

УДК 616.716.8:[002.36-097-07-08]

DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2023-50-4.8>**В.А. Маланчук**

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри хірургічної стоматології
та щелепно-лицевої хірургії,
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця
бул. Зоологічна, 1, Київ, Україна, індекс 03057

А.В. Сидоряко

кандидат медичних наук, асистент кафедри
стоматології післядипломної освіти,
Навчально-науковий інститут післядипломної освіти
Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету
просп. Маяковського, 26, Запоріжжя, Україна,
індекс 69000,
andrey.sidoryako19@gmail.com

ІМУНОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА ФЛЕГМОНИ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ

Мета: Підвищити ефективність лікування хворих на флегмони щелепно-лицевої ділянки завдяки оцінці імунного статусу з визначенням найінформативніших показників і кількості субпопуляцій імунотипів серед Т- і В-лімфоцитів. **Методи дослідження.** У щелепно-лицевому відділенні міської лікарні екстреної і швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя проліковано 120 осіб у віці 20-80 років з флегмонами щелепно-лицевої. У 1 групі (60 осіб) лікування проводилось за традиційним методом. У 2 групі (60 осіб) традиційне лікування доповнено (активним дрениванням гнійних післяопераційних ран сталим зниженням від'ємним тиском на стадії ексудації, введення другого антибактеріального засобу лімфатичним шляхом по показанням, введення PRP на стадії репарації). Імунний статус оцінювали шляхом визначення сукупності лабораторних показників, що характеризують кількісну і функціональну активність клітин імунної системи методом імунофлюоресценції за допомогою наборів мічених моноклональних антитіл до поверхневих лімфоцитарних антигенів CD3+, CD20+. Для визначення характеристики вираженості імунної відповіді визначали концентрації імуноглобулінів А, М і G у хворих обох груп. **Наукова новизна.** Дослідження проводили на 1 добу післяопераційного періоду, повторні – на 5 добу після операції для оцінки імунної відповіді на проведене лікування. **Висновки:** Зниження співвідношення CD4+ / CD8+ -лімфоцитів можна пояснити – наявністю запальних процесів. За показниками гуморального імунітету у пацієнтів з ЗШЛД в порівнянні з контрольною групою відзначалося зниження вмісту IgG і IgM в сироватці крові на другому етапі забору крові у двох групах ($p \leq 0,05$, так як на першому вони були в межах верхньої границі норми в порівнянні з здоровими особами і $p = 0,019$ відповідно). Підвищення вмісту ЦИК (середніх та дрібних одиниць ($p \leq 0,05$)),

що ймовірно є віддзеркаленням зниження імунної відповіді у даних пацієнтів або наслідком постійної персистенції збудника.

Ключові слова: флегмона, щелепно-лицева ділянка, імунний статус.

V.A. Malanchuk

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Department Surgical Stomatology
and Maxillofacial Surgery,
O.O. Bogomolets National Medical University
1 Zoologichna street, Kyiv, Ukraine, postal code 03057

A.V. Sydoriako

Candidate of Medical Sciences,
Assistant of the Department Dentistry
of Postgraduate Education,
Educational Scientific Institute of Postgraduate Education
"Zaporizhia State Medical and Pharmaceutical University"
26 Mayakovsky ave, Zaporizhzhia, Ukraine,
postal code 69000,
andrey.sidoryako19@gmail.com

IMMUNOLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH PHLEGMON OF THE MAXILLOFACIAL AREA

Purpose of the study. To increase the effectiveness of treatment of patients with phlegmons of the maxillofacial area thanks to the assessment of the immune status with the determination of the most informative indicators and the number of subpopulations of immunograms among T- and B-lymphocytes. **Research methods.** 120 people aged 20-80 with maxillofacial phlegmons were treated in the maxillofacial department of the city hospital of emergency and urgent medical care in Zaporizhzhia. In 1 group (60 people), the treatment was carried out according to the traditional method. In group 2 (60 people), traditional treatment was supplemented (active drainage of purulent postoperative wounds with constant reduced negative pressure at the stage of exudation, administration of a second antibacterial agent via the lymphatic route according to indications, administration of PRP at the stage of reparation). Immune status was assessed by determining a set of laboratory indicators characterizing the quantitative and functional activity of cells of the immune system by immunofluorescence using sets of labeled monoclonal antibodies to surface lymphocyte antigens CD3+, CD20+. To determine the characteristics of the severity of the immune response, the concentrations of immunoglobulins A, M, and G were determined in patients of both groups. Scientific novelty. The study was conducted on the 1st day of the postoperative period, repeated on the 5th day after the operation to assess the immune response to the treatment. **Conclusions.** A decrease in the ratio of CD4+ / CD8+ lymphocytes can be explained by the presence of inflammatory processes. According to the indicators of humoral immunity, in patients with CKD, in comparison with the control group, a decrease in the content of IgG and IgM in the blood serum was noted at the second stage of blood sampling in

the two groups ($p \leq 0.05$, since at the first they were within the upper limit of the norm in comparison with healthy individuals and $p = 0.019$, respectively). An increase in the content of CIC (medium and small units ($p \leq 0.05$)), which is probably a reflection of a decrease in the immune response in these patients or a consequence of constant persistence of the pathogen.

Key words: phlegmon, maxillofacial area, immune status.

Постановка проблеми. Проблема лікування запальних захворювань щелепно – лицевої хірургії залишається актуальною за останні десятиліття. Постійне вдосконалення методів діагностики та розробка нових сучасних методів лікування, кількість одонтогенних запальних процесів щелепно-лицевої ділянки за повідомленнями різних авторів становить від 40 % до 83 % серед стоматологічних хворих хірургічного профілю [1].

Крім того, відзначається неухильне зростання прогресуючих флегмон, що поширюються на кілька клітковинних просторів і призводять до таких важких ускладнень, як контактний медіастеніт, тромбоз кавернозного синуса твердої мозкової оболонки, сепсис, менінгіт, менінгоенцефаліт та ін., а 0,13-0,3 % спостережень що приводить при ускладненні до летального результату [4].

Патогенетично обґрунтованим методом місцевого лікування ран в першій фазі раневого процесу є застосування комбінованих методів, що здійснюють комплексну (антимікробну, сорбційну та місцево регенеративну) дію на рану [3].

Порушення функціонального плину запального процесу та гальмування етапів протікання запалення вказують на бактеріостатичність флори, розповсюдження запального процесу у сусідні клітинні міжфасціальні простори, підвищення ризиків і подовження оперативних втручань, підвищення ризиків та подовження термінів реабілітації хворих [2].

Велика кількість одонтогенних запальних процесів щелепно-лицевої

ділянки в теперішній час свідчать численні публікації як вітчизняних, так і зарубіжних дослідників [9].

І незважаючи на багатокomпонентну терапію, великі зусилля хірургів, реаніматологів, колосальні витрати на лікування таких хворих у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії, не завжди вдається зберегти життя хворих з гнійно-запальними захворюваннями [6, 7]. Традиційна методи ведення хворих з гнійно-запальними захворюваннями включаючи антибактеріальну та протизапальну терапію, направлені на купування запального процесу. Натомість при таких схемах лікування дія їх направлена на симптоматичну

терапію та імуні здібності організму. Тому це питання залишається актуальним та спонукає на розробку нових підходів до лікування запальних процесів з урахування імунологічного статусу організму [5, 8].

Мета дослідження. Підвищити ефективність лікування хворих на флегмони щелепно-лицевої ділянки завдяки оцінці імунного статусу з визначенням найінформативніших показників і кількості субпопуляцій імунограм серед Т- і В-лімфоцитів.

Матеріали та методи дослідження. Всі процедури, що проводяться в дослідженні за участю пацієнтів, відповідали етичним стандартам інституційного та національного дослідницького комітету, а також Гельсінкської декларації 1975 року та її перегляду у 1983 році.

У щелепно-лицевому відділенні міської лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя комплексно проліковано 120 осіб з флегмонами щелепно-лицевої ділянки. Хворі були розподілені на 2 групи: у першій (60 осіб) лікування проводилось за традиційним методом; у другій (60 осіб) традиційне лікування доповнено (активним дренажуванням гнійних післяопераційних ран сталим зниженням від'ємним тиском на стадії ексудації, введення другого антибактеріального засобу лімфатичним шляхом по показанням, введення PRP на стадії репарації). Всього дослідження проведено у 120 хворих: у 60 пацієнтів I – II групи та у 60 – з II – III групи, що пояснюється досить типовою картиною зміни імунограми у пацієнтів при наявності гнійно – запального процесу будь-якої локалізації та етіологічної форми.

Більшість хворих були працездатного віку: від 21 до 60 років. В цілому, віковий склад хворих був практично ідентичний ($p > 0,05$), що дозволяло вважати, що всі дослідження проводяться в однакових умовах та в умовах стандартної вибірки

При надходженні в стаціонар всім хворим виконувалося комплексне обстеження. Оперативне втручання проводили за загальноприйнятою методикою під місцевою анестезією або загальним знеболенням в залежності від поширеності запального процесу.

Для оцінки стану клітинної ланки імунної системи визначали основні субпопуляції Т- і В-лімфоцитів, НК-лімфоцитів у сироватці крові: CD 3+, CD 19-; CD 4+, CD 8-; CD 4-, CD 8+; CD 4+, CD 8+; CD 3+, CD 56 +; CD 3-, CD 56 +; CD 3-, CD 19 +; макрофаги (CD 14); загальний лейкоцитарний антиген (ЗЛА CD 45); фагоцитарна активність нейтрофілів НСТ-тест: – спонтанна, – індуко-

вана, – фагоцитарний індекс; IgA; IgM; IgG; IgE; ЦІК великі. од.; ЦІК, середні. од.; ЦІК, дрібні од.; комплемент (С3 компонент); комплемент (С4-2 компонент). Лімфоцитарні субпопуляції в цільній гепаринізованій периферичній крові визначали методом непрямой імунофлюоресцентної реакції з моноклональними антитілами до диференційних антигенів поверхні клітин.

Імунний статус оцінювали шляхом визначення сукупності лабораторних показників, що характеризують кількісну і функціональну активність клітин імунної системи методом імунофлюоресценції за допомогою наборів мічених моноклональних антитіл до поверхневих лімфоцитарних антигенів CD 3+, CD 20+. Імунофенотипування лімфоцитів проводили з використанням моноклональних антитіл до поверхневих диференційованих антигенів на клітинах імунної системи, методом проточної лазерної цитофлуорометрії. Також для характеристики вираженості імунної відповіді визначали концентрації імуноглобулінів А, М і G у хворих обох груп, що відповідало описаним в літературі стандартам оцінки імунного статусу.

Перше дослідження імунного статусу організму проводили на 1 добу післяопераційного періоду для вивчення активації імунної системи на запальний процес і хірургічне втручання, повторні – на 5 добу після операції для оцінки імунної відповіді на проведене лікування.

Отримані дані лабораторних досліджень проводили в Міжнародній системі одиниць і обробляли методами варіаційної статистики з використанням пакета MedStat і статистичного пакета EZR v.1.35 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan 2017), що представляє собою графічний інтерфейс до RFSC (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Результати та їх обговорення. Результати імунологічних досліджень свідчать про відхилення від норми показників клітинної ланки імунітету (табл. 1). Отримані результати, щодо показників клітинного імунітету у групах, які порівнювали з нормальними показниками підтвердили дані, які наведені в літературі [4].

CD4+, CD8- був не значно перевищував показників норми у II групі при двох етапах перевірки і складав 58,6±7,1 % і 62,4±3,9 %. У той же час спостерігалися значні зміни в змісті малих субпопуляцій. CD3-, CD19+ при другому заборі у I – й групі цей показник більш незначно вище за норму на 1.17 рази (16,3±1,7 %), а у II групі 1,27 (17,8±1,2 %) відповідно. Як показують результати дослідження

у II групі CD4 +, CD8- були вище за верхню межу норми при другому заборі крові у 1,08 рази. Більш високий вміст CD4 +, CD8+; при двох етапах забору у I та II групах. Збільшення кількості CD8 в крові свідчить про недостатність імунітету, зниження гіперактивності імунної системи. Провідне значення в оцінці стану імунної системи має співвідношення хелперів і супресорів в периферичній крові – індекс CD4 / CD8. З іншого боку, зниження співвідношення CD4+ / CD8+ -лімфоцитів можна пояснити іншими причинами, і найчастіше – наявністю запальних процесів

Крім вищезазначених змін CD3-, CD19+ при другому заборі крові на 5 добу відмічали підвищення показників I група 16,3±1,7 %, II група 17,8±1,2 % в порівнянні зі здоровими особами, відносний вміст лімфоцитів. Роль цієї субпопуляції клітин в розвитку і прогресуванні інфекційно-запальних процесів поки не з'ясована.

Описано різноспрямовані зміни вмісту цих клітин в крові хворих з запальними процесами різної етіології і локалізації. Проведені нами дослідження показали (рис. 1), що на відміну від лімфоцитів з фенотипом CD3 + CD 19-, CD3 – CD 19+, зміст CD3 – CD19+ / CD3 – CD56 + лімфоцитів показники якого підвищувалися до верхньої межі норми у однаковій кількості пацієнтів (по 45 осіб, 41,6 %), тоді як у 15 осіб (16,8 %) даний показник знижувався.

За показниками гуморального імунітету у пацієнтів з ЗЗЩЛД в порівнянні з контрольною групою відзначалося зниження вмісту IgG і IgM в сироватці крові на другому етапі забору крові у двох групах ($p \leq 0,05$, так як на першому вони були в межах верхньої границі норми в порівнянні з здоровими особами і $p = 0,019$ відповідно), хоча ці зміни і перебували в межах референтних значень. Одночасно виявлялося підвищення вмісту ЦІК (середніх та дрібних одиниць ($p \leq 0,05$)), що ймовірно є віддзеркаленням зниження імунної відповіді у даних пацієнтів або наслідком постійної персистенції збудника.

Дослідження дозволяє визначити відносну і абсолютну кількість основних популяцій лімфоцитів: Т-клітини – CD3, В-клітини – CD19, натуральні кілери (NK) – CD3- CD16 + 56 +, субпопуляції Т лімфоцитів (Т-хелпери CD3 + CD4 +, Т-цитотоксичні CD3 + CD8 + і їх співвідношення.

Висновки

1. У хворих на флегмони ЩЛД встановлено показники цитокінів, які вказують на пригнічення клітинного і активації гуморальної ланки імунітету.

Таблиця 1

Імунологічні показники у хворих з флегмонами ЩЛД у осіб I, II груп при госпіталізації та на п'яту добу

Показники	I група (n=60)		II група (n=60)		Норма
	Перша доба лікування	П'ята доба лікування	Перша доба лікування	П'ята доба лікування	
T-лімфоцити CD 3+, CD 19-, %	61,5±5,9	67,9±6,9	62,7±7,4	79,2±6,1*	55 – 83
T-хелпери/ T-індуктори CD 4+, CD 8- %	57,9±6,9	52,9±9,4	58,6±7,1	62,4±3,9*	26-58
T-супресори / T-цитотоксичні клітини CD 4-, CD8+ %	32,8±4,6	27,7±6,5	32,1±4,2	31,2±4,2*	21-35
Імунорегуляторний індекс (CD 4+, CD 8+)	3,1±0,5	3,9±0,7	3,2±0,6	4,9±1,2*	1,2-2,3
Цитотоксичні клітини CD3+, CD56 +, %	4±0,7	6,2±1	4,1±0,9	4,4±1,1*	3-8
NK клітини CD3-, CD56 +, %	2,9±1	6,1±1,7	3,2±1	7,4±3*	5-15
B-лімфоцити CD3-, CD19 +, %	8,9±2,6	16,3±1,7	9,5±3	17,8±1,2*	5-14
Моноцити, макрофаги (CD14)	8,5±1,9	6,1±1,1	10±2,7*	6,5±1*	6,0-13,0
Загальний лейкоцитарний антиген (ЗІА CD45)	96,2±0,8	95,4±0,8	98±2,6*	97,4±1,1*	95,0-100,0
Фагоцитарна активність нейтрофілів НСТ-тест, %					
– спонтанна	112,9±6,8	109±5,9	118,1±9,9*	113,3±6,4*	80,0-125,0
– індукована	183,8±26,2	219,1±44,6	179±25,2	249,1±27,9*	125-300
– фагоцитарний індекс	1,7±0,4	1,9±0,6	1,7±0,5	2,2±0,6*	1,5-3,0
Ig A, г/л	2,5±0,3	3±0,6	2,5±0,3	3,5±0,6*	0,70-4,00
Ig M г/л	3,1±1,3	1,2±0,7	3,3±1,4	1,4±1,1	0,40-2,30
Ig G, г/л	11,6±2,6	13,8±2,9	12,7±2*	16,6±3,9*	7,00-16,00
Ig E, г/л	19,4±4,8	41,7±11,7	19,2±4,7	52,8±7,3*	До 100
ЦІК, великі. од.	9±3,1	15±6,9	11±3,3*	17±5,1	До 20
ЦІК, середні. од.	93,2±6,7	102,1±17,5	93,1±6,5	110,3±17,5*	60,0-90,0
ЦІК, дрібні од.	146,4±9,1	165±17,9	150,1±9,1*	171,7±17*	130,0-160,0
Комплемент (С3 компонент) г/л	0,9±0,1	1±0,4	0,9±0,1	1,1±0,3*	0,9-1,8
Комплемент (С4-2 компонент) г/л	0,1±0,2	0,2±0,2	0,2±0,1*	0,3±0,2	0,1-0,4

Примітка: * – відмінність статистично значима у порівнянні з I групою, $p < 0,05$ за критерієм Манна-Уїтні.

2. У пацієнтів I групи був підвищений рівень активованих T-лімфоцитів CD 4+, CD 8+, коливання вмісту імуноглобулінів не виходили за межі референтних значень.

3. Показники кількості основних субпопуляцій лімфоцитів II-ї групи (CD3 +, CD19 -; CD4- CD8+; CD3+, CD56+; CD3-, CD56+) не відрізнялися від контрольної групи: CD4+, CD8 не значно перевищували показники норми при показниках на 1-шу 58,6±7,1 % ($p > 0,05$) та 5-ту 62,4±3,9 % ($p < 0,05$) доби після розтину флегмони, але спостеріга-

лося збільшення ЦІК, відповідно: середні – від 93,1±6,5 до 110,3±17,5, дрібні – від 150,1±9,1* до 171,7±17 ($p < 0,05$).

4. Таким чином застосування запропонованої методики дозволило знизити ($p = 0,03$) ризик розвитку ускладнень, $BP = 0,25$ (95 % ВІ 0,07 – 0,84) та оптимізувати процеси регенерації у рані, що привело до більш раннього очищення від некротичних тканин та дало можливість накладання вторинних швів та загоєння рани.



Рис. 1. Зміни показників імунограм у I та II групах

Примітка: * – відмінність статистично значима у порівнянні з I групою, $p < 0,05$ за критерієм Манна-Уїтні.

Література:

1. Аветіков Д.С. Личман В.О., Локес К.П., Стебловський Д.В., Бондаренко В.В., Шликова О.А. Лікування одонтогенних флегмон у хворих з урахуванням біоритму життя. 2021. № 74(6). С. 1346-8.

2. Климиук С.І. Практична мікробіологія: навч. посіб. Вінниця. Нова Книга. 2018. С. 576.

3. Ширококов В.П. Мікробіологія, вірусологія та імунологія в запитаннях і відповідях: навч. посіб. Тернопіль. ТДМУ. 2019. С. 564.

4. Казмірчук В. Є. Інтерпретація лейкограми та імунограми згідно з сучасними позиціями. *Внутрішня медицина*. 2007. № 4(4). С. 36-44.

5. Мацько Н. В. Зміни імунологічного статусу в пацієнтів із патологією тканин пародонта у поєднанні з виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки. *Вісник наукових досліджень*. 2014. № 1. С. 19-20.

6. Личман В.О., Локес К.П., Аветіков Д.С., Горлач Н.В., Гончаренко О.О., Шарай ЮР. Вплив кріоконсервованої плаценти на динаміку клінічних показників при лікуванні пацієнтів із флегмонами щелепно-лицевої локалізації з урахуванням циркадного ритму. *Український стоматологічний альманах*. 2021. № 4. С. 11–14.

7. Furuholm J, Rautaportas N, Uittamo J, Saloniemi M, Snäll J. Health status in patients hospitalised for severe odontogenic infections. *Acta Odontol Scand*. 2021 Aug. 79(6). P. 436-442. doi: 10.1080/00016357.2021.1876916

8. Nicot R, Barry F, Raoul G, Wiel E, Delfosse C, Ferri J. The inception of a hospital-based dental emergency department in a precarious region decreases the incidence of severe cellulitis of odontogenic origin. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2022. Nov. 123(6). P738-742. doi: 10.1016/j.jormas.2022.05.018

9. Uittamo J, Löfgren M, Hirvikangas R, Furuholm J, Snäll J. Severe odontogenic infections: focus on more effective early treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2020. Jul. 58(6). P. 675-680. doi: 10.1016/j.bjoms.2020.04.004.

References:

1. Avetikov D.S., Lychman V.O., Lokes K.P., Steblovskiy D.V., Bondarenko V.V., Shlykova O.A., Kaidashev I.P.(2021). Likuvannia odontohennykh flehmon u khvorykh z urakhuvanniam biorytmu zhyttia [Treatment of odontogenic phlegmon in patients taking into account the biorhythm of life] 74, 6, 1346-8. [in Ukrainian]

2. Klimniuk S.I. Praktychna mikrobiolohiia: navch. posib. [Practical microbiology: a study guide] Nova Knyha – New Book, 576 [in Ukrainian].

3. Shirobokov V.P. (2019). Mikrobiolohiia, virusolohiia ta imunolohiia v zapytanniakh i vidpovidiakh: navch. posib [Microbiology, virology and immunology in questions and answers]. navch. posib – teaching. manual, 564 [in Ukrainian].

4. Kazmirchuk V. E. (2007). Interpretatsiia leukohramy ta imunohramy zghidno z suchasnymy pozytsiiamy [Interpretation of leukogram and immunogram according to modern positions] *Vnutrenniaia medytsyna – Internal medicine* 4, 36-44 [in Ukrainian].

5. Matsko N.V. (2014). Zminy imunolohichnoho statusu v patsientiv iz patolohiieiu tkanyn parodonta u poiednanni z vyrazkovoioi khvoroboiu shlunka i dvanadtsiatypaloi kyshky [Changes in immunological status in patients with periodontal tissue pathology in combination with peptic ulcer disease of the stomach and duodenum] *Visnyk naukovykh doslidzhen – Bulletin of Scientific Research* 1, 19-20 [in Ukrainian].

6. Lychman VO, Lokes KP, Avetikov DS, Horlach NV, Goncharenko OO, Sharay YuR. (2021). Vplyv kriokonservovanoi platsenty na dynamiku klinichnykh pokaznykiv pry likuvanni patsientiv iz flehmonamy shchelepno-lytsevoi lokalizatsii z urakhuvanniam tsyrkadnoho rytmu [The effect of cryopreserved placenta on the dynamics of clinical indicators in the treatment of patients with maxillofacial phlegmons, taking into account the circadian rhythm]. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh – Ukrainian dental almanac* 4, 11–14 [in Ukrainian].

7. Furuholm J, Rautaporras N, Uittamo J, Saloniemi M, Snäll J. (2021). Health status in patients hospitalised for

severe odontogenic infections. *Acta Odontol Scand.* 6, 436-442 doi: 10.1080/00016357.2021.1876916

8. Nicot R, Barry F, Raoul G, Wiel E, Delfosse C, Ferri J. (2022). The inception of a hospital-based dental emergency department in a precarious region decreases the incidence of severe cellulitis of odontogenic origin. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 6, 738-742. doi: 10.1016/j.jormas.2022.05.018

9. Uittamo J, Löfgren M, Hirvikangas R, Furuholm J, Snäll J. (2020). Severe odontogenic infections: focus on more effective early treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 6, 675-680. doi: 10.1016/j.bjoms.2020.04.004.