррекции. На третьем месте (17 случаев, 12,9%) – инфекционно-воспалительные осложнения со стороны трансплантата (пиелонефрит) или доказанные инфекции других локализаций, требующие снижения иммуносупрессивного лечения и вызывающие в последующем его отторжение.

Возвратная патология привела к полной утрате почечной функции в 12 эпизодах (9,1%).

Следующие две категории – хирургические проблемы, являющиеся результатом дефекта наложения сосудистого анастомоза, – тромбоз артерии или вены трансплантата почки, что суммарно составляет 12,8% среди всех причин дисфункции аллографтов. Частота вышеуказанных и других причин дисфункции представлена на рис. 13.

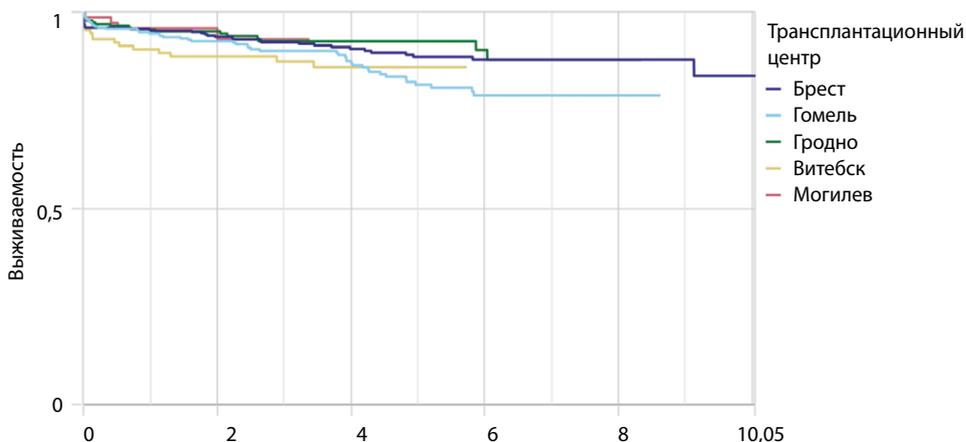
При анализе выживаемости функционирующих почечных аллографтов отдельно для каждого центра можно отметить, что трехлетние показатели примерно сопоставимы. В Брестском, Гродненском и Могилевском регионе данный показатель составляет около 93%, а в Витебском он наименьший – 87%. Лидирующие позиции по пятилетней выживаемости трансплантатов занимает Гродненский регион – 93%. Наименьшие показатели получены в Гомельской области – 81,6%. Ориентиром



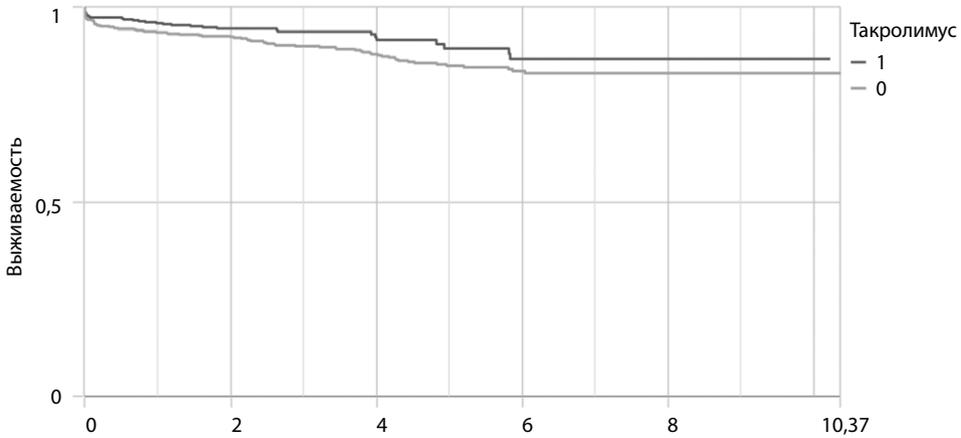
**Рис. 13. Структура патологии, приводящей к утрате функции трансплантатов почки, по данным региональных центров**

10-летней выживаемости являются результаты выживаемости трансплантатов почки в Брестской области – 84%, поскольку этот регион достиг этой конечной временной точки. Показатели выживаемости функционирующих трансплантатов почки в региональных центрах Республики Беларусь представлены на рис. 14.

Среди терапевтических факторов, статистически значимо ассоциированных с положительным влиянием на отдаленную выживаемость трансплантатов почки в региональных центрах, можно отметить использование такролимуса в качестве



**Рис. 14. Сравнительная выживаемость функционирующих трансплантатов в региональных центрах**



**Рис. 15.** Влияние ингибиторов кальциневрина на отдаленную выживаемость трансплантатов почки

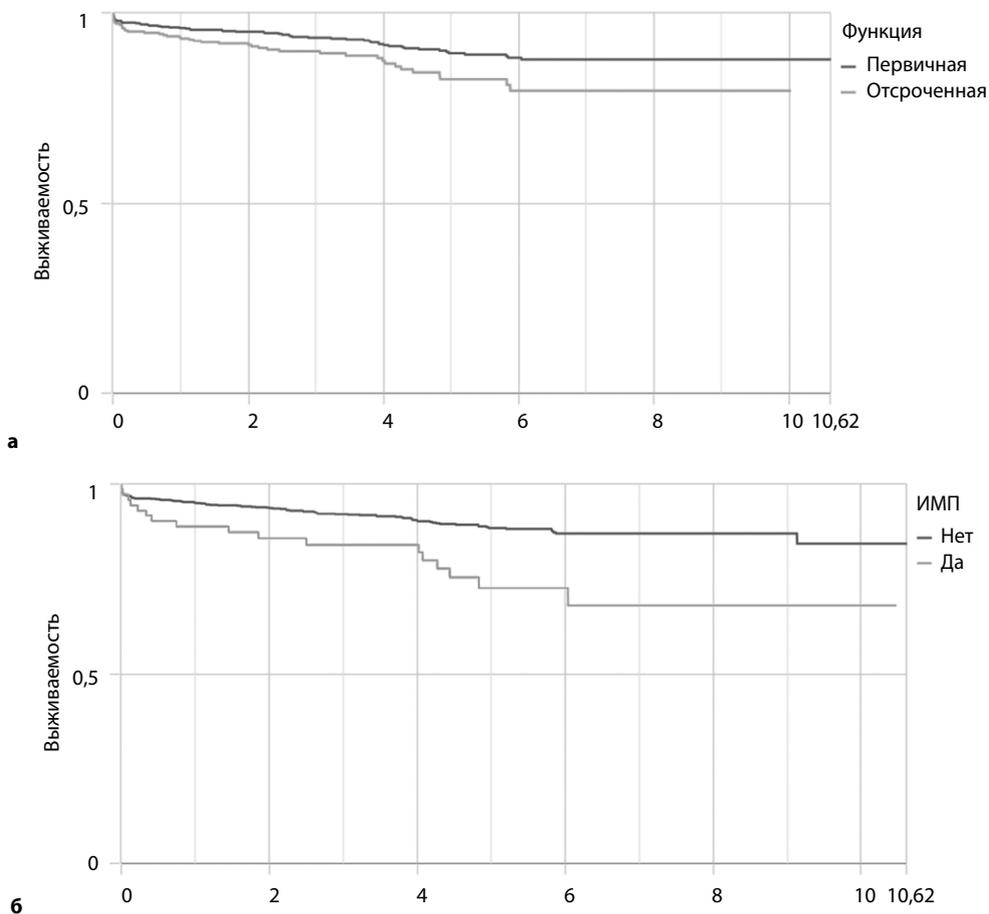
базовой иммуносупрессивной терапии. У 58,3% пациентов с целью профилактики отторжения использовали такролимус, у остальных – циклоспорин (41,7%). В группе «такролимус-опосредованной» иммуносупрессии 10-летняя выживаемость трансплантатов почки составила 87% против 83% в группе «циклоспорин-опосредованной» иммуносупрессии ( $p=0,0423$ ) (рис. 15).

Кроме этого, на отдаленную выживаемость оказали эффект тип первичного функционирования трансплантата почки и развитие инфекции мочевых путей. При удовлетворительной первичной функции трансплантата 10-летняя выживаемость почек составила 88%, а при отсроченной функции – 80% ( $p=0,0087$ ). Инфекция мочевых путей ассоциирована со снижением выживаемости до 68% против 84% ( $p=0,0001$ ) (рис. 16).

Среди хирургических факторов, ассоциированных со снижением отдаленной выживаемости трансплантатов почки, можно выделить тромбоз почечных сосудов (10-летняя выживаемость – 8% против 85%,  $p<0,0001$ ), формирование уриномы / мочевого свища (69% против 84%,  $p=0,0017$ ) и развитие глубокой раневой инфекции (52% против 84%,  $p=0,0347$ ) (рис. 17).

Выживаемость пациентов – еще более важная характеристика результатов применения технологии трансплантации почки, так как все наши действия должны быть направлены на продление жизни людей. Анализ общей выживаемости пациентов после трансплантации почки в региональных центрах Беларуси показал следующие результаты: трехлетняя выживаемость составляет 89%, пятилетняя – 86%, а начиная с 7,5-летнего рубежа выживаемость пациентов сохраняется на уровне 82% (рис. 18). Во всех региональных центрах организовано диспансерное наблюдение врачами-нефрологами пациентов после трансплантации почки, что обеспечивает динамический контроль состояния здоровья реципиентов. Это позволяет своевременно выявить развитие осложнений и провести их адекватную коррекцию.

За отчетный период умерло 139 реципиентов почки. Среди причин смерти пациентов после трансплантации лидирующие позиции занимают инфекционно-воспалительные заболевания, осложненные развитием сепсиса, – 50 (36,0%) случаев.



**Рис. 16. Влияние типа функционирования трансплантатов (а) и инфекции мочевых путей (б) на отдаленную выживаемость почечных аллографтов**

Существенно сказалось на выживаемости реципиентов распространение пандемии инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Эта инфекция привела к смерти 30 (21,6%) пациентов после трансплантации почки. Таким образом, инфекционно-воспалительные осложнения составляют большую часть (57,6%) причин летальности реципиентов почечного аллографта. Далее по значимости влияния на неблагоприятный исход пациентов идет группа сердечно-сосудистых заболеваний, которые приводят к смерти реципиентов суммарно в 25,1% случаев. В частности, острое нарушение мозгового кровообращения – 17 (12,2%) случаев, острая сердечно-сосудистая недостаточность – 11 (7,9%) случаев, прогрессирование хронической сердечно-сосудистой патологии привело к смерти 7 (5,0%) пациентов. Характеристика выживаемости пациентов, а также структура причин, приводящих к смерти реципиентов почечного аллографта, при трансплантации в региональных центрах Республики Беларусь представлены на рис. 19.

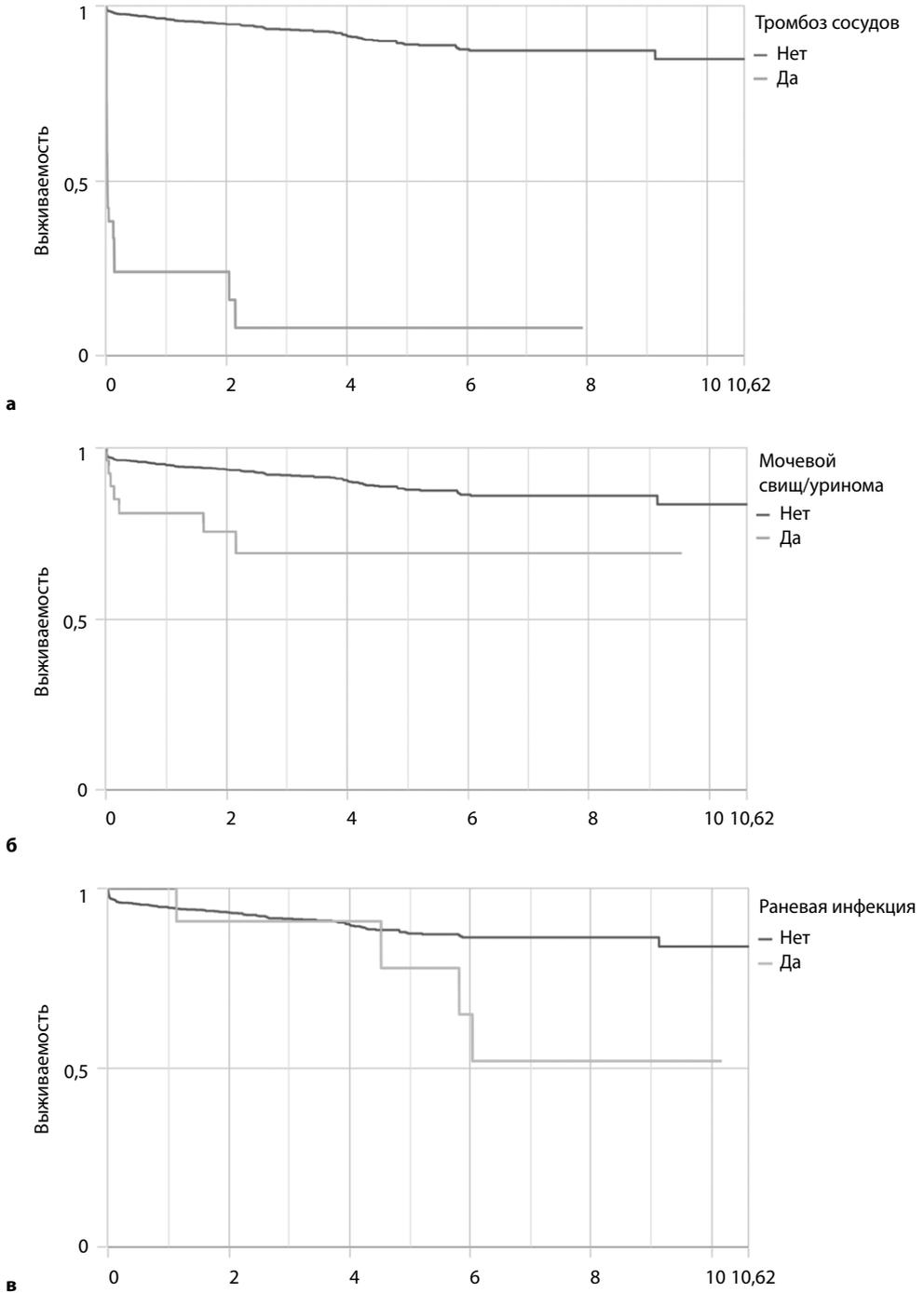


Рис. 17. Отдаленная выживаемость трансплантатов при тромбозе почечных сосудов (а), урине / мочевого свище (б), раневой инфекции (в)

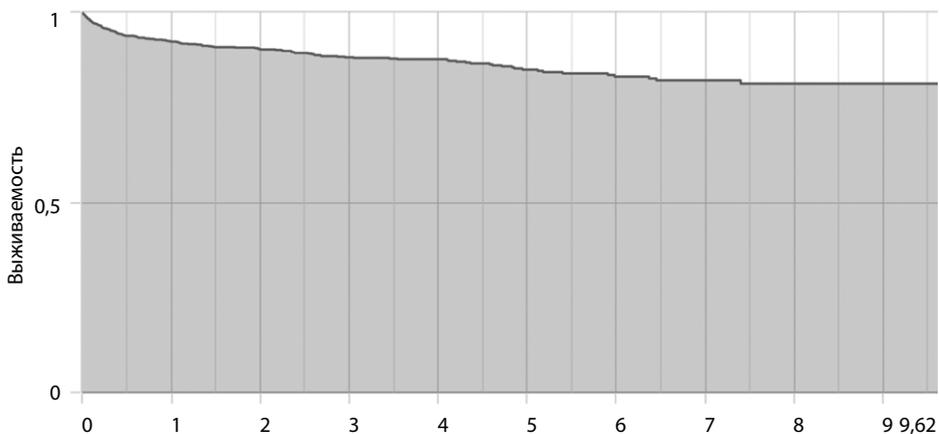


Рис. 18. Общая выживаемость реципиентов почки по данным региональных программ

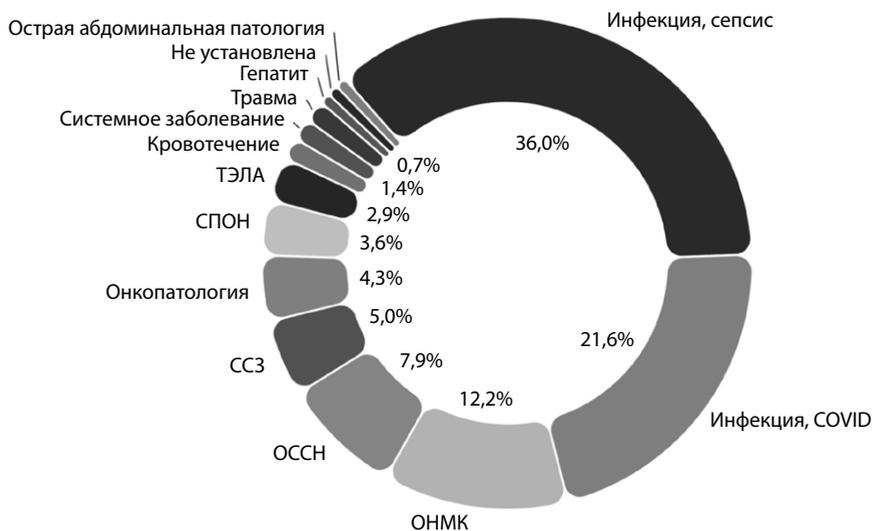


Рис. 19. Характеристика выживаемости пациентов и структура причин, приводящих к смерти реципиентов почечного аллографта, при трансплантации в региональных центрах Республики Беларусь

При сравнении данных выживаемости пациентов в региональных центрах Республики Беларусь установлено, что наилучшая среднеотдаленная выживаемость достигнута в Гродненской области – трехлетняя и пятилетняя выживаемость в данном регионе составила 92%. Наименьший показатель трехлетней выживаемости пациентов в Витебском регионе – 87%, а пятилетней – в Гомельской области – 81%. Десятилетнюю выживаемость пока можно оценить только для пациентов Брестской области – этот показатель составил 74%. При этом очевидно, что данный показатель



существенно ухудшился за 2000 год – снижение с 86% до 74%, что связано с распространением пандемии COVID-19. Показатель отдаленной выживаемости пациентов оказался ниже, чем показатель выживаемости трансплантатов, что говорит о том, что пациенты умирали с функционирующим почечным графтом от внепочечных проблем (рис. 20).

Пациентзависимым фактором, статистически значимо влияющим на их выживаемость, является первичный диагноз, приведший к развитию ХБП (наибольшая выживаемость при наследственном нефрите (100%), наименьшая – при злокачественных заболеваниях почек (50%),  $p=0,0002$ ) (рис. 21).

Кроме этого, установлено, что отдаленная выживаемость пациентов статистически значимо ассоциирована с типом функционирования трансплантата (81% при

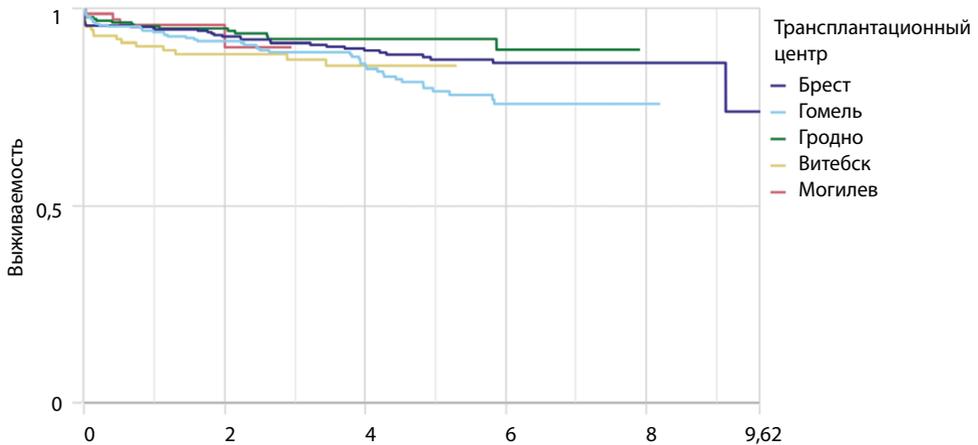


Рис. 20. Выживаемость реципиентов почечного аллографта в регионах Республики Беларусь

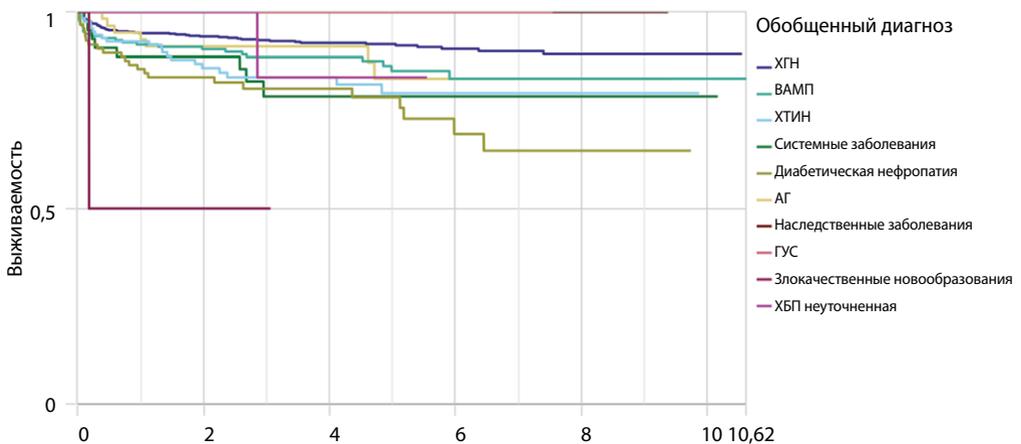
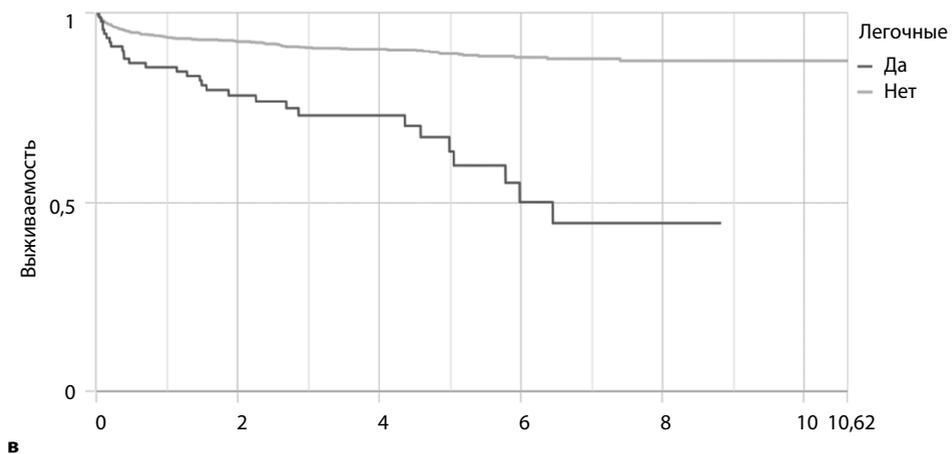
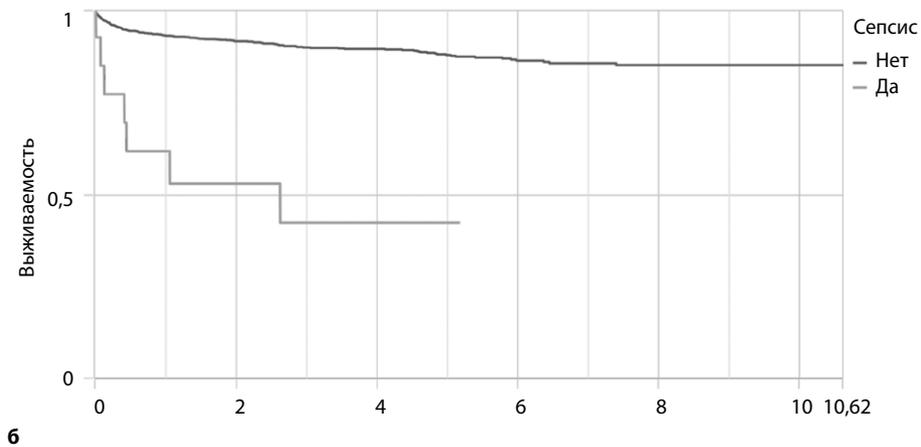
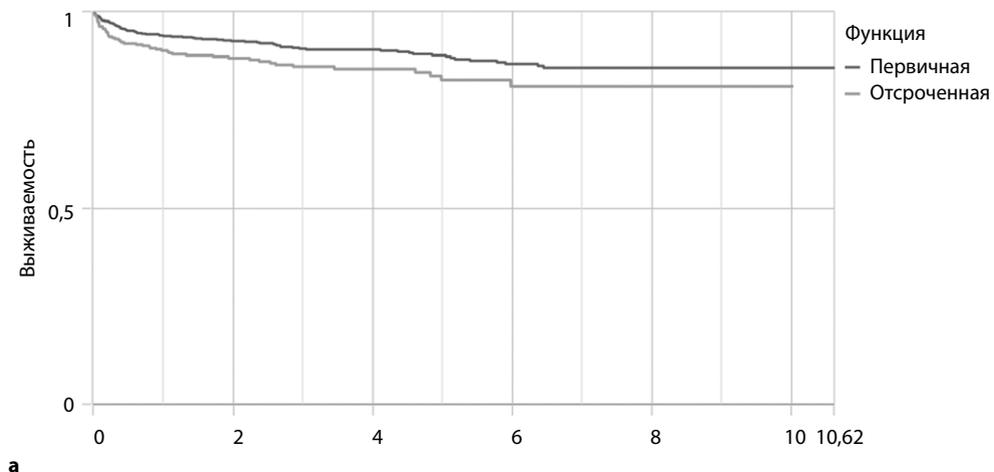
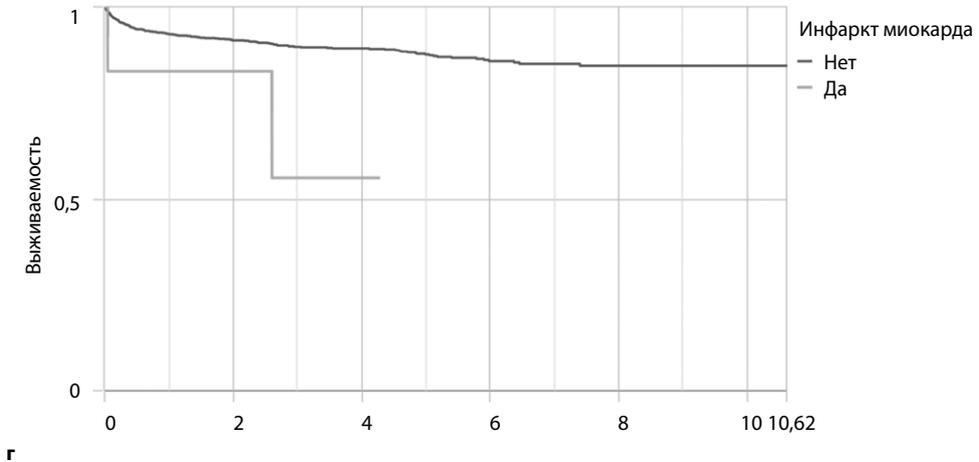


Рис. 21. Влияние клинического диагноза на отдаленную выживаемость реципиентов почки





**Рис. 22. Связь отдаленной выживаемости пациентов с типом функционирования трансплантата (а), сепсисом (б), легочными инфекциями (в) и развитием инфаркта миокарда (г) в послеоперационном периоде**

отсроченной функции против 86% при первичной функции,  $p=0,03$ ), сепсисом (42% против 85%,  $p<0,0001$ ), легочными инфекциями (45% против 87%,  $p<0,0001$ ) и развитием инфаркта миокарда в послеоперационном периоде (56% против 85%,  $p=0,05$ ) (рис. 22).

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

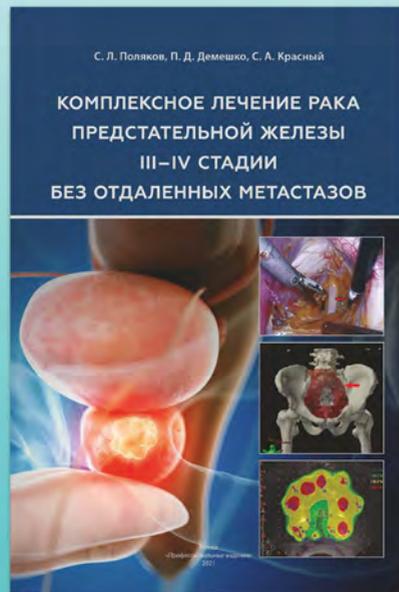
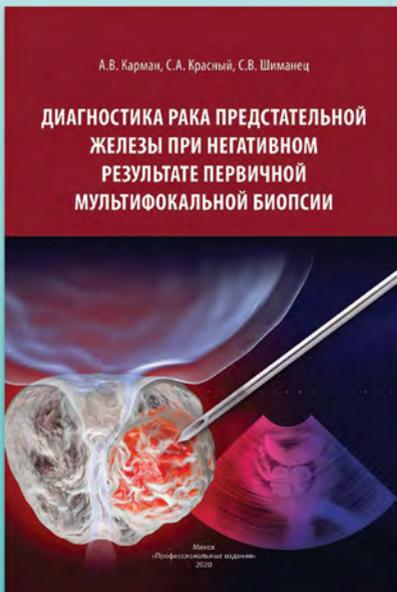
За относительно короткий срок при непосредственном участии сотрудников ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» все области Республики Беларусь освоили технологию трансплантации почки и обеспечивают трансплантологическую помощь пациентам с терминальной ХБП по месту их жительства. Существующая централизованная автоматизированная система распределения донорских почек для пациентов из республиканского листа ожидания использует начисление дополнительных баллов реципиентам из тех регионов, в которых выявляется потенциальный умерший донор (инструкция по применению «Метод подбора трансплантата почки от умершего донора», утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь 19.11.2021, регистрационный № 100-1021, авторы – Нарбин А.В., Калачик О.В., Злотникова М.В.). Таким образом сокращается время на доставку органа, срок его консервации, стимулируется развитие органного донорства в регионах, что повышает доступность и эффективность трансплантологической помощи всем нуждающимся гражданам в регионах.

Повсеместно на территории Республики Беларусь сформирован полный замкнутый цикл медицинской помощи пациентам с хроническими диффузными болезнями почек – от их выявления на амбулаторном уровне до трансплантации в случае неэффективности консервативной терапии. Очередным этапом, способствующим улучшению результатов трансплантации почки, унификации подходов к лечению

реципиентов почки в нашей стране, будет внедрение новой редакции клинического протокола трансплантации почки, подготовленного к изданию в 2022 году.

Опыт внедрения трансплантации почки показал, что достижение оптимальных результатов требует наличия сбалансированных профессиональных команд на базе многопрофильных учреждений здравоохранения, включающих врачей-хирургов, анестезиологов-реаниматологов, нефрологов, эндоваскулярных хирургов, кардиологов, урологов, врачей ультразвуковой, лучевой, лабораторной диагностики и других специалистов, способных диагностировать и оказать квалифицированную медицинскую помощь в случае развития жизненно угрожающих осложнений на всех этапах лечения реципиента почки.

Наш опыт в целом показал положительный эффект от внедрения региональных трансплантационных программ по лечению пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. Это позволило подняться на новый теоретический и практический уровень врачам всех вышеуказанных специальностей, способствовало укреплению междисциплинарных связей и привело к формированию групп специалистов, объединенных сложной, но очень интересной задачей – достигать полной реабилитации пациентов, находящихся в состоянии необратимой декомпенсации функции одного из жизненно важных органов – почек.



По вопросам приобретения книг обращайтесь  
к специалисту издательства:

+375-29-633-01-37

+375-17-322-16-85

