

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 14, № 5 (83) Сентябрь-Октябрь 2019 г.

Редакционная коллегия

Гл. редактор - чл.-кор. РАН, акад. АН РБ, проф. В.М.Тимербулатов

Заместители главного редактора: проф. А.А. Бакиров; акад. АН РБ, проф. А.Б.Бакиров;

чл.-кор. АН РБ, проф. Ф.Х.Камилов, чл.-кор. РАН, проф. В.Н.Павлов

Члены редакционной коллегии: проф. Е.К.Алехин, проф. Э.Н.Ахмадеева, проф. В.Ш.Вагапова, чл.-кор. АН РБ, проф. Ш.Х.Ганцев, проф. А.Ж.Гильманов, проф. А.А.Гумеров, проф. Д.А.Еникеев, проф. Ш.З.Загидуллин, проф. В.А.Катаев, проф. С.А.Мещерякова, проф. Т.И.Мустафин, проф. М.А.Нартайлаков, проф. Ф.А.Халиуллин, проф. А.Г.Хасанов, проф. С.В.Чуйкин, проф. В.Л.Юлдашев.

Редакционный совет

Акад. РАН, проф. Р.С.Акчурина (Москва); чл.-кор. РАН, проф. Ю.Г.Аляев (Москва); проф. И.Ф.Ахтямов (Казань); проф. В.В.Базарный (Екатеринбург); акад. РАН, проф. Л.А.Бокерия (Москва); проф. Р.Г.Валиулов (Уфа); проф. В.В.Викторов (Уфа); проф. Р.С.Гараев (Казань); проф. Л.Т.Гильмутдинова (Уфа); акад. РАН, проф. М.И.Давыдов (Москва); проф. Н.Ш.Загидуллин (Уфа); проф. В.Зельман (США); проф. И.Э.Иошин (Москва); проф. Э.А.Казачкова (Челябинск); проф. А.В.Капишинов (Самара); проф. Н.А.Кириянов (Ижевск); проф. М.Клейн (США); проф. И.В.Клюшкин (Казань); чл.-кор. РАН, проф. В.Л.Коваленко (Челябинск); акад. РАН, проф. Г.П.Котельников (Самара); проф. И.С.Липатов (Самара); проф. Л.С.Логотова (Москва); акад. РАН, проф. О.Б.Лоран (Москва); проф. А.Май (Германия); проф. Э.Р.Мулдашев (Уфа); проф. Р.Б.Мумладзе (Москва); проф. А.Г.Муталов (Уфа); чл.-кор. НАМН Украины, проф. Л.В.Новицкая-Усенко (Украина); акад. РАН, проф. В.В.Новицкий (Томск); проф. Л.И.Ратникова (Челябинск); проф. Л.М.Рошаль (Москва); проф. Р.А.Салеев (Казань); чл.-кор. АН РБ, проф. В.Г.Сахаутдинов (Уфа); проф. Н.С.Стрелков (Ижевск); проф. Т.Н.Трофимова (Санкт-Петербург); чл.-кор. РАН, проф. А.В.Тутельян (Москва); чл.-кор. РАН, проф. И.Н.Тюрников (Волгоград); проф. Удо Обертаке (Германия); проф. А.К.Усович (Беларусь); проф. В.Х.Фазылов (Казань); проф. А.А.Фокин (Челябинск); проф. Р.Функ (Германия); проф. Р.А.Хасанов (Уфа); чл.-кор. РАН, проф. Б.Д.Цыганков (Москва); акад. РАН, проф. Е.И.Чазов (Москва); акад. РАН, проф. В.А.Черешнев (Екатеринбург); проф. С.В.Чурашов (Санкт-Петербург); акад. РАН, проф. А.Г.Чучалин (Москва); акад. РАН, проф. В.Б.Шадлинский (Азербайджан); проф. С.Н.Щербо (Москва).

**Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России
журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук**

Адрес редакции, издателя,
типографии:
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Телефон (347) 272-73-50
E-mail: mvb_bsmu@mail.ru
<http://mvb-bsmu.ru/>

Зав. редакцией -
Научный редактор -
Технический редактор -
Художественный редактор -
Корректор -
Корректор-переводчик -

доц. Д.Ю. Рыбалко
доц. А.Н. Ишмухаметова
к.м.н. И.М. Насибуллин
Н.И. Ровнейко
Н.А. Брагина
к.ф.н. О.А. Майорова

Дата выхода: 31.10.2019
Формат 60×84 ¹/₈
Условных печатных листов – 10,35
Заказ № 65
Тираж 500 экз.
12+
Цена 583,33 руб.

Зарегистрирован федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор) – свидетельство о регистрации средства массовой
информации ПИ № ФС77-69728 от 5 мая 2017

Подписной индекс в каталоге «Почта России» **80133**

ISSN 1999-6209

FEDERAL STATE BUDGETARY EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION
«BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY» OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN
FEDERATION
HEALTH MINISTRY OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN
FEDERAL STATE SCIENTIFIC ESTABLISHMENT
UFA RESEARCH INSTITUTE OF OCCUPATIONAL MEDICINE AND HUMAN ECOLOGY

BASHKORTOSTAN MEDICAL JOURNAL

Scientific Publication

Volume 14, Number 5 (83), September-October, 2019

Editorial Board:

Editor-in-Chief – Prof. V.M.Timerbulatov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan

Associate Editors: Prof. A.A.Bakirov; Prof. A.B.Bakirov, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. F.Kh.Kamilov, corresponding member of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. V.N.Pavlov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences

Editorial Director – Assoc. Prof. D.Yu.Rybalko

Editorial Board Members: Prof. E.K.Alekhin; Prof. E.N.Akhmadeyeva; Prof. V.Sh.Vagapova; Prof. Sh.Kh.Gantsev, corresponding member of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. A.Zh. Gilmanov; Prof. A.A.Gumerov; Prof. D.A.Enikeev; Prof. Sh.Z.Zagidullin; Prof. V.A.Kataev; Prof. S.A. Meshcheryakova; Prof. T.I.Mustafin; Prof. M.A.Nartailakov; Prof. F.A.Khaliullin; Prof. A.G.Khasanov; Prof. S.V.Chuykin; Prof. V.L.Yuldashev

Editorial Committee:

Prof. R.S.Akchurin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. Yu.G.Alyayev, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. I.F.Akhtyamov (Kazan); Prof. V.V.Bazarniy (Ekaterinburg); Prof. L.A.Bokeria, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. R.G. Valinurov (Ufa); Prof. V.V. Viktorov (Ufa); Prof. R.S.Garaev (Kazan); Prof. L.T.Gilmutdinova (Ufa); Prof. M.I.Davydov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. N.Sh.Zagidullin (Ufa); Prof. V.Zelman (USA); Prof. I.E.Ioshin (Moscow); Prof. E.A.Kazachkova (Chelyabinsk); Prof. A.V.Kapishnikov (Samara); Prof. N.A.Kir'yanov (Izhevsk); Prof. M. Klain (USA); Prof. I.V.Klyushkin (Kazan); Prof. V.L.Kovalenko, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk); Prof. G.P.Kotelnikov, academician of the Russian Academy of Sciences (Samara); Prof. I.S.Lipatov (Samara); Prof. L.S.Logutova (Moscow); Prof. O.B.Loran, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. A.May (Germany); Prof. E.R.Muldashev (Ufa); Prof. R.B.Mumladze (Moscow); Prof. A.G.Mutalov (Ufa); Prof. L.V.Novitskaya-Usenko (Ukraine); Prof. V.V.Novitski, academician of the Russian Academy of Sciences (Tomsk); Prof. L.I.Ratnikova (Chelyabinsk); Prof. L.M.Roshal (Moscow); Prof. R.A.Saleev (Kazan); Prof. V.G.Sakhautdinov, corresponding member of the Academy of Sciences of Bashkortostan (Ufa); Prof. N.S.Strelkov (Izhevsk); Prof. T.N.Trofimova (St. Petersburg); Prof. A.V.Tut'yan, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. I.N.Tyurenkov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Volgograd); Prof. Udo Obertacke (Germany); Prof. A.K.Usovich (Belarus); Prof. V.Kh.Fazylov (Kazan); Prof. A.A.Fokin (Chelyabinsk); Prof. R.Funk (Germany); Prof. R.A.Khasanov (Ufa); Prof. B.D.Tsygankov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. E.I.Chazov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.A.Chreshnev, academician of the Russian Academy of Sciences, (Ekaterinburg); Prof. S.V.Churashov (St. Petersburg); Prof. A.G.Chuchalin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.B.Shadlinskiy, academician of the Russian Academy of Sciences (Azerbaijan); Prof. S.N.Scherbo (Moscow).

**According to the decision of the Presidium of State Commission for Academic Degrees and Titles
of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation
Bashkortostan Medical Journal is entitled to publish fundamental scientific results of doctoral and candidate's theses.**

Editorial Office:

3 Lenin str., Ufa 450008
Republic of Bashkortostan
Russian Federation
Tel.: (347) 272-73-50
E-mail: mvb_bsmu@mail.ru

Scientific Editor

Technical Editor
Art Editor
Russian editing
English editing
<http://mvb-bsmu.ru/>

Assoc. Prof. A.N. Ishmukhametova

I.M. Nasibullin, Candidate of Medical Sciences
N.I. Rovneyko
N.A. Bragina
O.A. Mayorova, Candidate of Philological Sciences

ISSN 1999-6209

© BSMU Publishing House, 2019

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced by electronic or other means or transmitted in any form,
without the permission of the publisher

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Д.Р. Мушарапов, М.А. Нартайлаков, С.Р. Хасанов,
В.С. Пантелеев, Р.Р. Фазов, Д.Х. Амирова
**ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ
ОБОДОЧНОЙ КИШКИ** 5
- И.В. Сергеев, Т.Р. Файзуллин, К.В. Пучков
**АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА КОАГУЛЯЦИИ
В ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ** 12
- В.С. Пантелеев, М.П. Погорелова, В.Н. Ткаченко
**МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ
ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ УДАЛЕНИИ ИНФИЦИРОВАННЫХ
СЕТЧАТЫХ ПРОТЕЗОВ ПОСЛЕ ГЕРНИОПЛАСТИКИ** 15
- Э.З. Ильина, А.А. Грешилова, В.Р. Амирова, П.И. Миронов
**ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ 37 НЕДЕЛЬ
ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА** 19
- Е.П. Патлусов, И.Е. Валамина, П.Л. Кузнецов, В.С. Чернов
**ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО И УГЛЕ-
ВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕ-
ПАТИТОМ С В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА ВИРУСА** 23
- Р.М. Файзуллина, В.В. Викторова, З.А. Шангареева,
Р.Р. Гафурова, К.В. Данилко, А.М. Мухаметзянов
**ПОИСК АССОЦИАЦИИ КЛИНИКО-
АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ПОЛИМОРФИЗМОМ
RS 28364072 (T2206C) ГЕНА FCER2** 30
- D.R. Musharapov, M.A. Nartaylakov, S.R. Khasanov,
V.S. Pantelev, R.R. Faezov, D.Kh. Amirova
**DIAGNOSTICS AND SURGICAL TREATMENT
OF COMPLICATED FORMS OF DIVERTICULAR
DISEASE OF THE COLON**
- I.V. Sergeev, T.R. Fayzullin, K.V. Puchkov
**ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF THE COAGU-
LATION METHOD IN ENDOSCOPIC BREAST SURGERY**
- V.S. Pantelev, M.P. Pogorelova, V.N. Tkachenko
**MICROBIOLOGICAL AND HISTOLOGICAL CHANGES
IN CASE OF REMOVAL OF INFECTED MESH
IMPLANTS AFTER HERNIOPLASTY**
- E.Z. Il'ina, A.A. Greshilov, V.R. Amirova, P.I. Mironov
**TREATMENT FEATURES OF SEVERE RESPIRATORY
FAILURE IN NEWBORNS OF 37 WEEKS GESTATIONAL
AGE**
- E.P. Patlusov, I.E. Valamina, P.L. Kuznetsov, V.S. Chernov
**FEATURES OF LIPID AND CARBOHYDRATE METABOLISM
DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C
DEPENDING ON THE GENOTYPE OF THE VIRUS**
- R.M. Fayzullina, V.V. Viktorov, Z.A. Shangareeva,
R.R. Gafurova, K.V. Danilko, A.M. Mukhametzyanov
**SEARCH FOR ASSOCIATION OF CLINICAL
AND ANAMNESTIC DATA IN CHILDREN
WITH BRONCHIAL ASTHMA WITH RS 28364072
(T2206C) POLYMORPHISM OF FCER2 GENE**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Л.Ю. Орехова, Р.Р. Фархшатов, Л.П. Герасимова,
М.Ф. Кабиров, К.В. Данилко, Р.Р. Хайбуллина, И.В. Машкина
**IN VITRO-АНАЛИЗ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ
КЛЕТОК НА КОЛЛАГЕНОВОМ 3D-МАТРИКСЕ ДЛЯ РЕ-
ГЕНЕРАЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПОЛОСТИ РТА** 35
- L.Yu. Orekhova, R.R. Farkhshatova, L.P. Gerasimova,
M.F. Kabirova, K.V. Danilko, R.R. Khaibullina, I.V. Mashkina
**IN VITRO ANALYSIS OF PROLIFERATIVE ACTIVITY
OF CELLS ON THE COLLAGEN 3D MATRIX FOR REGENE-
RATION OF SOFT TISSUES OF THE ORAL CAVITY**

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

- К.А. Ковалева, О.Д. Немытых, И.А. Наркевич,
Л.Г. Ратова, Е.Н. Парижская, А.О. Конради, И.И. Басакина
**АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПА-
РАТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ
СТЕНОКАРДИЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ** 43
- K.A. Kovaleva, O.D. Nemyatykh, I.A. Narkevich,
L.G. Ratova, E.N. Parizhskaya, A.O. Konradi, I.I. Basakina
**ANALYSIS OF THE MEDICINES' RANGE FOR THERAPY
OF PATIENTS WITH STABLE ANGINA IN THE RUSSIAN
FEDERATION**

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- Н.И. Никитин, В.Ф. Аллаярова
**ЛАТЕРАЛЬНАЯ СУСПЕНЗИЯ МАТКИ КАК АЛЬТЕРНА-
ТИВНЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ
У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА** 48
- О.В. Галимов, В.О. Ханов, Р.А. Зиянгиров,
Ю.В. Костина, И.Н. Сафин, Д.М. Миннигалин
**ПРОБЛЕМА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОЛИПОВ
ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ** 50
- М.Ф. Урманцев, Р.И. Сафиуллин, Е.А. Токарева,
А.Ф. Иткулов, И.М. Насибуллин, А.З. Усманова
**СЛУЧАЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА,
БОЛЬНОГО РАКОМ ПРОСТАТЫ, НАХОДЯЩЕГОСЯ
НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ** 54
- Л.В. Яковлева, С.Х. Юмалин
**О РАБОТЕ КАФЕДРЫ ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ И НЕОТ-
ЛОЖНОЙ ПЕДИАТРИИ С КУРСОМ ИПО БАШКИРСКО-
ГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕР-
СИТЕТА В РЕАЛИЗАЦИИ НАЦИОНАЛЬНОГО ПРОЕКТА
«ЗДРАВООХРАНЕНИЕ»** 58
- N.I. Nikitin, V.F. Allayarova
**LATERAL UTERINE SUSPENSION AS AN ALTERNA-
TIVE METHOD FOR TREATING GENITAL PROLAPSE
IN REPRODUCTIVE WOMEN**
- O.V. Galimov, V.O. Khanov, R.A. Ziangirov,
U.V. Kostina, I.N. Safin, D.M. Minnigalin
**THE PROBLEM OF SURGICAL TREATMENT
OF GALLBLADDER POLYPS**
- M.F. Urmantsev, R.I. Safiullin, E.A. Tokareva,
A.F. Itkulov, I.M. Nasibullin, A.Z. Usmanova
**A CASE OF SURGICAL TREATMENT OF A PATIENT
WITH PROSTATE CANCER UNDERGOING RENAL
REPLACEMENT THERAPY**
- L.V. Yakovleva, S.K. Yumalin
**THE WORK OF THE DEPARTMENT OF OUTPATIENT
AND EMERGENCY PEDIATRICS WITH IPO-COURSE
OF BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY
IN THE NATIONAL PROJECT «HEALTH»**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- | | | |
|--|-----------|--|
| <p>Т.В. Бочкова, Ш.Х. Ганцев
 ПРИМЕНЕНИЕ АУТОПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ, В РАЗЛИЧНЫХ ОБЛАСТЯХ МЕДИЦИНЫ</p> | <p>61</p> | <p>T.V. Bochkova, Sh.Kh. Gantsev
 THE APPLICATION OF AUTOPLASMA, ENRICHED WITH PLATELETS IN VARIOUS FIELDS OF MEDICINE</p> |
| <p>Ф.Ф. Муфазалов, К.В. Мансуров
 РОЛЬ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО</p> | <p>67</p> | <p>F.F. Mufazalov, K.V. Mansurov
 THE ROLE OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS AND EVALUATION OF THE PREVALENCE OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER</p> |
| <p>В.М. Тимербулатов, С.В. Федоров, Ш.В. Тимербулатов, Э.З. Алиев, М.В. Тимербулатов, А.Р. Гафарова
 МЕДИЦИНСКИЕ И ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ</p> | <p>72</p> | <p>V.M. Timerbulatov, S.V. Fedorov, Sh.V. Timerbulatov, E.Z. Aliev, M.V. Timerbulatov, A.R. Gafarova
 MEDICAL AND ECONOMIC CONSEQUENCES OF SURGICAL COMPLICATIONS</p> |

ЮБИЛЕЙ

- | | |
|---|-----------|
| <p>ВЛАДИМИР ЛАБИБОВИЧ ЮЛДАШЕВ
(К 65-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)</p> | <p>81</p> |
|---|-----------|

НЕКРОЛОГ

- | | |
|--------------------------------------|-----------|
| <p>ДИНА НАУМОВНА ЛАЗАРЕВА</p> | <p>82</p> |
|--------------------------------------|-----------|

СТРАНИЦЫ ПАМЯТИ

- | | |
|---|-----------|
| <p>К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ
ДАВИДА АРОНОВИЧА СИГАЛЕВИЧА</p> | <p>84</p> |
| <p>ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ
В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»</p> | <p>87</p> |

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 671-089.844

© Коллектив авторов, 2019

Д.Р. Мушарапов^{1,2}, М.А. Нартайлаков¹, С.Р. Хасанов²,
В.С. Пантелеев^{1,2}, Р.Р. Фаезов^{1,2}, Д.Х. Амирова²

ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», г. Уфа

В статье представлены результаты лечения больных с дивертикулярной болезнью ободочной кишки, находящихся в отделении колопроктологии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова (г. Уфа) за период с 2004 по 2018 годы. Проведен анализ диагностики и лечебной тактики при осложненных формах дивертикулярной болезни толстой кишки. В ходе исследования выявлено, что МРТ, КТ и КТ с ретроградным контрастированием прямой кишки являются наиболее информативными методами диагностики осложненных форм дивертикулярной болезни толстой кишки. При осложненных формах дивертикулярной болезни ободочной кишки выполнялись операции в соответствии с предложенным нами клиническим алгоритмом. Основными методами хирургического лечения осложненных форм дивертикулярной болезни ободочной кишки являлись резекция ободочной кишки или колэктомия с первичным анастомозом. При перфорации толстой кишки характер предстоящей операции зависел от степени поражения кишечника. Проведенные мероприятия (консервативная терапия, хирургическое вмешательство) по оказанию помощи пациентам являлись достаточно эффективными. Количество тяжелых послеоперационных осложнений составило 3 случая, летальность – 5,1%.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь толстой кишки, осложненные формы дивертикулярной болезни толстой кишки, диагностика, хирургическое лечение.

D.R. Musharapov, M.A. Nartaylakov, S.R. Khasanov,
V.S. Panteleev, R.R. Faезov, D.Kh. Amirova

DIAGNOSTICS AND SURGICAL TREATMENT OF COMPLICATED FORMS OF DIVERTICULAR DISEASE OF THE COLON

The article presents the results of treatment of patients with diverticular colon disease in the department of coloproctology of the Republican Clinical Hospital n.a. G.G. Kuvatov (Ufa) for the period from 2004 to 2018. The analysis of diagnostics and treatment tactics in complicated forms of diverticular colon disease was carried out. The results of the study of the sensitivity and specificity of various diagnostic methods made it possible to propose a rational diagnostic complex. The study revealed that MRI, CT and CT with retrograde contrast of the rectum are the most informative diagnostic methods for complicated forms of diverticular colon disease. In the presence of complex forms of diverticular colon disease, operations were performed in accordance with the proposed clinical algorithm. The main methods of surgical treatment of complicated forms were resection of the colon or colectomy with primary anastomosis. In perforation of the colon, the nature of the upcoming operation depended on the degree of intestinal damage. The activities (conservative therapy, surgery) carried out to help patients were quite effective. The number of severe postoperative complications was 3 cases, the mortality rate was 5.1%.

Key words: diverticular disease of the colon, complicated forms of diverticular disease, diagnosis, surgical treatment.

В настоящее время дивертикулярная болезнь ободочной кишки (ДБОК) является одной из наиболее прогрессирующих заболеваний желудочно-кишечного тракта, распространенность которой увеличивается с возрастом и варьирует от 10% у лиц младше 40 лет до 60% у пациентов старше 70 лет [2,4,6,8,9]. Особенностью патологии являются длительное скрытое течение заболевания и возникновение хирургических осложнений. Из общего количества хирургических пациентов больные с ДБОК составляют в среднем 8,4% [1,6,9]. По данным различных авторов встречаются следующие осложнённые формы дивертикулярной болезни ободочной кишки (ОФ ДБОК): острый дивертикулит – 25-60%, кишечное кровотечение – 15-25%, перфорация – 5-9%, абсцесс брюшной полости – 15-23%, кишечная непроходимость – 1-5%, внутренние свищи – 2-6% [1,2,4-6].

Цель нашего исследования – оценка эффективности диагностических методов и хирургического лечения ОФ ДБОК.

Материал и методы

Выполнено открытое неконтролируемое моноцентровое ретроспективное исследование на базе отделения колопроктологии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова и кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО БГМУ (г. Уфа). Предметом изучения послужила медицинская документация: медицинские карты стационарных больных, госпитализированных в клинику с января 2004 по декабрь 2018 года с экстренной абдоминальной патологией. Критериями включения в исследование были возраст пациентов свыше 18 лет, наличие информированного добровольного согласия на медицинские вмешательства, возможность использования медицинских

данных в научных целях. Критериями исключения из исследования было отсутствие информированного согласия пациента. Всем пациентам, включенным в исследование, проведено общеклиническое обследование согласно национальным клиническим рекомендациям.

Всего нами было пролечено 411 больных с диагнозом ДБОК. Из них 352 (85,6%) больных получили консервативную терапию, 59 (14,4%) – оперативное пособие, из них 40 – по экстренным показаниям, 19 – в плановом порядке. Среди всех пролеченных больных 254 (61,8%) – женщины, 157 (38,2%) – мужчины. Возраст пациентов был от 18 до 69 лет, средний возраст составил ($M \pm SD$) $38,4 \pm 7,9$ года. По локализации процесса: в 4 (1,0%) случаях было отмечено поражение ректосигмоидного отдела, в 133 (32,4%) случаях дивертикулы располагались в сигмовидной кишке, у 192 (46,7%) больных было поражение нисходящего отдела ободочной кишки, у 66 (16,0%) – восходящего отдела ободочной кишки, тотальное поражение имело место у 16 (3,9%) больных.

На сегодняшний день «золотого стандарта» инструментальной диагностики ОФ ДБОК не существует [6]. Нами проведена оценка клинических, лучевых и эндоскопических методов исследований с определением чувствительности и специфичности каждого метода у больных с ОФ ДБОК. Оценка полученных результатов проводилась по протоколам операций, а в тех случаях, когда операции не производились, – совокупным данным всех клинических исследований.

Как известно, чувствительность теста определяется способностью диагностического метода дать правильный результат, который определяется как доля истинно положитель-

ных результатов среди всех проведенных тестов. Специфичность – способность диагностического метода не давать при отсутствии заболевания ложноположительного результата, который определяется как доля истинно отрицательных результатов среди здоровых лиц в группе исследуемых. В нашем случае в группу «здоровых лиц» входят больные с неосложненным течением ДБОК.

Чувствительность (Se) метода исследования вычисляли по формуле:

$$Se = \frac{TP}{D} * 100\%, \text{ где } TP - \text{ количество}$$

положительных результатов, полученных данным методом исследования; D – количество всех больных с положительным результатом (с ОФ ДБТК).

Специфичность (Sp) метода исследования вычисляли по формуле:

$$Sp = \frac{TN}{D} * 100\%, \text{ где } TN - \text{ количество}$$

отрицательных результатов, полученных данным методом исследования; D – истинное количество больных с отрицательным результатом (без ОФ ДБТК).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакетов статистических программ «Microsoft Excel» и «Statistica 10». Рассчитывали чувствительность и специфичность использованных методов лучевой диагностики с расчетом 95% доверительного интервала.

Результаты и обсуждение

В результате исследования получены данные, представленные в табл. 1. Результаты расчета чувствительности и специфичности каждого метода при диагностике ОФ ДБОК представлены в табл. 2 и рис. 1.

Таблица 1

Распределение больных с различными формами ДБОК (согласно классификации A.G. Schreyer-G.Layer, 2015)

Тип ДБТК	Клиническая интерпретация	Количество больных, абс. (%)	Прооперировано больных, абс. (%)
0	Бессимптомный дивертикулез	336 (81,8)	0
1a	Острый дивертикулит ободочной кишки	11 (2,7)	6 (1,5)
1b	Острый дивертикулит ± околокишечный инфильтрат*	4 (1,0)	2 (0,5)
2a	Микроабсцесс (диаметр абсцесса ≤ 1 см)*	3 (0,7)	1 (0,2)
2b	Макроабсцесс (диаметр абсцесса > 1 см)*	2 (0,5)	2 (0,5)
2c1	Свободная перфорация толстой кишки, гнойный перитонит*	14 (3,4)	14 (3,4)
2c2	Свободная перфорация толстой кишки, каловый перитонит*	2 (0,5)	2 (0,5)
3a	Хронический дивертикулит ободочной кишки	9 (2,2)	7 (1,7)
3b	Хронический дивертикулит рецидивирующего течения*	10 (2,3)	10 (2,4)
3c	Хронический дивертикулит рецидивирующего течения с осложнениями (стеноз, свищ)*	7 (1,7)	7 (1,7)
4	Кишечное кровотечение*	13 (3,2)	8 (2,0)
	ВСЕГО...	411 (100)	59 (14,4)

Примечание. * – осложненные формы ДБОК.

Сравнение методов исследования при установлении диагноза ОФ ДБТК

Методы исследования	Количество исследований	ОФ ДБТК, %		ДБТК, %	
		Ч (95%ДИ)	С (95%ДИ)	Ч (95%ДИ)	С (95%ДИ)
Лучевые методы (обзорная рентгенография, пассаж бария)	79	41,8 (34,2-49,8)	48,1 (38,5-64,1)	33,3 (29,7-41,8)	30,4 (23,6-44,8)
УЗИ ОБП и толстой кишки	228	63,8 (49,9-75,3)	54,5 (50,6-57,5)	58,2 (52,4-62,6)	50,7 (46,4-54,8)
Ирригоскопия	365	77,9 (65,5-87,1)	80,8 (78,6-82,4)	75,8 (71,6-80,2)	77,2 (75,1-79,3)
Колоноскопия*	61	84,8 (72,1-91,9)	86,4 (72,8-94,5)	79,4 (63,3-87,5)	82,7 (70,3-96,1)
КТ ОБП*	37	91,3 (72,2-95,5)	92,8 (81,3-99,7)	79,6 (73,3-88,3)	81,4 (75,-98,9)
МРТ ОБП*	33	92,3 (86,6-99,2)	91,8 (86,5-99,3)	84 (79,9-98,3)	87,5 (79,7-98,4)
КТ ОБП с ретроградным контрастированием прямой кишки*	31	91,7 (86,9-99,3)	95,4 (89,9-99,1)	88,8 (78,3-97,8)	89,4 (81,6-98,6)

Примечание. Ч – чувствительность, С – специфичность, в скобках – 95% ДИ – доверительный интервал, * – достоверные методы диагностики при $p < 0,001$.

В результате исследования выявлено, что обзорная рентгенография в диагностике ДБОК позволяет выявить только отдельные локальные расширения в виде выпячивания по контуру кишки, а при ОФ ДБОК определяет лишь неспецифические признаки, такие как пневмоперитонеум, патологические кишечные уровни, наличие абсцесса при дивертикулите. При пассаже бария по кишечнику основными рентгенологическими признаками при ОФ ДБОК являлись: сужение кишки на ограниченном участке, редко выявлялись межкишечные свищи (рис. 1).

По полученным данным чувствительность и специфичность рентгенологических методов исследования в диагностике ОФ ДБОК составили 41,8% (95%ДИ [34,2 – 49,8%]) и 48,1% (95%ДИ [38,5 – 64,1%]) соответственно. По данным литературы чувствительность и специфичность рентгенологического исследования в диагностике ДБОК составляют 54 – 77,4% и 55 – 62,5% соответственно [2,6].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) толстой кишки и органов брюшной полости позволяет выявить основные признаки осложнений: утолщение и неровность наружного контура кишки, инфильтраты и абсцессы в паракишечной клетчатке. В некоторых случаях при неинформативности трансабдоминальной ультрасонографии исследование дополнялось трансвагинальным ($n=3$) или трансректальным исследованиями ($n=5$). На основании полученных данных чувствительность метода составила 63,8% (95%ДИ [49,9-75,3%]), а специфичность – 54,5% (95%ДИ [50,6-57,5%]). Чувствительность и специфичность ультразвукового исследования в диагностике ОФ ДБ, по мнению различных авторов, составляют 76-92% и 61-90% соответственно [2,5,6,9].

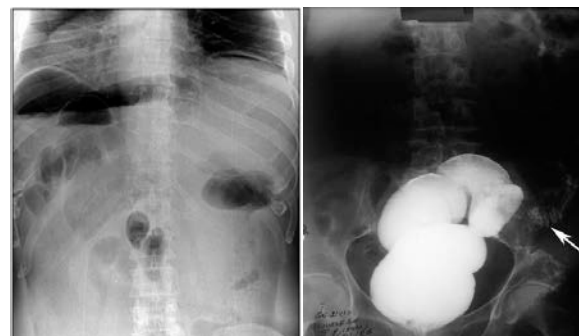


Рис. 1. Слева – обзорная рентгенограмма, свободный газ под диафрагмой (перфорация дивертикула толстой кишки). Справа – пассаж бария, стенозированный дистальный отдел сигмовидной кишки при дивертикулите (указано стрелками)

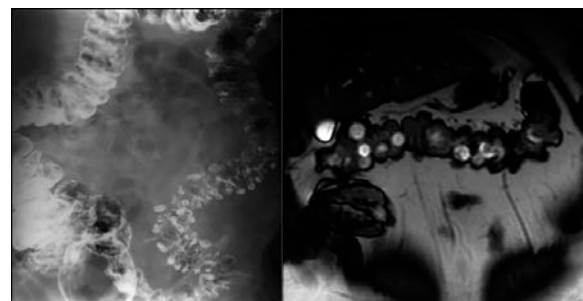


Рис. 2. Дивертикулы толстой кишки: слева – ирриграмма, справа – магнитно-резонансная томограмма

Ирригоскопия позволяет определить количество и локализацию дивертикулов. Изменения при ОФ ДБОК при ирригоскопии проявлялись в виде: 1) ограниченной деформации кишки протяженностью от 3 см и более; 2) сужения кишки от 0,5 до 2,0 см; 3) фиксированного положения измененного отдела; 4) снижения эластичности кишечной стенки при раздувании; 5) фиксации дивертикулов и стенок кишки «стянутых» в одном направлении; 6) наличия свищевого хода и/или заполнения контрастным веществом соседнего органа, полости (рис. 2).

По нашим данным чувствительность ирригоскопии составляет 77,9% (95%ДИ [65,5-87,1%]), специфичность – 80,8% (95%ДИ [78,6-

82,4%]). По данным разных авторов чувствительность ирригоскопии в пределах 80-83%, а специфичность – 80-81% [2,6,9].

Компьютерная томография (КТ) брюшной полости позволяет оценить состояние паракишечной клетчатки (уплотнение, жидкостные зоны, газовые включения, инфильтраты). Метод выявляет утолщение стенки или дивертикулярные мешотчатые выпячивания кишки, наличие свободного газа, жидкости или межкишечных абсцессов, свищей (рис. 3).



Рис. 3. Дивертикулярная болезнь при компьютерной томографии брюшной полости (стрелкой показан свищ между тонкой и толстой кишками)

В результате исследования выявлено, что чувствительность КТ ОБП в диагностике ОФ ДБОК составляет 91,3% (95%ДИ [72,2-95,5%]) ($p < 0,001$), а специфичность – 92,8% (95%ДИ [81,3-99,7%]) ($p < 0,001$). При проведении КТ ОБП с ретроградным контрастированием прямой кишки чувствительность и специфичность были 91,7% (95%ДИ [86,9-99,3]) и 95,4% (95%ДИ [89,9-99,1]) ($p < 0,001$) соответственно. По данным литературы, КТ ОБП обладает высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике ДБТК – 69-98% и 75-100% соответственно [2,6,9].

Особые трудности возникали при дифференциальной диагностике ОФ ДБОК с опухолью толстой кишки при перфорации или разви-

тии гнойного процесса в паракишечной клетчатке. В этих случаях нами использовался метод магнитно-резонансной томографии (МРТ), обладающий высокой мягкотканной контрастностью, неинвазивностью и отсутствием ионизирующего излучения (рис. 2). По нашим данным чувствительность метода составляла 92,3% (95%ДИ [86,6-99,2%]) ($p < 0,001$), специфичность – 91,8% (95%ДИ [86,5-99,3%]) ($p < 0,001$). По данным литературы МРТ имеет чувствительность и специфичность в пределах 86-94% и 88-92% соответственно [2,6].

Считается, что при диагностике неосложненного ДБОК нет необходимости в проведении колоноскопии, а в случае выявления ОФ ДБОК колоноскопия обязательна с целью исключения других воспалительных, инфекционных заболеваний и рака толстой кишки [1,2,6,9].

Колоноскопия использовалась нами в основном для поиска источника кровотечения или с целью исключения рака толстой кишки. В ряде случаев ($n=5$) интраоперационно выполнялись УЗИ и колоноскопия с целью оценки протяженности поражения толстой кишки и определения оптимального объема ее резекции. Мы оценили чувствительность колоноскопии в пределах 84,8% (95%ДИ [72,1-91,9%]) ($p < 0,001$), а специфичность – 86,4% (95%ДИ [72,8-94,5%]) ($p < 0,001$).

На основании полученных данных лучевые методы исследования (обзорная рентгенография ОБП, пассаж бария по кишечнику) и УЗИ ОБП оказались низкоспецифичными и в ряде случаев низкоэффективными или «бесполезными» методами оценки. Рациональными методами исследования ДБОК, имеющими высокие чувствительность и специфичность являлись ирригография, колоноскопия, КТ и МРТ ОБП (рис. 4).

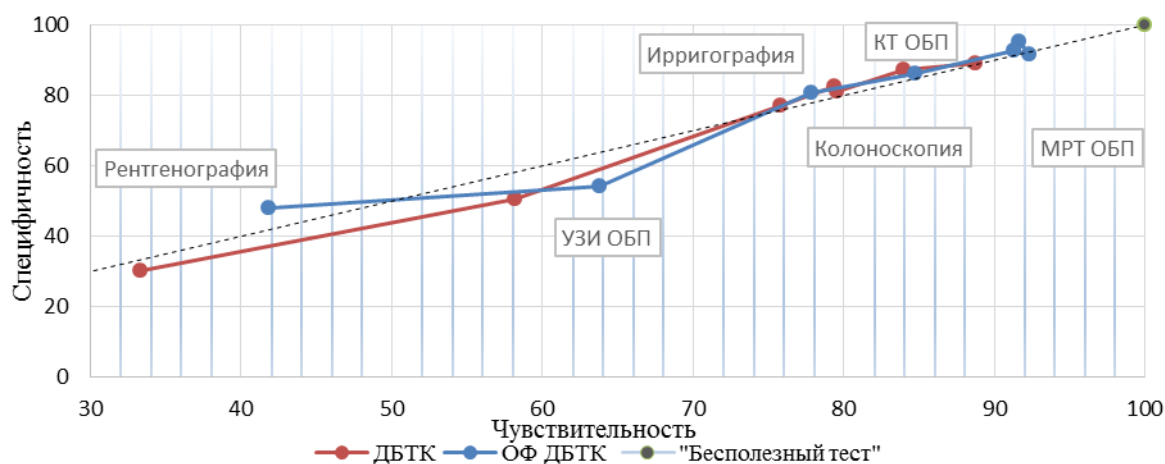


Рис. 4. Характеристика методов исследования при ДБОК и ОФ ДБОК

МРТ, КТ и КТ с ретроградным контрастированием прямой кишки являются наиболее информативными методами диагностики ОФ ДБОК (табл. 2). Они позволяют выполнять трехмерную реконструкцию и визуализацию дивертикулов, определять распространенность и глубину поражения толстой кишки и оценивать тяжесть процесса [1,2,5,6]. Большое значение КТ и МРТ имеют при оценке и планировании объема оперативного вмешательства при ДБОК.

Лечение больных с ДБОК 0,1а и 3а типов начиналось с назначения комплекса консервативных мероприятий для максимального уменьшения воспалительных изменений кишечной стенки и создания благоприятных условий для возможной операции. При наличии 2с1, 2с2 и 4-го типов осложнений прово-

дились экстренные оперативные вмешательства. Объем и характер хирургического вмешательства определялись в каждом отдельном случае индивидуально с учетом разработанного нами алгоритма (рис. 5).

Хирургические вмешательства были выполнены у 59 больных с ОФ ДБТК. Абсолютными показаниями к хирургическому вмешательству были: острый дивертикулит с перидивертикулярным инфильтратом, толстокишечное кровотечение, не поддающееся консервативной терапии, перфорация дивертикула с развитием перитонита, наличие стеноза или свища толстой кишки. При наличии хронических осложненных форм 3а – 3с вопрос однозначно решался в пользу оперативного вмешательства в плановом порядке.

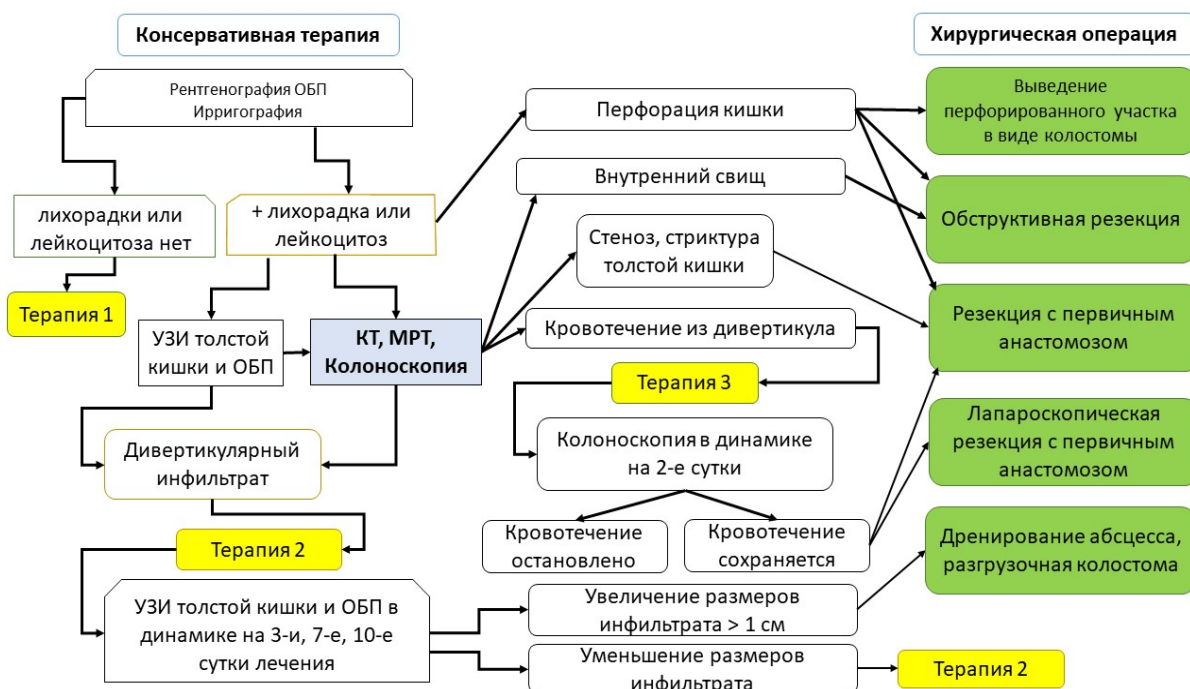


Рис. 5. Алгоритм выбора оперативных вмешательств при ОФ ДБОК

Основными методами хирургического лечения являлись резекция ободочной кишки или колэктомия с первичным анастомозом – 45 (76,3%). В ряде случаев резекция кишки выполнялась с ликвидацией внутренних свищей – 7 (11,9%), лапароскопическая резекция толстой кишки – в 3 (5,1%) случаях. Вопрос о наложении первичного анастомоза или стомирования пациента решался в каждом случае индивидуально с учетом сопутствующей патологии (табл. 3).

Острый дивертикулит был выявлен в 11 (18,6%) случаях. У 6 (10,2%) больных из-за неэффективности консервативной терапии выполнена резекция пораженного участка толстой кишки с наложением первичного межкишечного анастомоза.

Перидивертикулярный инфильтрат развился в 4 (6,8%) случаях. При наличии паракишечного инфильтрата менее 1 см вначале проводилась консервативная терапия с последующим УЗ-динамическим наблюдением и определением необходимости проведения оперативного вмешательства. Двум (3,4%) больным были выполнены вскрытие и дренирование сформировавшегося абсцесса с наложением разгрузочной колостомы.

Кишечное кровотечение отмечалось у 13 больных, что составило 22% всех ОФ ДБОК. При отсутствии эффекта гемостатической терапии и возникновении повторного эпизода кровотечения в течение суток после поступления больного выполнялась лапаро-

скопическая резекция толстой кишки – 3 (5,1%) случая, при обширном поражении толстой кишки производилась конверсия на лапаротомию с проведением колэктомии – 5 (8,5%) случаев.

Таблица 3
Виды оперативных вмешательств при ОФ ДБОК

Наименование оперативного вмешательства	Количество, абс. (%)
Резекция толстого кишечника с первичным анастомозом	21 (35,6)
Резекция толстого кишечника и восстановление непрерывности кишечника с ликвидацией стомы	7 (11,9)
Левосторонняя гемиколэктомия с первичным анастомозом	9 (15,2)
Субтотальная колэктомия с первичным анастомозом	5 (8,5)
Лапароскопическая резекция толстой кишки с первичным анастомозом	3 (5,1)
Обструктивная резекция толстой кишки по типу Гартмана с выведением концевой колостомы	5 (8,5)
Выведение пораженного участка кишки на переднюю брюшную стенку в виде петлевой колостомы	2 (3,3)
Резекция кишки, разобщение внутреннего свища, пластика дефекта, колостомия	7 (11,9)
Всего...	59 (100)

Острая кишечная непроходимость наблюдалась у 2 (3,4%) больных, им выполнена резекция пораженного участка кишки с первичным анастомозом и превентивной колостомией. Перфорация дивертикула наблюдалась у 16 больных, что составило 27,1% всех ОФ ДБОК. Из-за деструктивных изменений толстой кишки вокруг перфорированного дивертикула, наличия калового перитонита и невозможности выведения этого сегмента на брюшную стенку у 4 (6,8%) больных была выполнена обструктивная резекция толстой кишки с концевой колостомией по типу Гартмана. У 2 (3,4%) больных ограничились минимальным объемом операции в виде петлевой колостомии с выведением пораженного участка кишки на переднюю брюшную стенку, остальным 10 (16,9%) пациентам выполнены резекции толстой кишки различного объема.

Показаниями к плановым оперативным вмешательствам были: хронический клинически выраженный дивертикулез с частыми рецидивами и дивертикулитом, наличие паракишечного инфильтрата, не поддающегося комплексному консервативному лечению и симулирующего онкологический процесс в зоне фиброза на фоне хронического дивертикулита. Одним из относительно редких, но тяжелых осложненных форм ДБОК являлись внутренние кишечные свищи [8,9]. В нашем исследовании в 7 случаях выявлены следующие свищи: у 3 больных – ободочно-тонкокишечные, у 2 больных – прямокишеч-

но-пузырные, у 2 больных – ректовагинальные свищи, что составило 11,9% всех ОФ ДБОК (рис. 6). В диагностике внутренних свищей наиболее информативными методами оказались ирригография, КТ и КТ с контрастированием. Основным методом лечения являлась резекция пораженного участка кишки с разобщением и ликвидацией свищей.

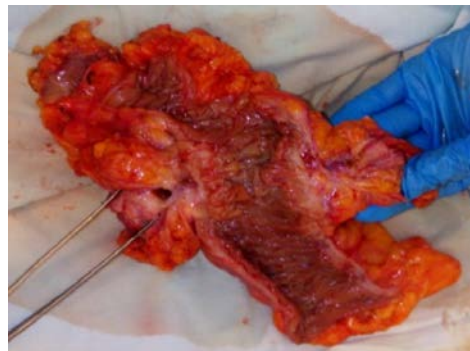


Рис. 6. Резецированный участок прямой и сигмовидной кишок со сформированным внутренним мочепузырно-ректальным свищем (указано пинцетом)

Летальные исходы отмечены нами у 3(5,1%) прооперированных больных. Причинами летальных исходов явились следующие послеоперационные осложнения: острый трансмуральный инфаркт миокарда – 1(1,7%), тромбоэмболия легочной артерии, острый инсульт – 1(1,7%), абдоминальный сепсис с развитием системной полиорганной недостаточности и пневмонии – 1(1,7%). Все вышеуказанные послеоперационные осложнения развились на фоне пожилого возраста, в результате поздней госпитализации и наличия тяжелых сопутствующих заболеваний. По данным литературы летальность пациентов в общехирургических стационарах составляет 11,9%, что согласуется с данными нашего исследования.

Заключение

Тактика лечения ДБОК основывалась нами на результатах проведенных диагностических мероприятий. Полученные результаты исследования чувствительности и специфичности методов диагностики ДБОК позволили предложить рациональный диагностический комплекс, в который вошли наиболее информативные методы исследования: МРТ, КТ и КТ с ретроградным контрастированием прямой кишки. При выявлении неосложненных форм ДБОК назначался курс консервативной терапии. В случае повторного поступления пациента в период ремиссии проводилось консервативное лечение. При наличии признаков ОФ ДБОК выполнялась операция в соответствии с нашим клиническим алгоритмом. При первичном поступлении пациента с острой ОФ ДБОК проводилось экстренное или сроч-

ное оперативное вмешательство, объем и характер которого зависели от вида осложнения. Основными методами хирургического лечения ОФ ДБОК являлись резекция ободочной кишки или колэктомия с первичным анастомозом. При перфорации толстой кишки характер предстоящей операции зависел от сте-

пени поражения кишечника и загрязненности брюшной полости. Проведенные мероприятия (консервативная терапия, хирургическое вмешательство) по оказанию помощи пациентам, поступившим в отделение колопроктологии РКБ, являлись достаточно эффективными, летальность составила 5,1%.

Сведения об авторах статьи:

Мушарапов Денис Разихович – к.м.н., доцент кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)228-79-94. E-mail: dasko@mail.ru.

Нартайлаков Мажит Ахметович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)228-79-94. E-mail: nart-m@mail.ru.

Хасанов Салават Рафаэлевич – д.м.н., зав. отделением колопроктологии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132. Тел. 8(347)228-77-88. E-mail: salavat-doc@mail.ru.

Пантелеев Владимир Сергеевич – д.м.н., зав. хирургическим отделением № 2 ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132. Тел. 8(347)228-77-88. E-mail: w.s.panteleev@mail.ru.

Фазов Редик Равилевич – ассистент кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)228-79-94. E-mail: faezov@mail.ru.

Амирова Дильбар Хамзиевна – к.м.н., врач-рентгенолог ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132. Тел. 8(347)228-77-88.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардатская, М.Д. Дивертикулярная болезнь толстой кишки. Решенные и нерешенные вопросы / М.Д. Ардатская // Медицинский совет. – 2017. – № 15. – С. 68-75.
2. Диагностика дивертикулеза толстой кишки / А.В. Куляпин [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН (Приложение). – 2007. – № 4 (56). – С. 111.
3. Мяконький, Р.В. Случай дивертикулярной болезни тонкой кишки, осложнившейся перфорацией дивертикула с образованием межкишечного абсцесса и развитием острой кишечной непроходимости / Р.В. Мяконький, К.О. Каплунов // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2016. – № 4. – С. 55-59.
4. Опыт диагностики и лечения перфоративного дивертикулита с развитием местного ограниченного перитонита / М.В. Тимербулатов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2018. – Т. 13, № 3 (75). – С. 16-22.
5. Острый дивертикулит сигмовидной кишки: клиника, диагностика и лечение / Г.И. Воробьев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – № 4. – С. 44-49.
6. Резникий, П.А. Диагностика и лечение пациентов с воспалительными осложнениями дивертикулярной болезни ободочной кишки: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / П.А. Резникий // М., 2017. – 142 с.
7. Статистические методы анализа в клинической практике: методическое пособие / П.О. Румянцев [и др.] – Обнинск: Изд-во ГУ РМНЦ РАМН. – 2014. – 46 с.
8. Тимербулатов, М.В. Ретроспективный анализ лечения пациентов с воспалительными осложнениями дивертикулярной болезни толстой кишки / М.В. Тимербулатов, А.В. Куляпин, Д.В. Лопатин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 4 (70). – С. 5-9.
9. Хирургическая тактика при осложненных формах дивертикулярной болезни толстой кишки / В.М. Тимербулатов [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2014. – № 2. – С. 11-15.

REFERENCES

1. Ardatskaya, M.D. Divertikulyarnaya bolezni' tolstoj kishki. Reshennye i nereshennye voprosy / M.D. Ardatskaya // Medicinskij sovet. – 2017. – № 15. – S. 68-75. (In Russ.).
2. Diagnostika divertikuleza tolstoj kishki / A.V. Kulyapin [i dr.] // Byulleten' VSNC SO RAMN (Prilozhenie). – 2007. – № 4 (56). – S. 111. (In Russ.).
3. Myakon'kij, R.V. Sluchaj divertikulyarnoj bolezni tonkoj kishki, oslozhnivshejsya perforaciej divertikula s obrazovaniem mezhkishechnogo abscessa i razvitiem ostroj kishhečnoj neprohodimosti / R.V. Myakon'kij, K.O. Kaplunov // Volgogradskij nauchno-medicinskij zhurnal. – 2016. – № 4. – S. 55-59. (In Russ.).
4. Opyt diagnostiki i lecheniya perforativnogo divertikulita s razvitiem mestnogo ogranichenno peritonita / M.V. Timerbulatov [i dr.] // Medicinskij vestnik Bashkortostana. – 2018. – T. 13, № 3 (75). – S. 16-22. (In Russ.).
5. Ostryj divertikulit sigmoidnoj kishki: klinika, diagnostika i lechenie / G.I. Vorob'ev [i dr.] // Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. – 2007. – № 4. – S. 44-49. (In Russ.).
6. Reznickij, P.A. Diagnostika i lechenie pacientov s vospalitel'ny'mi oslozhnenniyami divertikulyarnoj bolezni obodochnoj kishki: dis. ... kand. med. nauk: 14.01.17 / P.A. Reznickij // M., 2017. – 142 s. (In Russ.).
7. Statisticheskie metody' analiza v klinicheskoy praktike. Metodicheskoe posobie / P.O. Rumyancev [i dr.] – Obninsk: Izd-vo GU RMNC RAMN. – 46 s. (In Russ.).
8. Timerbulatov, M.V. Retrospektivnyj analiz lecheniya pacientov s vospalitel'ny'mi oslozhnenniyami divertikulyarnoj bolezni tolstoj kishki / M.V. Timerbulatov, A.V. Kulyapin, D.V. Lopatin // Medicinskij vestnik Bashkortostana. – 2017. – T. 12, № 4 (70). – S. 5-9. (In Russ.).
9. Hirurgicheskaya taktika pri oslozhnennyh formah divertikulyarnoj bolezni tolstoj kishki / V.M. Timerbulatov [i dr.] // Klinicheskaya i eksperimental'naya hirurgiya. – 2014. – № 2. – S. 11-15. (In Russ.).

И.В. Сергеев¹, Т.Р. Файзуллин¹, К.В. Пучков²
**АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА КОАГУЛЯЦИИ
 В ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт
 им. М.Ф. Владимирского», г. Москва

²ФБГОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика
 И.П. Павлова» Минздрава России, г. Рязань

Довольно высокий процент осложнений после операций на молочной железе подталкивает хирургов к постоянному усовершенствованию методов, техники операций, выбору высокотехнологичных, малоинвазивных технологий. Нами проведено исследование с целью выбора эффективного метода гемостаза при операциях на молочной железе.

Дизайн исследования: сравнительное, проспективное (в параллельных группах). Длительность исследования – 36 месяцев (январь 2015 г. – март 2018 г.).

Материал и методы. Произведён ретроспективный анализ эффективности применения различных методов коагуляции при проведении эндоскопической аугментационной маммопластики 65 пациенткам, которым произведена аугментационная маммопластика через аксиллярный доступ с использованием эндовидеохирургического оборудования. Пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от проведенного метода коагуляции. Период наблюдения после проведенной операции составлял 36 месяцев.

В результате проведенного исследования были выявлены статистически значимые различия между методами коагуляции при проведении гемостаза раны при операциях на молочной железе. Наиболее благоприятные показатели установлены у пациенток, которым применили биполярный метод коагуляции.

Заключение. При проведении операций на молочной железе использование метода биполярной коагуляции с применением эндовидеохирургического оборудования позволяет осуществить адекватный гемостаз, упрощает мобилизацию перфорантных сосудов и нервов, что способствует более благоприятному течению послеоперационного периода, быстрой послеоперационной реабилитации пациенток, сокращению сроков стационарного лечения.

Ключевые слова: операции на молочной железе, аугментационная маммопластика, гемостаз, электрохирургический генератор, аксиллярный доступ.

I.V. Sergeev, T.R. Fayzullin, K.V. Puchkov
**ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF THE COAGULATION METHOD
 IN ENDOSCOPIC BREAST SURGERY**

Rather high percentage of complications after breast surgery motivates surgeons to constantly improve methods and techniques of operations choosing advanced, minimally invasive technologies. A study was conducted to select an effective method of hemostasis in breast surgery.

Study design is comparative, prospective (in parallel groups). Study duration was 36 months (January 2015 – March 2018).

Material of the study: We have conducted a retrospective analysis of the effectiveness of various methods of coagulation during endoscopic augmentation mammoplasty in 65 patients. The augmentation mammoplasty was conducted through axillary access using endovideosurgical equipment. Patients were divided into 2 groups depending on the method of coagulation. The follow-up monitoring period after the operation was 36 months.

As a result of the study, statistically significant differences between various coagulation methods of conducting hemostasis of the wound during operations on a mammary gland were revealed. The most favorable results were established in patients who received the bipolar coagulation method.

Conclusion: During breast surgery, the application of bipolar coagulation method by means of endovideosurgical equipment provides adequate hemostasis, simplifies the mobilization of perforating vessels and nerves, thus contributing to better course of the postoperative period, rapid postoperative rehabilitation of patients and reduction of inpatient treatment duration.

Key words: breast surgery, augmentation mammoplasty, hemostasis, electrosurgical generator, axillary access.

В последнее десятилетие наблюдается интенсивный рост операций, проводимых на молочной железе. В эту группу входят операции, применяемые как в эстетической, так и в реконструктивной хирургии [1]. С каждым годом усовершенствуются методы, способы, алгоритмы хирургических вмешательств на молочной железе. Несмотря на это, процент осложнений после операций на молочных железах по данным различных авторов остается высоким и составляет от 6 до 30% в зависимости от вида оперативного вмешательства [2].

Развитие эндоскопической хирургии в 90-х годах XX века позволило применять эндоскопию и при увеличивающей маммопластике. Впервые трансаксиллярную аугментационную маммопластику с эндоскопической ассистенци-

ей представили С.I. Price et al. [3]. За более 25-летний опыт применения эндоскопии в хирургии молочной железы произошли серьезные усовершенствования техники операции, инструментария, тактики подбора и установки импланта. Это привело к резкому снижению таких известных осложнений аксиллярного доступа, как смещение или ротация импланта, формирование двойной складки по типу “дабл бабл”, развитие гематом и ранних кровотечений. Последние варианты возможных осложнений при маммопластике непосредственно связаны с эффективностью проведения гемостаза. Успех хирургического вмешательства и анестезии во многом зависит от способности организма пациентки обеспечить адекватный гемостаз и избежать коагулопатии.

Коагуляция – это естественная способность крови закрывать раны и предотвращать проникновение инфекции, когда нарушение структуры тканей и появление раны становятся пусковым механизмом последующих химических реакций с участием тромбоцитов, факторов свертывания крови, образования фибрина и тромба вплоть до полного предотвращения кровотечения за счет тромботической массы. Физическая и химическая коагуляции идут совсем по другому пути. С помощью воздействия лигирующего тока на клеточном уровне нарушается синтез белка, клетки в непривычных для них условиях погибают и покрывают область воздействия своеобразной корочкой, состоящей из мертвой ткани. Если речь идет о капиллярах и мелких сосудах, подвергающихся коагуляции, то они просто сворачиваются и перестают функционировать. Далее подключается преимущественно иммунная система человека, вырабатывающая в большем количестве макрофаги, лейкоциты, то есть клетки, обладающие фагоцитозом – способностью расщеплять и поглощать чужеродные твердые частицы. Все мертвые клетки расщепляются, образуется новая здоровая ткань, способная выполнять собственные функции [4].

За прошедшие годы было открыто и создано немало современных материалов, хирургических инструментов, приборов, призванных облегчить выполнение оперативных вмешательств. В первую очередь это электрохирургические блоки с различными режимами диссекции и коагуляции, использование которых продвинуло хирургическую технику [5,6,7]. До настоящего времени выбор оптимального способа остановки кровотечения при эндоскопических операциях является предметом многочисленных дискуссий [8,9].

Имеется большое количество исследований, посвященных изучению преимуществ и недостатков использования отдельных методик гемостаза в ходе лапароскопических операций. Однако недостаточно данных о сравнительной эффективности различных способов остановки кровотечения и выборе методики гемостаза в зависимости от конкретной клинической ситуации при пластической хирургии молочной железы.

Материал и методы

Исследование проводилось в 2015-2018 гг. на клинической базе курса “Пластическая хирургия” кафедры онкологии и торакальной хирургии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. В исследование включены 65 пациенток, которым проводилась эндоскопическая

аугментационная маммопластика с помощью грудных имплантов по косметическим показаниям. Все пациентки предварительно были обследованы и не имели противопоказаний к оперативному вмешательству.

Показанием к операции была гипомастия, отсутствие выраженной субмаммарной складки, ареолы меньше 1,5 см в диаметре.

Противопоказания для оперативного лечения носили общехирургический характер, в том числе хронические заболевания в стадии обострения, нарушения различных показателей анализов крови и мочи, системные заболевания. Специфическими противопоказаниями для выполнения эндоскопической аугментационной маммопластики считали имеющиеся заболевания молочных желез воспалительного характера и онкологической направленности: выраженная констрикция нижнего полюса молочной железы, тубулярная грудь, выраженный птоз и асимметрия молочных желез. У всех включенных в группу пациентов импланты были установлены субмускулярно и имели объем от 225 и до 335 см³, средний объем составил $283 \pm 0,2$ см³ ($p > 0,05$).

Из 65 пациенток, вошедших в исследование, 35 пациентам производилась эндоскопическая аугментационная маммопластика с помощью монополярной коагуляции. Диссекция большой грудной мышцы осуществлялась коагуляционным крючком. Данные пациентки были включены в группу А.

В группу Б были включены 30 пациенток, у которых гемостаз осуществлялся с помощью биполярной коагуляции электрохирургическим генератором «Liga Sure» («Valleylab», США).

Техника операции: этап инфильтрации осуществлялся в зоне доступа по медиальному и нижнему краям большой грудной мышцы. Линия разреза проводилась в подмышечной складке с равными расстояниями от среднеключичной линии. Средний размер разреза составил $4,8 \pm 0,4$ см. После разреза кожи и подкожной клетчатки по краю большой грудной мышцы производился доступ в субпекторальное пространство. Формировался карман под имплант по заранее отмеченной разметке с диссекцией нижней медиальной части большой грудной мышцы. Осуществлялись тщательный гемостаз и дренирование полости импланта. После чего имплант устанавливался в правильное положение.

В качестве оценочных критериев основных признаков сравнения была использована балльная система. Так, признак – количество экссудата по дренажам в первые сутки после

операций – по баллам был распределен следующим образом: до 30 мл – 1 балл, до 50 мл – 2 балла, до 70 мл – 3 балла, более 70 мл – 4 балла; признак – отечность молочной железы в раннем послеоперационном периоде: незначительная – 1 балл, умеренная – 2 балла, выраженная – 3 балла; признак – болевой синдром: незначительный – 1 балл, умеренный – 2 балла, выраженный – 3 балла. Отдельно оценивалось время проведения операции.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы «Statistica 10,0» (StatSoft, США). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. С учетом отсутствия нормальности распределения по критериям Колмогорова–Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро–Уилка большинства переменных при сравнении групп между собой использовали непараметрический критерий Колмогорова–Смирнова. Значения количественных переменных приведены в виде ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение

При анализе показателей в послеоперационном периоде установлены статистически значимые различия у пациентов групп А и Б по количеству экссудата в первые сутки после операции, по времени операции и по отечности ткани после операции ($p < 0,05$). В комплексной оценке у пациенток в группе Б были наиболее благоприятные показатели по количеству экссудата и отечности ткани молочной железы: $1,2 \pm 0,4$ балла (наивысшая оценка в группе А $3,4 \pm 0,2$) и $1,6 \pm 0,7$ балла (наивысшая в группе А $2,6 \pm 0,2$) соответственно.

По признаку болевого синдрома мы не получили статистически значимых различий ($p > 0,05$). Время проведения операции было наименьшим в группе Б и составило $45 \pm 0,8$ минуты.

У пациенток группы А интероперационно хирурги сталкивались с трудностью коагуляции при наличии более выраженной плотности мышцы в момент ее отслойки с

помощью L-образного моноэлектрода. В данном случае монокоагуляция выполняет только режущее действие, в то время как геммостатический эффект практически отсутствует. Требовалось более длительное время на обработку культи мышцы, что наносило более обширную площадь коагуляционного некроза. При использовании метода биполярной коагуляции мы получали более быстрый и выраженный геммостатический эффект с минимальной площадью коагуляционного некроза, точно коагулируя перфорантные сосуды, что сокращало общее время операции.

Заключение

Использование биполярной коагуляции в ходе эндоскопической аугментационной маммопластики аксиллярным доступом показало ряд преимуществ перед монополярной коагуляцией: простота в работе, надежный гемостаз с минимальной термической травмой тканей, снижение времени операции. Использование аппарата точечной коагуляции позволило улучшить результаты аугментационной маммопластики аксиллярным доступом, уменьшить отечность и болевой синдром в раннем послеоперационном периоде.

Выводы

Установлено, что при использовании метода биполярной коагуляции термическая травма тканей молочной железы существенно меньше, чем при использовании монополярной коагуляции, достигается эффективный гемостаз, позволяющий улучшить непосредственные результаты хирургического вмешательства на молочной железе. В результате применения биполярной коагуляции для эндоскопических операций на молочной железе сокращается время выполнения операции.

Применение биполярной коагуляции улучшает непосредственные результаты аугментационной маммопластики и способствует благоприятному течению послеоперационного периода и последующей реабилитации пациентов.

Сведения об авторах статьи:

Сергеев Илья Вячеславович – к.м.н., пластический хирург, профессор курса пластическая хирургия ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Адрес: г. Москва, ул. Щепкина, 61/2. E-mail: ilyadoc@yandex.ru.

Файзуллин Тагир Ришатович – к.м.н., пластический хирург, доцент курса пластическая хирургия ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Адрес: г. Москва, ул. Щепкина, 61/2. E-mail: tagir@dr-fayzullin.ru.

Пучков Константин Викторович – д.м.н., профессор ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Адрес: г. Рязань ул. Шевченко, 34, корп. 2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мазаева, Б.А. Выбор реконструктивно-пластических вмешательств у пациенток при раке молочной железы / Б.А. Мазаева, О.Э. Карпов // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 139-143.
2. Гарина, Г.А. Актуальные моменты маммопластики / Г.А. Гарина // Международный академический вестник. – 2018. – № 3 (23). – С. 25-27.
3. Исмагилов, А.Х. Видеоассистированная трансаксиллярная аугментационная маммопластика / А.Х. Исмагилов [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2006. – Т. 87, № 6. – С. 431-434.

4. Современные гемостатические материалы в хирургии [Электронный ресурс] /Шрайнер И.В./XXV Всероссийский образовательный интернет. Сессия для врачей. – 2011. URL: <https://internist.ru/publications/detail/sovremennyye-gemostaticheskie-materialy-v-hirurgii> / (Дата обращения: 15.09.2019).
5. Пучков, К.В., Иванов В.В. Технология дозированного лигирующего электротермического воздействия на этапах лапароскопических операций / М.: Медпрактика, 2005. – 176 с.
6. Байдо С.В. Использование «электросварного шва» на ЖКТ / С.В. Байдо [и др.] //Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 161-162.
7. Самсонов, Э.Х. Эндоскопическое лигирование варикозно-расширенных вен пищевода при продолжающемся кровотечении / Э.Х. Самсонов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 27-32.
8. Sert MB. Robot-assisted laparoscopic surgery in gynaecological oncology; initial experience at Oslo Radium Hospital and 16 months follow-up/ Sert MB, Eraker R.// Int J Med. Robot. – 2009. – Vol. 4. – P. 410-414.
9. Hausner K. Electrosurgical Units Are Not Created Equal. /Hausner K. //ELMED Inc. – 1993.

REFERENCES

1. Mazaeva B.A. Vybor rekonstruktivno-plasticheskikh vmeshatel'stv u patsientok pri rake molochnoi zhelezy / Mazaeva B.A., Karpov O.E. // Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova. – 2018. –Tom 13, No 1. –S. 139-143. (In Russ.).
2. G.A. Garina Aktual'nye momenty mammoplastiki /G.A. Garina// Mezhdunarodnyi akademicheskii vestnik. – 2018. – №3 (23). – S. 25-27. (In Russ.).
3. Ismagilov A.Kh. Videoassistirovannaya transaksillyarnaya augmentatsionnaya mammoplastika /Ismagilov A.Kh. [i dr.] // Kazanskii meditsinskii zhurnal. – 2006. – T.87, №6. – S. 431-434. (In Russ.).
4. Sovremennyye gemostaticheskie materialy v khirurgii [Elektronnyi resurs] /Shrainer I.V./XXV Vserossiiskii Obrazovatel'nyi Internet Sessiya dlya vrachei. – 2011. URL: <https://internist.ru/publications/detail/sovremennyye-gemostaticheskie-materialy-v-hirurgii> / (Data obrashcheniya: 15.09.2019). (In Russ.).
5. Puchkov K.V. Tekhnologiya dozirovannogo ligiruyushchego elektrotermicheskogo vozdeistviya na etapakh laparoskopicheskikh operatsii/ Puchkov K.V., Ivanov V.V. // M: Medpraktika. – 2005. – 176 s. (In Russ.).
6. Baido C.B. i dr. Ispol'zovanie «elektrosvarnogo shva» na ZhKT [Baido C.B. i dr.] //Al'manakh Instituta khirurgii im. A.B. Vishnevskogo. – 2010. – T.5, № 1. – С. 161-162. (In Russ.).
7. Samsonyan E.Kh. Endoskopicheskoe ligirovanie varikozno-rasshirenykh ven pishchevoda pri prodolzhayushchemsya krovotachenii. / Samsonyan E.Kh. [i dr.] // Endoskopicheskaya khirurgiya. – 2018. – T.24, № 3. – S. 27-32. (In Russ.).
8. Sert MB. Robot-assisted laparoscopic surgery in gynaecological oncology; initial experience at Oslo Radium Hospital and 16 months follow-up/ Sert MB, Eraker R.// Int J Med. Robot. – 2009. – Vol. 4. – P. 410-414.
9. Hausner K. Electrosurgical Units Are Not Created Equal. /Hausner K. //ELMED Inc. – 1993.

УДК 617.55-007.43-089.844-06-022-078:57.083

© В.С. Пантелеев, М.П. Погорелова, В.Н. Ткаченко, 2019

В.С. Пантелеев^{1,2}, М.П. Погорелова^{1,2}, В.Н. Ткаченко² МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ УДАЛЕНИИ ИНФИЦИРОВАННЫХ СЕТЧАТЫХ ПРОТЕЗОВ ПОСЛЕ ГЕРНИОПЛАСТИКИ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», г. Уфа

Цель исследования – изучить микробиологические и гистологические изменения в тканях при удалении инфицированных сетчатых протезов после герниопластики, выполненной различными способами.

Материал и методы. В исследование было включено 69 пациентов, которым потребовалось удаление ранее установленных сетчатых протезов при герниопластике в связи с их инфицированием и формированием кожных свищей. Все пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от способа удаления протеза (основная и группа сравнения).

Результаты. В основной группе пациентов отмечалось статистически значимое снижение микробного числа по отношению к группе сравнения на всех этапах удаления протеза. Морфологическое изучение тканей ложа удаленного протеза показало, что выраженные гистологические изменения, характеризующиеся наличием пустот и инородных тел (остатки протеза) в грануляционной ткани, наблюдались в группе сравнения. В основной группе плотность грануляционной ткани была значительно выше, а остатки протеза фиксировались в единичных случаях.

Заключение. В результате исследования выявлено, что ультразвуковая кавитация раствора антисептика позволяет эффективно элиминировать микрофлору в гнойных полостях, а также удалять инфицированный протез с сохранением высокой плотности грануляционной ткани и без повреждения подлежащих тканей.

Ключевые слова: микробиологические и гистологические изменения, герниопластика, ультразвук, инфицированные сетчатые имплантаты.

V.S. Panteleev, M.P. Pogorelova, V.N. Tkachenko MICROBIOLOGICAL AND HISTOLOGICAL CHANGES IN CASE OF REMOVAL OF INFECTED MESH IMPLANTS AFTER HERNIOPLASTY

Purpose of research – to study microbiological and histological changes in tissues during removal of infected mesh prostheses after hernioplasty performed by various methods.

Materials and methods. The study included 69 patients, which required the removal of the previously installed mesh prostheses at hernioplasty in connection with their infection and formation of cutaneous fistulas. All patients were divided into 2 groups depending on the methods of removal of the prosthesis: the main and the comparison group.

Results. In the main group of patients it was noted statistically significant reduction of microbial number in relation to the comparison group at all stages of prosthesis removal. Morphological study of the bed tissue of the removed prosthesis showed that pronounced histological changes, characterized by the presence of voids and foreign bodies (remains of prosthesis) in granulation tissue, were present in patients of the comparison group. In patients of the main group the density of granulation tissue was significantly higher and the remains of the prostheses were noted in individual cases.

Conclusion: As a result of research it is revealed that ultrasonic cavitation of antiseptic solution allows to effectively eliminate microflora in purulent cavities, as well as to remove the infected prostheses with preservation of granulation tissue and without damage to sub tissues.

Key words: microbiological and histological changes, hernioplasty, ultrasound, infected mesh implant.

Применение сетчатых протезов при пластике вентральных и паховых грыж позволило значительно сократить частоту рецидивов заболевания и тем самым уменьшить количество повторных, более сложных по технике исполнения пластических операций. Однако с применением синтетических имплантатов появилась другая немаловажная проблема, связанная с реакцией биологических тканей в виде асептического воспаления и формированием различных размеров сером [1,3]. Если небольшие скопления экссудата по сути являются клинически малозначимыми и не фиксируются как послеоперационное осложнение, то большие по размерам серомы заставляют обратить на себя внимание. В большинстве случаев консервативные лечебные мероприятия позволяют с ними справиться, но в некоторых случаях приходится прибегать к оперативным пособиям, особенно в случаях присоединения инфекции [2,6]. Ставший инфицированным сетчатый протез клинически проявляется наличием кожных свищей. Справиться с возникшим осложнением является нелегкой задачей. Консервативного лечения имеет затяжной характер и малоэффективно. При проведении радикальной операции, хирургу требуется удалить инфицированный имплантат максимально малотравматично с эффективным элиминированием инфекции из окружающих протез тканей брюшной стенки.

Целью исследования явилось изучение микробиологических и гистологических изменений в тканях брюшной стенки, а также самих сетчатых протезах до и после их удаления различными способами.

Материал и методы

В исследование вошли 69 пациентов, которым потребовалось удаление ранее установленных сетчатых протезов при герниопластике в связи с их инфицированием и формированием кожных свищей. Все пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от способа удаления протеза (основная и группа сравнения).

Для изучения микробиологических изменений, происходящих после удаления протезов различными способами, вначале нами проведено бактериологическое исследование отделяемого кожных свищей. В 100% случаев экссудат, выделяемый из свищей, содержал

большое количество микроорганизмов (10^{10} - 10^{12} КОЕ/1г). В основной группе больных для выделения протеза из сращений с тканями брюшной стенки использовался антисептик (водный раствор хлоргексидина), который кавитировался ультразвуком, а в группе сравнения применялись традиционные хирургические инструменты.

Для изучения гистологических изменений нами в обеих группах больных были проведены морфологические исследования тканей брюшной стенки в зоне располагавшегося сетчатого протеза на разных этапах его удаления.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакетов статистических программ Microsoft Excel и «Statistica 10». Качественные переменные описывали абсолютными цифрами и относительными частотами. Анализ количественных данных на их соответствие нормальному распределению проводился по критерию Шапиро–Уилка с учетом идентичности результатов параметрических и непараметрических тестов.

Результаты и обсуждение

При ультразвуковом выделении верхней поверхности протеза на нем отмечалось снижение микробного числа до 10^6 - 10^8 КОЕ/1г, тогда как в группе сравнения этот показатель оставался прежним, как и до начала операции, – 10^{10} - 10^{12} КОЕ/1г. После удаления протеза в его ложе выявлялись гнойные полости различных размеров. В основной группе пациентов эти полости обрабатывались водным раствором хлоргексидина, кавитируемого ультразвуком при отделении протеза от тканей. Получался одновременно двойной эффект: отделение протеза от тканей и противомикробное воздействие хлоргексидина. В группе сравнения полость после удаления протеза обрабатывалась перекисью водорода. Количественные бактериологические показатели материала, взятого со стенок гнойных полостей после удаления протеза и антибактериальной обработки разными способами, оказались неоднозначными, как и в случаях микробиологических исследований поверхности имплантатов до их удаления. Они достоверно различались как между, так и внутри обеих групп (см. таблицу), а также с учетом расположения гнойных полостей (паховая или вентральная).

Таблица

Частота количественных бактериальных показателей (микробное число) гнойных полостей после их обработки (абс. ч., %)			
Микробное число (КОЕ/1г)	Основная группа (n=32)	Группа сравнения (n=37)	p
Гнойная полость паховой области (n=20)			
Стерильность	5(17,2%)	1(3,0%)	<0,05
Нестерильные пробы, в т.ч.	4(13,8%)	10(30,3%)	<0,05
102-104	2(6,9%)	5(15,2%)	>0,05
105-107	1(3,4%)	3(9,1%)	>0,05
108-1010	1(3,4%)	2(6,1%)	>0,05
Гнойная полость вентральной области (n=42)			
Стерильность	10(34,5%)	2(6,1%)	<0,005
Нестерильные пробы, в т.ч.	10(34,5%)	20(60,6%)	<0,01
102-104	7(24,1%)	3(9,1%)	>0,05
105-107	2(6,9%)	15(45,5%)	<0,001
108-1010	1(3,4%)	2(6,1%)	>0,05

В микропрепаратах материала, взятого с верхней поверхности удаленной сетки, располагавшейся над гнойной полостью, выявилась картина продуктивного (гранулематозного) воспаления. Отмечалось очаговое разрастание соединительно-тканых клеточных структур (гранул) в обеих группах пациентов. Визуализировались многоядерные клетки и инородные тела – элементы удаленной сетки. Однако у пациентов основной и сравняемой групп была существенная разница, заключающаяся в плотности грануляционной ткани (рис. 1,2).

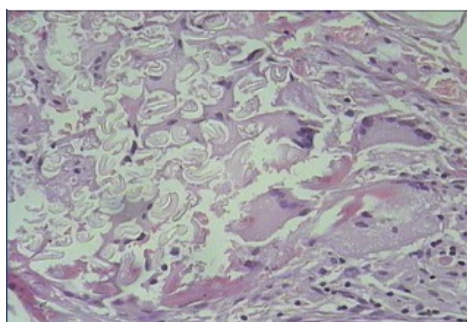


Рис. 1. Капсулированные изогнутые, расположенные рядом друг с другом инородные тела (имплантат) среди гигантских многоядерных клеток (основная группа пациентов). Окраска гематоксилином и эозином. Увел.×100

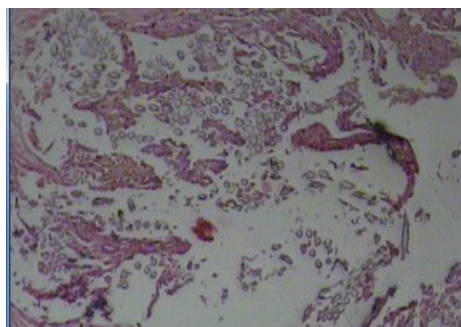


Рис. 2. Пустоты между сгруппированными инородными телами и грануляционной тканью (группа сравнения). Окраска гематоксилином и эозином. Увел. ×100

Далее проводили морфологические исследования тканей брюшной стенки, располагавшихся под протезом. Первая точка забора материала была в 1,0 см от краев гнойной полости, а остальные через 1,0 см до края ложа удаленного имплантата (рис. 3.). У пациентов с паховым расположением имплантата было 3 точ-

ки, а у пациентов с вентральным расположением имплантата – 5 точек забора материала.

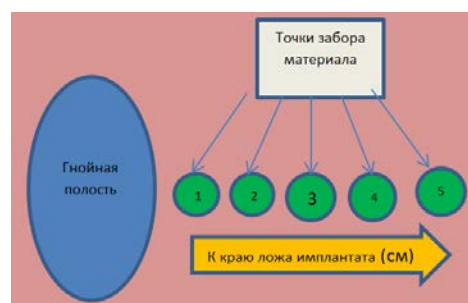


Рис. 3. Ложе удаленного имплантата (вентральное расположение) с гнойной полостью и точками забора материала для гистологического исследования

Морфологическая картина в обеих группах исследуемых в первых 2-х точках паховой области и 4-х точках вентральной полости характеризовалась наличием гранулематозного воспаления. Однако так же, как и при исследовании верхней поверхности имплантата, была существенная разница, заключающаяся в плотности самой грануляционной ткани, которая равномерно визуализировалась в поле зрения у пациентов основной (рис. 4 и 5) и фрагментарно в группе сравнения (рис. 6 и 7). Кроме этого, инородные тела (фрагменты сетки) в основной группе определялись единично, тогда как в группе сравнения визуализировались больших размеров гранулемы со значительным скоплением инородных тел.

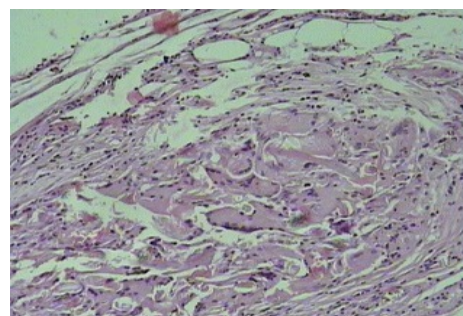


Рис. 4. Препарат материала, взятого с 1-й точки ложа вентрального расположения имплантата (основная группа). Визуализируются гигантские многоядерные клетки гранулематозного воспаления с высокой плотностью ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. ×100

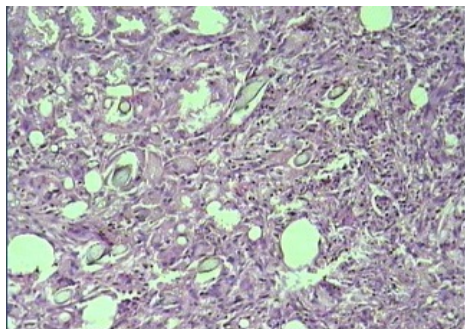


Рис. 5. Препарат материала взятого с 3-й точки ложа вентрального расположения имплантата (основная группа). Так же, как и в первой точке, отмечается гранулематозная ткань высокой плотности. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.×100

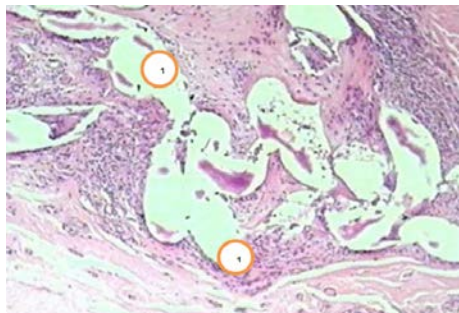


Рис. 6. Препарат материала, взятого с 1-й точки ложа вентрального расположения имплантата (группа сравнения). Гранулематозная ткань с наличием пустот (1). Окраска гематоксилином и эозином. Увел. ×100

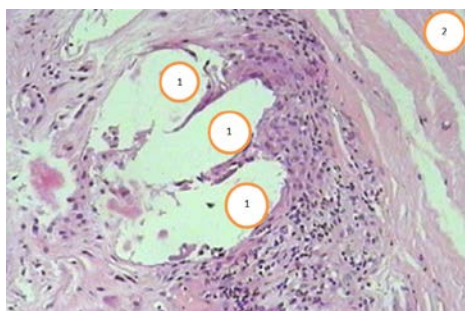


Рис. 7. Препарат материала взятого с 3-й точки ложа вентрального расположения имплантата (группа сравнения). Гранулематозная ткань с наличием пустот (1), а также с присутствием дистрофически измененной мышечной ткани (2). Окраска гематоксилином и эозином. Увел.×100

Материал, взятый из крайних точек (3-паховая и 5-вентральная), характеризовался тем, что в нем отсутствовало гранулематозное воспаление, а имелась плотная фиброзная ткань без инфильтрации (рис. 8).

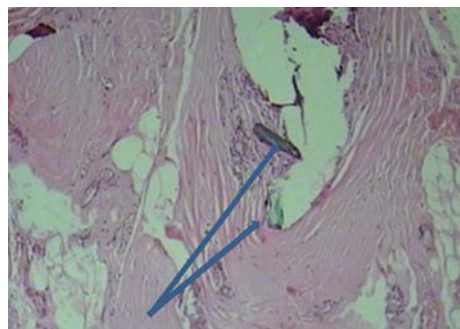


Рис. 8. Плотная фиброзная ткань с лигатурами (указаны стрелками), фиксировавшими имплантат. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.×100

Выводы

1. Ультразвуковая кавитация раствора антисептика при удалении сетчатых протезов эффективно элиминирует микрофлору в гнойных полостях, что подтверждается статистически значимом меньшим числом полученных нестерильных проб у пациентов основной группы – 14 (48,3%) относительно больных группы сравнения – 30 (90,9%) ($\chi^2=11,63$; $df=1$; $p=0,0007$).

2. При ультразвуковом воздействии выделение протеза происходит без его фрагментации с сохранением высокой плотности грануляционной ткани и отсутствием повреждения подлежащих тканей в отличие от группы сравнения, где в микропрепаратах определяются остатки имплантата, грануляционная ткань с пустотами и наличием глубже расположенной мышечной ткани.

Сведения об авторах статьи:

Пантелеев Владимир Сергеевич – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО; заведующий отделением лазерной хирургии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132. E-mail: w.s.panteleev@mail.ru.

Погорелова Мария Павловна – врач-эндоскопист отделения эндоскопии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова; аспирант кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132. E-mail: mberdnikova81@mail.ru.

Ткаченко Виктор Николаевич – главный внештатный специалист по патологической анатомии Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, заведующий патологоанатомическим бюро ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоконов, В.И. Патогенез и хирургическое лечение послеоперационных вентральных грыж / В.И. Белоконов, Т.А. Федорина, З.В. Ковалева, С.Ю. Пушкин [и др.]. – Самара: Перспектива, 2005. – 241 с.
2. Лаврешин, П.М. Дифференциальный подход к лечению послеоперационных вентральных грыж / П.М. Лаврешин, В.К. Гобедашвили, Т.А. Юсупова // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – № 3. – С. 246-251.
3. Морфологические основы причин рецидивов у больных с послеоперационной вентральной грыжей / Ю.В. Пономарева, В.И. Белоконов, Л.Т. Волова, М.Г. Гуляев // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9-2. – С. 263-266.
4. Пантелеев, В.С. Ультразвуковая эксцизия инфицированных сетчатых имплантатов после герниопластики / В.С. Пантелеев, В.А. Заварухин, М.П. Погорелова // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2018. – Т. 11, № 2. – С. 101-104.
5. Comparison of biological and alloplastic meshes in ventral incisional hernia repair / A. Koscielny, S. Widenmayer, T. May [et al.] // Langenbecks Arch. Surg. – 2018. – Bd. 403, № 2. – S. 255–263. doi: 10.1007/s00423-017-1639-9.
6. Outcomes Analysis of Biologic Mesh Use for Abdominal Wall Reconstruction in Clean-Contaminated and Contaminated Ventral Hernia Repair / H. Sbitany, E. Kwon, H. Chern [et al.] // Ann. Plast. Surg. – 2015. – Vol. 75, № 2. – P. 201–4.

7. Jezupors, A. The analysis of infection after polypropylene mesh repair of abdominal wall hernia / A. Jezupors, M. Mihelsons // World J Surgery. – 2006. – Vol. 30, №12. P. 2270–2278; discussion 2279–2280.

REFERENCES

1. Belokonev, V.I. Pathogeneis and surgical treatment postoperative ventral hernias / V.I. Belokonev, T.A. Fedorina, Z.V. Kovaleva, S.Y. Pushkin, S.V. Nagapetyan, A.A. Supilnikov // Samara. – 2005. – 241.
2. Lavreshin, P.M. Differential approach to treatment postoperative ventral hernias/ P.M. Lavreshin, B.K. Gobedzhishvili, T.A/ Yusupova // Journal of experimental and clinical surgery. – 2014. – No. 3. – P. 246-251.
3. The morphological basis of recurrence patients with postoperative ventral hernia/ Y.V. Ponomareva, V.I. Belokonev, L.T. Volova, M.G. Gulyaev // Fundamental research. – 2013. – No. 9-2. – P. 263-266.
4. Panteleev, V.S. Ultrasonic excision of infected mesh implants after hernioplasty/ V.S. Panteleev, V.A. Zavarukhin, M.P. Pogorelova // Journal of experimental and clinical surgery. – 2018. – No. 2. – P. 101-104.
5. Comparison of biological and alloplastic meshes in ventral incisional hernia repair / A. Koscielny, S. Widenmayer, T. May [et al.] // Langenbecks Arch. Surg. – 2018. – Bd. 403, № 2. – S. 255–263. doi: 10.1007/s00423-017-1639-9.
6. Outcomes Analysis of Biologic Mesh Use for Abdominal Wall Reconstruction in Clean–Contaminated and Contaminated Ventral Hernia Repair / H. Sbitany, E. Kwon, H. Chern [et al.] // Ann. Plast. Surg. – 2015. – Vol. 75, № 2. – P. 201–4.
7. Jezupors, A. The analysis of infection after polypropylene mesh repair of abdominal wall hernia / A. Jezupors, M. Mihelsons // World J Surgery. – 2006. – Vol. 30, №12. P. 2270–2278; discussion 2279–2280.

УДК 616-08.039

© Коллектив авторов, 2019

Э.З. Ильина¹, А.А. Грешилов¹, В.Р. Амирова^{1,2}, П.И. Миронов²
**ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
 У НОВОРОЖДЕННЫХ 37 НЕДЕЛЬ ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА**
¹ГБУЗ «Республиканский клинический перинатальный центр» МЗ РБ, г. Уфа
²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа

Цель – определение клинических особенностей интенсивной терапии тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных 37 недель гестационного возраста.

Методы. Дизайн исследования – ретроспективное, контролируемое, нерандомизированное, одноцентровое. Критериям включения и исключения соответствовали 630 пациентов. Умерло 7 (1,1%) детей. Пациенты в зависимости от гестационного возраста (ГВ) были разделены на две группы. Основная (n= 279) группа – новорожденные 37 недель ГВ. Группа сравнения (n= 361) – новорожденные 34-36 недель ГВ. Статистическая обработка проводилась на основе статистической программы «BioStat».

Результаты. У пациентов основной группы имелось исходно более высокое давление в правом желудочке (p<0,05), им чаще использовалась неинвазивная ИВЛ ($\chi^2=4,23$, p=0,05), реже применялись кардиотоники и антибиотики (p<0,05), отмечалась более высокая частота легочного кровотечения ($\chi^2=9,608$; p= 0,02).

Выводы. Особенностью интенсивной терапии тяжелой дыхательной недостаточности новорожденных 37 недель гестационного возраста являются более частое использование неинвазивной ИВЛ и отсутствие необходимости в облигатном назначении антибиотиков и кардиотоников.

Ключевые слова: новорожденные, интенсивная терапия, дыхательная недостаточность.

E.Z. Il'ina, A.A. Greshilov, V.R. Amirova, P.I. Mironov
**TREATMENT FEATURES OF SEVERE RESPIRATORY FAILURE
 IN NEWBORNS OF 37 WEEKS GESTATIONAL AGE**

The aim is to determine the clinical features of intensive care of severe respiratory failure in newborns of 37 weeks gestational age.

Research methods: retrospective, controlled, non-randomized, single-center study. 630 patients met the inclusion and exclusion criteria. 7 (1.1%) children died. Patients depending on the gestational age (GA) were divided into two groups. Main group (n= 279) consisted of newborns with a GA of 37 weeks. Comparison group (n= 361) included newborns with GA of 34-36 weeks. Statistical processing was carried out on the basis of the statistical program «BioStat».

Results. Patients of the main group had initially higher pressure in the right ventricle (p<0,05), noninvasive ventilator was used more often ($\chi^2=4,23$, p=0,05), cardiotonics and antibiotics were used less often (p<0,05), but there was a higher incidence of pulmonary bleeding ($\chi^2=9,608$; p= 0,02).

Conclusion. The peculiarity of intensive care of severe respiratory failure of newborns with a gestational age of 37 weeks is the more frequent use of non-invasive ventilation and the absence of the need for obligate prescribing of antibiotics and cardiotonics.

Key words: newborns, intensive care, respiratory failure.

Одним из наиболее частых и тяжелых осложнений недоношенности и незрелости новорожденных является развитие респираторного дистресс-синдрома (РДСН). [1,2]. Однако по мнению некоторых авторов тяжелая дыхательная недостаточность развивается и у новорожденных 37 недель гестационного возраста [3,4,5]. Несмотря на то, что существует

широкий спектр причин развития данного заболевания успех лечения зависит от того, насколько поддерживается приемлемый уровень потребления кислорода у пациента [1,6]. Это обеспечивается адекватной искусственной респираторной терапией, поддержкой уровня волеми и нутритивного статуса, а также тщательным наблюдением за новорожденным [1].

Известно, что тяжелая дыхательная недостаточность у новорожденных 37 недель гестационного возраста ассоциирована с кесаревым сечением и хронической фетоплацентарной недостаточностью [3,4]. Причем у данной категории новорожденных очень часто развиваются отеки вследствие задержки жидкости и повышенной проницаемости капилляров [5]. Кроме того общепризнанным является тот факт, когда дыхательная недостаточность в данном случае не связана с первичным дефицитом сурфактанта.

Несомненно, все это обуславливает необходимость как в знании ранних прогностических признаков адверсивного течения раннего неонатального периода у относительно незрелых новорожденных, так и специфических особенностей интенсивной терапии тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных 37 недель гестационного возраста.

Целью нашей работы являлась идентификация специфической для новорожденных 37 недель гестационного возраста тактики интенсивной терапии тяжелой дыхательной недостаточности.

Материал и методы

Дизайн исследования – ретроспективное, контролируемое, нерандомизированное, одноцентровое. Сроки проведения исследования: 01.03.2017 – 26.12.2018. Критерии включения – новорожденные со сроком гестации 34-37 недель. Критерии исключения – множественные врожденные пороки развития и врожденные пороки развития, потребовавшие экстренной хирургической коррекции. Критериям включения и исключения соответствовали 630 пациентов. Погибло 7 (1,1%) детей.

Пациенты в зависимости от гестационного возраста (ГВ) были разделены на две группы: основная (n=279) – новорожденные 37 недель ГВ, группа сравнения (n=361) – новорожденные 34-36 недель ГВ.

У детей обеих групп были сопоставимы стартовая терапия и параметры стартовой искусственной респираторной поддержки (РП). Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) проводилась респиратором Servo-I фирмы «Maquet» (Швеция) – дыхательный объем не более 6 мл/кг, РЕЕР – 4-6 см вод.ст., режим PRVS. Неинвазивная вентиляция легких осуществлялась респиратором Infant Flow фирмы «Care fusion» (США).

Пациентам эхокардиографически определялись среднее давление в правом желудочке (СДПЖ), фракция выброса левого желудочка (ФВ), диаметр открытого артериального протока (ОАП). Оценивались парциальное давление кислорода в капиллярной крови (pO_2), темп диуреза, концентрация С-реактивного белка (СРБ) и содержание лейкоцитов крови.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в операционной системе Windows 7 на статистической программе «BioStat». Качественные и пороговые различия анализировали по критерию Пирсона χ^2 . Значимость количественных различий между двумя группами больных оценивали по критерию Манна-Уитни.

Результаты их обсуждения

Сравнительная характеристика исследуемых групп детей по антропометрическим показателям и исходной тяжести состояния представлена в табл. 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика исследуемых групп детей по антропометрическим показателям и шкале Апгар			
Показатели	Основная группа, n= 279	Группа сравнения, n= 361	p
Масса тела, г	3130±27,3	2353,7±56,1	0,01
Рост, см	50,6±0,7	46,5±0,2	0,05
Апгар 1 мин, балл	6,67±0,13	5,89±0,41	0,01
Апгар 2 мин, балл	7,49±0,22	6,92±0,11	0,01

Представленные в табл. 1 данные свидетельствуют о статистически значимой исходной разнице в тяжести состояния сравниваемых групп детей и основных антропометрических параметрах исследуемых.

Дыхательная недостаточность, потребовавшая респираторной поддержки у новорожденных 34-36 недель гестационного возраста отмечалась у 51 ребенка (14,1%), в том числе у 21 проводилась традиционная искусственная вентиляция легких. Погибло 4 (1,1%) ребенка. Дыхательная недостаточность развилась у 36 (12,9%) новорожденных 37 недель гестационного возраста, из них ИВЛ потребовалась 11

новорожденным. Погибло 3 (1,1%). Сравнительный анализ частоты эпизодов тяжелой дыхательной недостаточности у детей сравниваемых групп по критерию Пирсона χ^2 показал отсутствие статистической значимости распределения данного признака ($\chi^2 = 2,96$, $p = 0,6$).

Сравнительный анализ частоты встречаемости эпизодов тяжелой дыхательной недостаточности у детей сравниваемых групп по критерию Пирсона χ^2 показал отсутствие статистически значимой разницы распределения данного признака ($\chi^2 = 2,96$, $p = 0,6$). Особенности клинического течения раннего неонатального периода у детей исследуемых групп приведены в табл. 2.

Таблица 2

Характеристика клинического течения раннего неонатального периода у детей сравниваемых групп

Показатели	Группа сравнения, n= 361	Основная группа, n= 279	p
Кесарево сечение, n, %	341±95,0	175±60,5	0,01
Число детей с РП, n, %	51±14,1	36 ±12,9	0,1
Начало РП от рождения, ч	6,1±0,3	4,8±0,2	0,1
Длительность РП, сутки	7,2±0,1	7,3 ±0,1	0,6
FiO ₂ 1-е сутки, %	32,8±0,03	45,0±0,9	0,28
FiO ₂ 5-е сутки, %	36,1±0,5	24,3±4,1	0,3
pO ₂ 1-е сутки, мм рт. ст.	58,8±6,4	64,1±2,2	0,23
pO ₂ 5-е сутки, мм рт. ст.	48,6±0,9	47,9±0,8	0,98
Диурез 1-е сутки, мл/ч	3,76±0,3	2,88±0,9	0,06
Диурез 5-е сутки, мл/ч	5,12±0,8	4,75±0,5	0,29
Сутки в ОИТ	3,45±0,2	3,59±0,1	0,33
Сроки лечения, сутки	14,63±1,4	6,27±1,1	0,01
ФВ 1-е сутки, %	68,8±2,1	69,2±1,9	0,60
ФВ 5-е сутки, %	66,4±3,7	68,2±2,2	0,39
Диаметр ОАП 1-е сутки, мм	1,92±0,2	1,26±0,3	0,05
Диаметр ОАП 5-е сутки, мм	1,23±0,1	1,10±0,1	0,1
СДПЖ 1-е сутки, мм рт. ст.	23,1±0,9	26,2±1,1	0,05
СДПЖ 5-е сутки, мм рт. ст.	20,8±1,0	22,9±0,8	0,08
СРБ, нг/л	3,7±0,1	1,1±0,3	0,01
Лейкоциты 1-е сутки, 10 ⁹	13,8±1,3	19,6±1,1	0,01

Из табл. 2 видно, что у детей группы сравнения отмечалось более длительное стационарно лечение при сопоставимых сроках пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ). Реже отмечались роды через естественные пути ($\chi^2=6,01$, $p=0,01$). Тогда как для пациентов основной группы наиболее важной особенностью являлась исходно более высокое давление в правом

желудочке и, соответственно, в системе легочной артерии при более низком уровне СРБ и достоверно более высоком содержании лейкоцитов.

Отмеченные клинические особенности могут проявляться среди детей с эпизодами тяжелой дыхательной недостаточности, потребовавшей искусственной респираторной поддержки (табл. 3)

Таблица 3

Характеристика интенсивной терапии у пациентов сравниваемых групп с искусственной респираторной поддержкой

Показатели	Основная группа, n= 36	Группа сравнения, n= 51	p
Неинвазивная ИВЛ, n (%)	25 (69)	30 (58,8)	0,1
Традиционная ИВЛ, n (%)	10 (29,2)	21 (37,32)	0,05
ВЧО ИВЛ, n (%)	1 (2,8)	2 (3,9)	-
Длительность ИВЛ, сутки	7,25±0,3	7,20±0,6	0,94
FiO ₂ 1-е сутки, %	45,1±2,1	38,2±3,3	0,05
FiO ₂ 5-е сутки, %	24,3±2,4	36,1±0,9	0,05
pO ₂ 1-е сутки, мм рт. ст.	64,1±3,3	67,2±5,1	0,01
pO ₂ 5-е сутки, мм рт. ст.	45,0±1,1	47,9±2,3	0,1
Диурез 1-е сутки, мл/ч	2,34±0,3	2,88±0,5	0,1
Диурез 5-е сутки, мл/ч	4,75±0,7	3,80±0,5	0,05
Кардиотоники, n (%)	13 (36,1%)	39 (76,5%)	0,01
Комбинация кардиотоников, n (%)	5 (13,9)	21 (41,2)	0,01
Антибиотики, n (%)	11 (30,5)	51 (100)	0,01
Время в ОИТ, сутки	7,9±0,3	7,3±0,5	0,1
Сроки лечения, сутки	12,4±1,0	13,6±0,8	0,1
ФВ 1-е сутки, %	68,0±1,4	68,2±0,9	0,98
ФВ 5-е сутки, %	67,4±0,8	69,1±0,7	0,6
Диаметр ОАП 1-е сутки, мм	1,4±0,1	1,1±0,2	0,8
Диаметр ОАП 5-е сутки, мм	1,1±0,1	1,1±0,1	1,0
СДПЖ 1-е сутки, мм рт. ст.	37,2±0,9	21,3±0,6	0,001
СДПЖ 5-е сутки, мм рт. ст.	25,1±2,1	22,9±0,7	0,06
СРБ, нг/л	5,56±0,3	3,6±0,4	0,05
Лейкоциты, 10 ⁹	19,6±0,2	19,8±0,3	0,96

Примечание. ВЧО ИВЛ – высокочастотная искусственная вентиляция легких; СДПЖ – среднее давление в правом желудочке; ФВ – фракция выброса левого желудочка.

При анализе данных табл. 3 можно отметить, что в группе сравнения реже использовались методы неинвазивной ИВЛ ($\chi^2=4,23$, $p=0,05$). При этом новорожденным, родившимся в 37 недель гестации, требовалось достоверно более высокое содержание кислорода во вдыхаемой смеси газов в 1-е сутки жизни; к 5-м суткам жизни потребность в кисло-

роде значительно снижалась. Темп диуреза основной группы новорожденных на 5-е сутки жизни был достоверно более высоким, чем у детей группы сравнения. О повышении давления в системе легочной артерии у новорожденных основной группы свидетельствовали значительно более высокие значения СДПЖ в 1-е сутки жизни. Важной особенностью кли-

нического течения дыхательной недостаточности у новорожденных 37 недель является более высокая частота развития легочного кровотечения (5 детей ГВ, $\chi^2 = 9,608$, $p = 0,02$), которая, вероятно, ассоциирована с развитием критической легочной гипертензии. В то же время пациентам основной группы достоверно реже назначались кардиотонические препараты, особенно их комбинация. Антибактериальные препараты детям основной группы назначались статистически значимо реже.

Таким образом, полученные нами данные указывают на то, что частота развития эпизодов тяжелой дыхательной недостаточности вполне сопоставима у новорожденных основной группы и группы сравнения. Хотя у детей основной группы тяжесть проявления тяжелой дыхательной недостаточности была менее выражена и быстрее купировалась. Новорожденным основной группы достоверно реже потребовалось назначение кардиотоников и антибиотиков. Это может свидетельствовать о том, что у новорожденных 37 недель гестационного возраста гемодинамический статус зачастую можно компенсировать только волевым возмещением и необходимостью с особой осторожностью определять показания к назначению антибактериальных препаратов. Наиболее важной особенностью течения дыха-

тельной недостаточности у детей 37 недель гестационного возраста является более высокое давление в системе легочной артерии, способствующее развитию эпизодов легочного кровотечения. Развитие данного критического состояния требовало привлечения значительных материальных и человеческих ресурсов при неопределенном исходе заболевания.

Заключение

Несмотря на то, что у новорожденных 37 недель гестационного возраста частота развития тяжелой дыхательной недостаточности сопоставима с таковой у детей с поздней недоношенностью, однако дыхательные нарушения протекают более легко, что позволяет ограничиться только неинвазивной вентилиацией легких.

У новорожденных с тяжелой дыхательной недостаточностью, родившихся на сроке гестации в 37 недель, использование кардиотоников и антибиотиков не является облигатным компонентом интенсивной терапии

Интенсивную терапию тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных 37 недель гестационного возраста следует проводить под контролем давления в правом желудочке сердца в целях ранней диагностики угрозы развития легочного кровотечения и своевременной коррекции проводимой терапии.

Сведения об авторах статьи:

Ильина Эльвира Зикреевна – врач отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных № 1 ГБУЗ РКПЦ МЗ РБ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 41. E-mail: elviraZiganurova@mail.ru.

Грешилов Арсентий Арсентьевич – к.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных № 1 ГБУЗ РКПЦ МЗ РБ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 41. E-mail: arsentiy.greshilov@yandex.ru.

Амирова Виктория Радековна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ, зам. главного врача по педиатрической помощи ГБУЗ РКПЦ МЗ РБ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Авроры, 16. E-mail: victoria_amirova@mail.ru.

Миронов Петр Иванович – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г. Уфа, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mironovpi@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по перинатологии / под ред. Д.О. Иванова. – СПб.: Информ-Навигатор, 2015. – 1216 с.
2. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. – 749 с.
3. Маслянюк, Н.А. Плановое кесарево сечение и риск дыхательных расстройств у доношенных новорожденных детей / Н.А. Маслянюк, И.И. Евсюкова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – № 4. – С. 49-56.
4. Миронов, П.И. Факторы риска развития тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных 37 недель гестационного возраста / П.И. Миронов, Э.З. Ильина, Т.В. Саубанова, А.А. Грешилов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – № 4. – С. 19-23.
5. Glover A.V. Adverse outcomes of late preterm infants according to route of delivery / A.V. Glover, A.N. Battarbee, C. Gyamfi-Bannerman [et al.] // Am. J. of Obstetrics and Gynecology. 2018. - Vol.218, №1. - Supl.1. – S. 354. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(17\)32416-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(17)32416-X)
6. Huff K Late Preterm Infants Morbidities, Mortality, and Management Recommendations / K. Huff, R.S. Rose, W.A. Engle. // Pediatr Clin N Amer. 2018 – <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.12.008>

REFERENCES

1. Rukovodstvo po perinatologii. /Pod red. Ivanova D.O.- SPb «Inform-Navigator», 2015 – 1216s. (in Russ.).
2. Neonatologiya. Nacional'noe rukovodstvo / pod red. akad. RAN N.N. Volodina. M.: GEOTAR-Media, 2008.- 749s. (in Russ.).
3. Maslyanyuk N. A. Planovoe kesarevo sechenie i risk dyhatel'nyh rasstrojstv u donoshennyh novorozhdennyh detej / N. A. Maslyanyuk, I.I. Evsyukova. // ZHurnal akusherstva i zhenskikh boleznej. 2015. - №4. - S. 49-56. (in Russ.).
4. Mironov P.I. Faktory riska razvitiya tyazhelej dyhatel'noj nedostatochnosti u novorozhdennyh 37 nedel' gestacionnogo vozrasta. / P.I. Mironov, E.Z. Il'ina, T.V. Saubanova, A.A. Greshilov // Vestnik anesteziologii i reanimatologii- 2019.- №4. - S.19-23. (in Russ.).
5. Glover A.V.. Adverse outcomes of late preterm infants according to route of delivery./ A. V. Glove., A.N. Battarbee, C. Gyamfi-Bannerman [et al.] // Am. J. of Obstetrics and Gynecology. 2018. – Vol.218, № 1.- Supl.1 - S.354. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(17\)32416-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(17)32416-X).
6. Huff K.. Late Preterm Infants Morbidities, Mortality, and Management Recommendations. / K. Huff, R.S. Rose, W.A. Engle // Pediatr Clin N Amer. 2018 — <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.12.008>

Е.П. Патлусов^{1,2}, И.Е. Валамина², П.Л. Кузнецов², В.С. Чернов¹
**ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА ВИРУСА**

¹ ФГКУЗ «5-й Военный клинический госпиталь войск Национальной гвардии
Российской Федерации», г. Екатеринбург

² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Екатеринбург

Цель исследования – определить влияние метаболических изменений у больных с хроническим гепатитом С (ХГС) с учетом различных генотипов вируса и стадии развития фиброза печени на течение заболевания.

Основой работы явился анализ когортного обследования 287 больных хроническим гепатитом С. Жировая дистрофия печени от 1- до 3-ей степени, по данным пункционной биопсии, составила 61,0%. Хронический гепатит С и неалкогольная жировая болезнь печени сопровождаются значимыми нарушениями липидного и углеводного обмена, более высоким индексом массы тела и выраженным холестатическим синдромом. Соответственно, среднее значение фиброза и индекса гистологической активности существенно были выше у больных хроническим гепатитом С,отягощённым жировой дистрофией печени вне зависимости от генотипа вируса.

Выводы. Больным хроническим гепатитом С с неблагоприятным коморбидным фоном необходим персонализированный подход, расширенный лабораторный мониторинг и междисциплинарный подход к риску осложнений.

Ключевые слова: хронический гепатит С, неалкогольная жировая болезнь печени, генотип вируса, фиброз печени.

E.P. Patlusov, I.E. Valamina, P.L. Kuznetsov, V.S. Chernov
**FEATURES OF LIPID AND CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS
IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C
DEPENDING ON THE GENOTYPE OF THE VIRUS**

The study aims to determine the effect of metabolic changes in patients with chronic HCV depending on the genotype of the virus and the stage of fibrosis on the course of the disease.

The work was based on the analysis of the cohort examination of 287 patients with chronic hepatitis C. Fatty liver dystrophy from the 1st to the 3rd degree, according to puncture biopsy, was 61.0%. Chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease are accompanied by significant violations of lipid and carbohydrate metabolism, a higher body mass index and severe cholestatic syndrome. Accordingly, the average value of fibrosis and histological activity index were significantly higher in patients with chronic hepatitis C with a burdened comorbid background in the form of fatty liver dystrophy, regardless of the genotype of the virus.

Conclusion: Patients with chronic hepatitis C with an unfavorable premorbid background need a personalized approach, advanced laboratory monitoring and an interdisciplinary approach to the risk of complications.

Key words: chronic hepatitis C, non-alcoholic fatty liver disease, virus genotype, liver fibrosis.

В Российской Федерации хронический гепатит С (ХГС) является одной из наиболее значимых медицинских проблем [5]. Широкое распространение инфекции, латентное течение инфекционного процесса, высокая частота хронизации и активное вовлечение лиц репродуктивного и трудоспособного возраста определяют высокую социально-экономическую значимость данной патологии [3,5,13]. С 2001 года в нашей стране ежегодно регистрируется около 40 тысяч впервые выявленных случаев ХГС, а общая доля среди всех вирусных гепатитов составляет более 60% [4,15].

В процессе изучения вируса гепатита С (ВГС) было выявлено 7 генотипов и более 60 субтипов. По данным зарубежных авторов в мире преобладает 1 генотип – это 44% всех случаев инфицирования. Он часто встречается в Европе, Северной Америке и Австралии. Самый распространенный подтип этого генотипа – 1b, на него приходится до 22% всех случаев заражения в мире. Второй по встречаемости генотип 3 (25%), третье место делят генотипы 2 и 4 (15%) [8,11].

В РФ чаще встречаются 1, 2 и 3 генотипы ВГС, наиболее распространены 1в- и 3а-субтипы генотипов, на них приходится 48,9% и 39,6% соответственно. Кроме этого, 1 генотип и «не 1» генотип у мужчин составляет 49,6% и 45% соответственно, тогда как у женщин 58,9% и 33% соответственно. Данная гендерная разница связана с преобладанием 3а субтипа у лиц, употребляющих инъекционные наркотики [1].

В настоящее время подход к лечению ХГС основан на схемах терапии, включающих пероральные препараты прямого противовирусного действия (ПППД), на которых практически в 100% случаев достигается устойчивый вирусологический ответ (УВО). Следует обратить внимание, что ХГС – это системное заболевание с печеночными и внепеченочными коморбидными проявлениями, которые выступают на первый план сразу после того, как достигнут устойчивый вирусологический ответ (УВО), и способствуют дальнейшему прогрессированию патологического процесса, формированию цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [2,7].

По результатам длительного исследования зарубежных авторов через 20 лет после инфицирования у больных ХГС в среднем в 16% случаев формируется ЦП [2,6]. Основные печеночные осложнения связаны с метаболическими нарушениями (дисбаланс липидного и углеводного обмена), которые приводят к развитию неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП). Особенностью ВГС является его способность связываться с клеточными липопротеинами, такими как липопротеины низкой плотности, аполипопротеины (Апо) А1 и В. Учитывая данный факт, следует предположить большую биологическую активность вируса у больных с признаками дислипидемии [12,14,16].

Цель нашего исследования – изучить влияния метаболических изменений у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса и стадии фиброза на течение патологического процесса.

Материал и методы

Исследование проводилось в инфекционном отделении ФГКУЗ «5-й Военный клинический госпиталь ВНГ РФ», г. Екатеринбург. Проведено проспективное, когортное, рандомизированное, контролируемое, динамическое обследование 287 пациентов с ХГС.

Критерии включения: лица старше 18 лет с диагнозом ХГС, наличие добровольного информированного согласия на проведение пункционной биопсии печени (ПБП). Критерии исключения: возраст моложе 18 лет, декомпенсированный цирроз печени, алкоголизм, наследственные и генетические заболевания печени, аутоиммунные поражения печени, беременность, сочетание гепатитов с коинфекцией, нежелание пациента участвовать в исследовании.

Диагноз ХГС всем больным установлен на основании комплексного клинко-эпидемиологического анамнеза, клинического обследования по органам и системам, исследование крови с помощью общего клинического и биохимического анализа с липидным спектром, определение РНК HCV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), генотипирование вируса гепатита С (ВГС). Проводили инструментальные обследования пациентов: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и фиброэластометрию (ФЭМ). Всем пациентам выполнена пункционная биопсия печени (ПБП) с определением стадии фиброза и степени стеатоза печени, исследование биоптатов проводили в центральной научно-исследовательской лаборатории Уральского государственного меди-

цинского университета (ЦНИЛ УГМУ). Распределение больных ХГС в четыре группы проводилось по степени стеатоза (S) в гепато-биоптате в соответствии с модифицированной системой Brunt (S0 – нет стеатоза; S1 – стеатоз до 33% гепатоцитов; S2 – стеатоз 33 – 66% гепатоцитов; S3 – стеатоз более 66%) [9,10]. Обследование пациентов соответствовало европейским и национальным стандартам и протоколам лечения болезней печени.

Статистическую обработку результатов осуществляли средствами стандартного статистического пакета SPSS-20, IBM и Microsoft Excel. Проверку гипотез о различиях исследуемых параметров осуществляли по Z-критерию Уилкинсона с одновременной проверкой равенства дисперсий. Критический уровень значимости был принят равным 5% (согласно регламенту SPSS).

Результаты и их обсуждение

При анализе клинко-лабораторных показателей больных ХГС (n=287) установлено, что мужчин было достоверно больше – 65,9% (189 человек), чем женщин – 33,1% (98 человек) (p<0,001). Индекс массы тела (ИМТ) у мужчин $28,5 \pm 0,3$ кг/м² превышал данный показатель у женщин ($26,6 \pm 0,5$ кг/м², p=0,001). Гендерных различий по возрасту и сроку инфицирования не установлено.

Большинство больных были «носителями» 1 генотипа ВГС – 46,0% (132 человека) и 3 генотипа – 42,9% (123 человека), доля со 2 генотипом составила 11,1% (32 человека).

В процессе обследования больным ХГС выполнена ПБП и установлено, что преобладали пациенты с минимальным фиброзом F0-1 – 49,5% (142 человека), F2 – 27,5% (79 человек), F3 – 12,5% (36 человек) и F4 – 10,5% (30 человек).

В нашем исследовании у больных ХГС частота встречаемости НЖБП составила 61,0% (175 человек), преимущественно мужчины – 68,0% (119 человек), тогда как женщин выявлено достоверно меньше – 32,0% (55 человек, p<0,05). Больных ХГС с «не 1» генотипом и стеатозом печени было 53,7% (94 человека), соответственно с 1 генотипом – 46,3% (81 человек), следует отметить, что по возрасту достоверно были старше больные с 1 генотипом и НЖБП, тогда как другие когорты по возрасту и давности заболевания статистически не отличались. Выраженное значимое отличие по индексу массы тела (ИМТ) было существенно выше у пациентов с наличием жировой дистрофии печени вне зависимости от генотипа ВГС (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика ИМТ, возраста и давности заболевания больных ХГС в зависимости от наличия жировой дистрофии и генотипа вируса

Показатель	S0 «1 ген» (n=51) I	p1	S0 «не 1» (n=61) II	p2	S1-3 «1 ген» (n=81) III	p3	S1-3 «не 1» (n=94) IV	p4
ИМТ, кг/м ²	27,5±0,5	0,014*	25,5±0,6	0,010*	29,3±0,5	0,177	28,4±0,4	0,001*
Возраст, лет	36,3±0,9	0,604	36,0±1,0	0,049*	41,1±0,9	0,060	39,3±1,0	0,382
Давность заболевания, лет	4,0±0,5	0,938	4,2±0,5	0,906	4,6±0,4	0,687	4,6±0,5	0,659

Примечание. n – число больных (использован Z-критерий Уилкинсона); p1– различие параметров между стадиями I и II; p2– различие параметров между стадиями фиброза I и III; p3– различие параметров между стадиями фиброза III и IV; p4– различие параметров между II и IV.

Среди исследуемых больных ХГС достоверно более высокий уровень гемоглобина был при наличии стеатоза печени ($p<0,05$), соответственно, и значения сывороточного железа существенно выше при НЖБП ($p=0,001$). Следует отметить, что у больных ХГС «перегрузка железом» является неблагоприятным фактором более быстрого прогрессирования фиброза печени. У больных ХГС с НЖБП лабораторные показатели холестаза, такие как билирубин и

гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), достоверно более высокие, чем при отсутствии фоновой патологии вне зависимости от генотипа вируса ($p<0,05$). Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) статистически не отличалась как при наличии, так и при отсутствии жировой дистрофии печени, тогда как показатели аспаратаминотрансферазы (АСТ) значимо были более высокие при НЖБП, как и при «не 1» и 1 генотипе HCV-инфекции (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика лабораторных показателей у больных ХГС в зависимости от степени жировой дистрофии и генотипа вируса

Показатель	S0 «1 ген» (n=51) I	p1	S0 «не 1» (n=61) II	p2	S1-3 «1 ген» (n=81) III	p3	S1-3 «не 1» (n=94) IV	P4
Гемоглобин, г/л	142,2±2,2	0,859	144,3±2,3	0,043*	144,8±2,1	0,017*	149,0±1,7	0,002*
Тромбоциты, 10 ⁹	203,6±8,5	0,862	208,4±8,3	0,703	195,7±7,6	0,434	191,5±6,4	0,628
Билирубин, мкмоль/л	15,9±1,0	0,922	17,9±3,2	0,008*	19,8±0,9	0,033*	18,4±0,7	0,038*
АЛТ, Ед/л	83,2±9,2	0,736	90,4±8,5	0,076	103,5±6,4	0,845	108,5±7,2	0,058
АСТ, Ед/л	61,4±6,8	0,925	64,6±7,1	0,016*	81,8±4,5	0,470	83,1±5,2	0,003*
ГГТП, Ед/л	62,5±6,8	0,344	69,3±8,9	0,001*	116,6±8,2	0,021*	95,0±5,9	0,003*
Железо, мкмоль/л	21,6±1,1	0,494	20,2±1,0	0,001*	28,4±1,1	0,958	27,6±0,9	0,001*

Примечание. n – число больных (использован Z-критерий Уилкинсона); p1– различие параметров между стадиями I и II; p2– различие параметров между стадиями фиброза I и III; p3– различие параметров между стадиями фиброза III и IV; p4– различие параметров между II и IV.

Аналогичные изменения зарегистрированы при оценке биоптатов печени и значений эластичности у больных ХГС при наличии НЖБП. Индекс гистологической активности (ИГА) с 1 генотипом ВГС при наличии стеатоза печени достоверно выше $8,7\pm0,4$ балла против $6,7\pm0,4$ балла при отсутствии стеатоза ($p=0,002$). У больных с «не 1» генотипом ИГА был достоверно более высокий, особенно при отягощённом фоне в виде НЖБП ($7,4\pm0,3$ балла

против $6,0\pm0,4$ балла при отсутствии НЖБП, $p=0,020$). Соответственно, стадия фиброза печени и показатели эластичности в кПа были более высокими у больных ХГС с жировой дистрофией печени ($p<0,010$), чем при ее отсутствии, вне зависимости от генотипа (табл. 3). Следует отметить, что среднее значение фиброза, ИГА и эластичность значительно выше при 1 генотипе у больных ХГС с отягощённым коморбидным фоном, чем при «не 1» генотипе вируса.

Таблица 3

Морфологические особенности у больных ХГС в зависимости от степени жировой дистрофии и генотипа вируса

Показатель	S0 «1 ген» (n=51) I	p1	S0 «не 1» (n=61) II	p2	S1-3 «1 ген» (n=81) III	p3	S1-3 «не 1» (n=94) IV	P4
ИГА, балл	6,7±0,4	0,307	6,0±0,4	0,002*	8,7±0,4	0,008*	7,4±0,3	0,020*
Эластичность, кПа	6,1±0,4	0,739	5,9±0,3	0,001*	9,8±0,7	0,006*	8,4±0,6	0,008*
Фиброз, стадия	1,4±0,1	0,452	1,3±0,1	0,001*	2,3±0,1	0,002*	2,0±0,1	0,002*

Примечание. n – число больных (использован Z-критерий Уилкинсона); p1– различие параметров между стадиями I и II; p2– различие параметров между стадиями фиброза I и III; p3– различие параметров между стадиями фиброза III и IV; p4– различие параметров между II и IV.

Наиболее яркие и значимые различия в когортах больных зарегистрированы при анали-

зе показателей липидного и углеводного обмена (табл. 4). Показатели холестерина, триглицери-

дов и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) были значительно выше у больных ХГС с наличием НЖБП ($p < 0,05$), тогда как средние значения витамина Д статистически не отличались и у всех пациентов были существенно ниже нормы. Уровень глюкозы натощак, а также среднее значение инсулина крови были достоверно выше у пациентов с жировой дистрофией печени вне зависимости от генотипа ВГС ($p < 0,05$). Индекс инсулинорезистентности (НОМА IR) и гликированный гемоглобин были значительно выше в группе больных с НЖБП, данный факт свидетельствует о возможном прогрессирова-

нии степени жировой дистрофии и увеличения риска сосудистых катастроф.

При анализе лабораторных показателей жирового и углеводного обмена у больных ХГС с наличием стеатоза печени прослеживается тенденция возрастания показателей холестерина, ЛПНП и триглицеридов, а также уровня глюкозы натощак и индекса инсулинорезистентности. В связи с этим диагностировать НЖБП только по лабораторным показателям крайне сложно, необходимы комплексный и персонифицированный подходы к каждому больному.

Таблица 4

Особенности липидного и углеводного обмена у больных ХГС в зависимости от стеатоза и генотипа вируса

Показатель	S0 «1 ген» (n=51) I	p1	S0 «не 1» (n=61) II	p2	S1-3 «1 ген» (n=81) III	p3	S1-3 «не 1» (n=94) IV	P4
Холестерин, ммоль/л	4,6±0,1	0,527	4,5±0,1	0,027*	5,0±0,1	0,174	5,1±0,1	0,001*
Триглицериды, ммоль/л	1,5±0,1	0,267	1,2±0,1	<0,001*	2,4±0,2	0,072	2,0±0,1	<0,001*
ЛПНП, ммоль/л	3,0±0,1	0,485	2,9±0,1	<0,001*	3,5±0,1	0,230	3,4±0,06	<0,001*
ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,05	0,609	1,2±0,04	0,927	1,2±0,03	0,776	1,2±0,03	0,237
Витамин Д, нг/мл	23,6±1,0	0,072	25,4±0,7	0,403	22,1±0,6	0,123	23,2±0,5	0,211
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,1	0,090	4,9±0,07	0,001*	5,7±0,1	0,210	5,6±0,09	<0,001*
Инсулин, мкЕд/мл	3,8±0,3	0,322	4,1±0,2	0,002*	6,4±0,1	0,01*	8,8±0,4	<0,001*
Гликированный HGB, %	5,6±0,1	0,100	5,6±0,2	0,044*	5,9±0,2	0,084	6,1±0,1	0,002*
НОМА IR (n=0-2,7)	1,0±0,04	0,452	1,1±0,05	0,001*	1,6±0,2	<0,001*	2,3±0,4	<0,001*

Примечание. n – число больных (использован Z-критерий Уилкинсона); p1 – различие параметров между стадиями I и II; p2 – различие параметров между стадиями фиброза I и III; p3 – различие параметров между стадиями фиброза III и IV; p4 – различие параметров между II и IV.

В эпоху использования препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) достичь вирусологического ответа после лечения не составляет большого труда, так как терапия высокоэффективна и безопасна даже на стадии компенсированного цирроза печени. Однако достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) не приводит к нормализации липидного обмена, НЖБП прогрессирует как самостоятельное заболевание и в дальнейшем может способствовать прогрессированию фиброза печени. Для наглядности нами продемонстрирован клинический пример из реальной врачебной практики.

Клинический случай. Пациентка В. 1981 года рождения была направлена на обследование, был назначен курс противовирусной терапии в 5-м ВКГ ВНИГ РФ г. Екатеринбурга. Из анамнеза: о своём заболевании больная узнала случайно при плановом обследовании в 2017 году, противовирусное лечение по месту службы не проходила. Гемотрансфузии, употребление наркотических препаратов, наличие татуировок отрицает. Оперативное лечение: апендэктомия (2007 г.), лапароскопическая холецистэктомия (2016 г.). Лечение зубов – периодически по месту жительства, роды одни, аборт три. Правила личной гигиены соблюдает. Разведена, половые партнёры, со слов больной, здоровы.

Во время первой госпитализации в 2018 году предъявляла жалобы на тяжесть в эпигастрии после приема пищи, слабость и сонливость.

Объективно: телосложение правильное, гиперстеническое. Рост – 158 см, вес – 74 кг, ИМТ – 29,7 кг/м². Кожные покровы физиологичной окраски, сухие. Периферические лимфатические узлы в пределах нормы. Дыхание везикулярное, ЧД – 16 раз в минуту. Тоны сердца частые, ритмичные, АД 120/70 мм рт. ст., ЧСС – 82 удара в минуту. Живот правильной формы, увеличен в объеме, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень расположена по краю реберной дуги, безболезненна при пальпации, уплотнена. При перкуссии границы по Курлову не расширены (10×9×8 см). Селезенка не пальпируется. Стул – один раз в сутки, оформленный. Диурез в пределах нормы.

В результате обследования: общий анализ крови от 26.06.2018 г.: СОЭ – 8 мм/ч, гемоглобин – 132 г/л, лейкоциты – $7,4 \times 10^9$ /л, эритроциты – $4,56 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 362×10^9 /л. Биохимический анализ крови от 26.06.2018 г. – отмечено повышение активности трансаминаз до 2-2,5 нормы и ферментов холестаза: билирубин общий – 14,7 мкмоль/л, АЛТ – 103,9 Ед/л, АСТ – 82,7 Ед/л, щелочная фосфатаза – 210 Ед/л, глюкоза – 4,79 ммоль/л, ГГТП – 247,7 Ед/л, холестерин – 2,92 ммоль/л,

ЛПВП – 1,58 ммоль/л, ЛПНП – 1,09 ммоль/л, триглицериды – 1,92 ммоль/л, альфа-амилаза – 48,6 Ед/л, индекс атерогенности – 0,85, сывороточное железо – 18,6 мкмоль/л, общий белок – 69,3 г/л, альбумин – 43,9 г/л, мочевины – 5,01 ммоль/л, креатинин – 136 мкмоль/л, ПТИ – 98%, фибриноген – 2,0 г/л. ИФА на маркеры вирусных гепатитов от 26.06.2018 г.: антитела HCV суммарные обнаружены, HBsAg – реакция отрицательная. Анализ крови на витамин D от 27.06.2018 г. – 15 нг/мл (N30-40), кровь на AFP – 2,5 Е/мл.

ПЦР к HCV от 26.06.2018 г.: РНК (HCV) количественно – 250000 МЕ/мл, генотип 1 в. ИФА на ВИЧ, RW – реакция отрицательная

Кровь на гормоны от 27.06.2018 г.: прогестерон – 1,1 нг/мл, ФСГ – 12,6 Ед/мл, эстрадиол – 96 Ед/мл, пролактин – 223 Ед/мл, тестостерон – 0,2 нг/мл, ТТГ – 4,5 мкМЕ/мл.

Исследование генетического полиморфизма от 27.06.2018 г.: IL28B – rs12979860-CC, rs8099917-TG.

Эндоскопическое исследование (ФГДС) от 27.06.2018 г. – единичные эрозии антрального отдела желудка, выраженный дуоденогастральный рефлюкс. Дистальный эрозивный рефлюкс эзофагит.

Эластография печени от 26.06.2018 г.: эластичность печени на уровне 7,7 кПа, что может соответствовать F2 по Metavir.

УЗИ брюшной полости от 29.06.2018 г.: диффузные изменения в печени и поджелудочной железе. Размер селезенки – 22 см².

УЗИ органов малого таза от 03.07.2018 г.: объемных образований и скопления жидкости в полости малого таза не выявлено. Вены малого таза и поверхностные вены матки не расширены.

Биопсия печени от 08.07.2018 г.: препарат №41/18 – дольковое строение печени относительно сохранено, представлено до 12 портальных трактов, портальные тракты очагово сближены, умеренно расширены за счет неравномерной лимфоцитарной воспалительной инфильтрации: большая часть портальных трактов с рыхлой инфильтрацией, ограниченной портальной стромой, в 4 портальных траках инфильтрация более плотная с формированием лимфоидных скоплений по типу фолликулов, имеются глубокие перипортальные некрозы гепатоцитов. Умеренный портальный и перипортальный фиброзы, перипортальные неполные септы с рыхлой лимфоидной инфильтрацией. Встречаются интралобулярные некрозы гепатоцитов. В гепатоцитах – выраженная (до 2/3 всех гепатоцитов) жировая дистрофия (средне- и крупнокапельная), белковая дистрофия (рис. 1).

Заключение. Хронический гепатит со слабовыраженной активностью, ИГА 5 баллов. Фиброз умеренный, ГИС – 2 балла. Жировая дистрофия II степени.

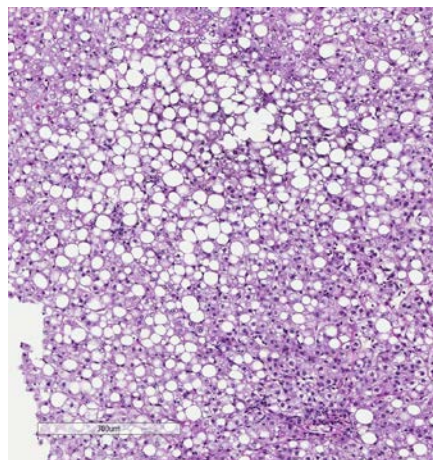


Рис. 1. Гепатобиоптат № 37/19. Окраска гематоксилином и эозином, увел. × 300

По данным анамнеза, объективного осмотра, результатам лабораторного и инструментального методов исследования, выставлен окончательный диагноз: хронический гепатит С (РНК HCV $\pm 2,5 \times 10^5$ МЕ/мл⁵), 1b генотип, фиброз умеренный F2 по Metavir, ИГА – 5 баллов слабовыраженной активности. Фоновое заболевание: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз II степени, хронический антральный гастрит вне обострения, эрозивный рефлюкс эзофагит.

Учитывая мотивацию пациентки на противовирусное лечение, а также 1b генотип HCV-инфекции с умеренным фиброзом F2 по METAVIR, назначена терапия препаратами прямого противовирусного действия: дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир (3D-терапия). Курс лечения составил 12 недель. Через 4 недели лечения достигнуты быстрый вирусологический ответ, нормализация биохимических показателей крови – через 12 недель. Больной были даны рекомендации по соблюдению диеты (стол № 5 по Певзнеру), ограничению инсоляций и ежедневным занятиям физкультурой (скандинавская ходьба или плавание) с суточной нагрузкой 400 ккал.

Больной В. в течение трех лет минимум требуется динамическое наблюдение врача-инфекциониста.

Повторная госпитализация состоялась через 10 месяцев.

При повторном поступлении пациентка предъявляла жалобы на неустойчивый характер стула (склонность к запорам), отеки голеностопных суставов к концу рабочего дня.

При объективном осмотре: телосложение правильное, гиперстеническое. Рост – 158

см, вес – 78 кг, ИМТ – 31,3 кг/м². Кожные покровы сухие, чистые. Дыхание везикулярное, ЧД – 17 раз в минуту. Тоны сердца частые, ритмичные АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС – 88 ударов в минуту. Живот правильной формы, увеличен в объеме, при пальпации мягкий безболезненный. Печень расположена по краю реберной дуги, безболезненна при пальпации, уплотнена. Границы печени по Курлову при перкуссии – 10×9×8 см. Селезенка не пальпируется. Стул – один раз в сутки оформленный. Диурез в пределах нормы. Следует отметить, что больная поправилась на 4 кг, рекомендации по поводу соблюдения диеты и занятий физической культурой не выполняла.

Проведено обследование: общий анализ крови от 21.05.2019 г.: СОЭ – 31 мм/ч, гемоглобин – 116 г/л, лейкоциты – $7,3 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 452×10^9 /л, Э – $4,39 \times 10^{12}$ /л. Биохимический анализ крови от 21.05.2019 г.: билирубин общий – 7,3 мкмоль/л, АЛТ – 23,1 Ед/л, АСТ – 18,8 Ед/л, щелочная фосфатаза – 167 Ед/л, глюкоза – 5,66 ммоль/л, ГГТП – 94,6 Ед/л, общий белок – 76,6 г/л, холестерин – 3,43 ммоль/л, триглицериды – 0,84 ммоль/л, ЛПНП – 3,53 ммоль/л, ЛПВП – 1,03 ммоль/л, альбумин – 49,1 г/л, альфа-амилаза – 65,4 Ед/л, сывороточное железо – 7,4 мкмоль/л, цинк плазмы – 13,2 мкмоль/л. Лабораторные показатели в пределах нормы, за исключением повышенного уровня ГГТП.

ПЦР на HCV качественный (аналитическая чувствительность 15 МЕ/мл) от 31.05.2019 г.: РНК HCV не обнаружено.

Анализ крови на витамин Д – 28 нг/мл, гликированный гемоглобин – 5,3%, инсулин – 12,5 пмоль/л, С-пептид – 1,9 пмоль/л, АФР – 1,9 Ед/мл.

Анализ крови на ТТГ – 4,7 мкМЕ/мл, АТ-ПО – 493,5 Ед/мл.

Эластография печени от 21.05.2019 г.: эластичность печени на уровне 3,7 кПа, что соответствует F0-1 по Metavir.

УЗИ брюшной полости и почек от 03.06.2019 г.: объем селезенки 25 см³. Обнаружены диффузные изменения в поджелудочной железе (состояние после холецистэктомии).

УЗДГ вен нижних конечностей от 04.06.2019 г.: вены проходимы, сжимаемы, без внутрисосудистых образований и клапанной несостоятельности.

Рентгенография стоп с нагрузкой в двух проекциях от 28.05.2019 г.: продольное плоскостопие 1-й степени обеих стоп без признаков артроза суставов среднего отдела стоп; пяточная шпора правой стопы.

Гистологическое исследование биоптата ткани печени № 37/19 от 11.06.2019 г.: дольковое строение печени сохранено, представлено 15 портальных трактов, портальные тракты очагово сближены, склерозированы, часть их без воспалительной инфильтрации или с минимальной рыхлой инфильтрацией лимфоцитами, также имеются портальные тракты с более плотной лимфоцитарной инфильтрацией, имеются перипортальные некрозы гепатоцитов (4 портальных тракта из 15). Цепочки лимфоцитов в синусоидах. В гепатоцитах сохраняется жировая крупнокапельная дистрофия (до 60%). Портальный и перипортальный склероз в виде тонких коротких септ, очаговый перипортальный склероз (рис. 2).

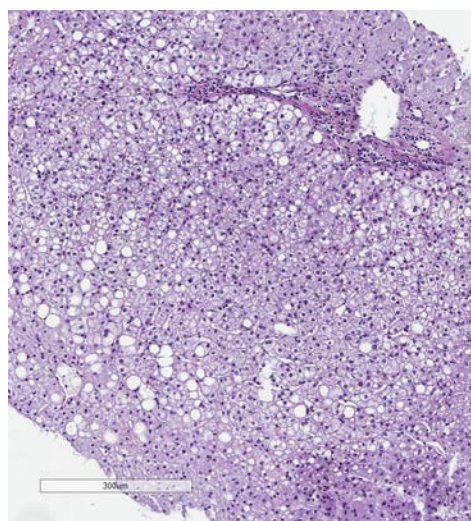


Рис. 2. Гепатобиоптат № 37/19. Окраска гематоксилином и эозином, увел. × 300

Заключение. Хронический гепатит минимальной активности ИГА – 3 балла, фиброз слабовыраженный (в некоторых портальных трактах сохраняются перипортальные некрозы гепатоцитов). Портальный, умеренный перипортальный фиброз, очаговый перипортальный фиброз по Metavir F1. Жировая дистрофия гепатоцитов II степени.

У больной выраженная положительная динамика по фиброзу и ИГА. Жировая дистрофия без изменения.

Обобщая результаты обследования, выставлен окончательный диагноз: хронический гепатит С (РНК HCV-), 1b генотип, фиброз слабый F1 по Metavir, ИГА – 3 балла минимальной степени активности, устойчивый вирусологический ответ после 3Д-терапии 12 недель в 2018 г.

Фоновые заболевания: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз II степени, хронический гастрит, ремиссия, метаболический синдром, ожирение 1 степени, инсулинорезистентность НОМА-IR – 3,14.

Сопутствующие заболевания: продольное плоскостопие первой степени обеих стоп без артроза в суставах среднего отдела стоп. Аутоиммунный тиреоидит, первичный гипотиреоз. Миопия 4,75 Д правого глаза, 4,5 Д – левого глаза. Фиброзно-кистозная мастопатия.

В данном клиническом примере наглядно продемонстрировано нарушение липидного и углеводного обмена у больной ХГС даже при достижении вирусологического и морфологического ответа на терапию. Следует отметить, что ХГС протекает с большим количеством сопутствующей патологии. Необходим персонифицированный подход к выбору противовирусного лечения. Больная

выписана под диспансерное наблюдение врача-инфекциониста с повторной госпитализацией в 2020 году.

Заключение

Метаболические нарушения у больных ХГС значительно отягощают течение заболевания, требуют более тщательного и углубленного медицинского обследования перед назначением терапии. Пациентам с неблагоприятным коморбидным фоном необходим персонифицированный подход к выбору диеты. При возникновении осложнений следует проводить расширенный лабораторный мониторинг с целью формирования комплексного междисциплинарного подхода.

Сведения об авторах статьи:

Патлузов Евгений Павлович – полковник медицинской службы, начальник инфекционного отделения ФГКУЗ «5 ВКГ ВНИГ России», к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес: 620036, г. Екатеринбург, ул. Соболева, 10. E-mail: patl73@mail.ru.

Валамина Ирина Евгеньевна – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины, заведующая гистологической лабораторией ЦНИЛ ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес: 620109, г. Екатеринбург, ул. Ключевская 5. E-mail: ivalamina@mail.ru.

Кузнецов Павел Леонидович – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. E-mail: kupal@mail.ru.

Чернов Вячеслав Сергеевич – подполковник медицинской службы, старший врач-инфекционист инфекционного отделения ФКУЗ «5 ВКГ ВНИГ России». Адрес: 620036, г. Екатеринбург, ул. Соболева, 10. E-mail: medic.tgma@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврикова, А.В. Современные тенденции наркомании в России / А.В. Гавриков // Научный альманах. – 2016. – Т. 19, № 5-3. – С. 518-521.
2. Жданов, К.В. Элиминация HCV-инфекции: история с продолжением / К.В. Жданов, К.В. Козлов, В.С. Сукачев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 6-13. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-6-13.
3. Мукомолов, С.Л. Современная эпидемиология гепатита С в России / С.Л. Мукомолов, И.А. Левакова, Л.Г. Сулягина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2012. – №6. – С. 21-25.
4. Пименов, Н.Н. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости, распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции / Н.Н. Пименов, С.В. Комарова, И.В. Кондрашова, Н.Н. Цапкова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 37-45. DOI: 10.20953/1729/9225-2018-3-37-45.
5. Шахгильдян, И.В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, Г.Г. Онищенко. – М.: ГОУ ВУННМЦ МЗ РФ, 2003. – 383 с.
6. Жданов, К.В. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов [и др.]. – СПб.: Фолиант, 2011 – 304 с.
7. Backus, L.I. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C / L.I. Backus, R. Barten-schlager, M. Frese, J. Halloran, L.A. Mole // Clin Gastroenterol Hepatol. 2011. – V. 9, № 6. – P. 509 - 516.
8. Blah, S Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modeling study/ S Blah [et al.]// Lancet Gastroenterol Hepatol. -2017- Mar; 2(3).- P:161-176. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9.
9. Brunt, E.M. Pathology of fatty liver disease / E.M. Brunt // Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. – 2007. – Vol. 20, Suppl 1 – P. 40 – 48.
10. Brunt, E.M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings / E.M. Brunt [et al.]// Hepatology (Baltimore, Md.). – 2011. – Vol. 53, № 3 – P. 810-820.
11. Davis, G.L. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C/ G.L. Davis [et al.]// Hepatology. – 2003. – №38. – P.645-652.
12. Giannini, C. Hepatitis C virus biology / C. Giannini, C. Bréchet // Cell Death and Differentiation. – 2003. – Vol. 10, Suppl 1 – P. 27–38.
13. Gower E. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection / E. Gower [et al.] // Journal of hepatology. – 2014. – Vol.61, №1. – P. 45-47.
14. Moriishi, K. Exploitation of lipid components by viral and host proteins for hepatitis C virus infection / K. Moriishi, Y. Matsuura // Frontiers in Microbiology. – 2012. – Vol. 3 – P. 54.
15. Mukomolov S. Hepatitis C in the Russian Federation: challenges and future directions / S. Mukomolov [et al.] // Hepatitis medicine: evidence and research. – 2016. – Vol.8 – P.51-60.
16. Vercauteren, K. Impact of lipids and lipoproteins on hepatitis C virus infection and virus neutralization / K. Vercauteren, A.A. Mesalam, G. Leroux-Roels, P. Meuleman // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 20, № 43 – P. 15975–15991.

REFERENCES

1. Gavrikova, A.V. Sovremennyye tendentsii narkomanii v Rossii/ A.V. Gavrikov// Nauchnyj al'manah. -2016. - №5-3.- T19.- С. 518-21.(In Russ).
2. ZHdanov, K.V. Eliminaciya HCV-infekcii: istoriya s prodolzheniem / K.V. ZHdanov, K.V. Kozlov, V.S. Sukachev [i dr.] // ZHurnal infekologii. – 2018. – T.10№4: S.6-13. (In Russ). DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-6-13.
3. Mukomolov, S.L. Sovremennaya epidemiologiya gepatita S v Rossii / S.L. Mukomolov, I.A. Levakova, L.G. Sulyagina i [dr.] // Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. – 2012. – №6. – S.21-25. (In Russ).
4. Pimenov, N.N. Gepatit S i ego iskhody v Rossii: analiz zabolevaemosti, rasprostranennosti i smertnosti do nachala programmy eliminacii infekcii/N.N. Pimenov, S.V. Komarova, I.V. Kondrashova, N.N. Capkova, E.V. Volchkova, V.P. CHulanov// Infekcionnye bolezni – 2018. - T.16. - №3. - S.37–45. (In Russ). DOI: 10.20953/1729/9225-2018-3-37-45.
5. SHahgil'dyan, I.V. Parenteral'nye virusnye gepatity (epidemiologiya, diagnostika, profilaktika) / I.V. SHahgil'dyan, M.I. Mihajlov, G.G. Onishchenko. M.: GOU VUNNMC MZ RF, 2003. – 383 s. (In Russ).
6. ZHdanov, K.V. Virusnye gepatity /K.V. ZHdanov[i dr.]. SPb.: Foliant, 2011 –304 s. (In Russ).

7. Backus, L.I. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C / L.I. Backus, R. Barten-schlager, M. Frese, J. Halloran, L.A. Mole // Clin Gastroenterol Hepatol. 2011. – V. 9, № 6. – P. 509 - 516.
8. Blah, S Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modeling study/ S Blah [et al.]. Lancet Gastroenterol Hepatol. -2017- Mar; 2(3).- P:161-176. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9.
9. Brunt, E.M. Pathology of fatty liver disease / E.M. Brunt // Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. – 2007. – Vol. 20, Suppl 1 – P. 40 – 48.
10. Brunt, E.M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings / E.M. Brunt [et al.]. Hepatology (Baltimore, Md.). – 2011. – Vol. 53, № 3 – P. 810–820.
11. Davis, G.L. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C/ G.L. Davis [et al.]. Hepatology. – 2003. – №38. – P.645-652.
12. Giannini, C. Hepatitis C virus biology / C. Giannini, C. Bréchet // Cell Death and Differentiation. – 2003. – Vol. 10, Suppl 1 – P. 27–38.
13. Gower E. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection / E. Gower [et al.] // Journal of hepatology. – 2014. – Vol.61, №1. – P. 45-47.
14. Moriishi, K. Exploitation of lipid components by viral and host proteins for hepatitis C virus infection / K. Moriishi, Y. Matsuura // Frontiers in Microbiology. – 2012. – Vol. 3 – P. 54.
15. Mukomolov S. Hepatitis C in the Russian Federation: challenges and future directions / S. Mukomolov [et al.] // Hepatitis medicine: evidence and research. – 2016. – Vol.8 – P.51-60.
16. Vercauteren, K. Impact of lipids and lipoproteins on hepatitis C virus infection and virus neutralization / K. Vercauteren, A.A. Mesalam, G. Leroux-Roels, P. Meuleman // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 20, № 43 – P. 15975–15991.

УДК 616.248

© Коллектив авторов, 2019

Р.М. Файзуллина¹, В.В. Викторов¹, З.А. Шангареева¹,
Р.Р. Гафурова¹, К.В. Данилко¹, А.М. Мухаметзянов²
**ПОИСК АССОЦИИ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ У ДЕТЕЙ,
БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ПОЛИМОРФИЗМОМ
RS 28364072 (T2206C) ГЕНА FCER2**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Городская детская клиническая больница №17», г. Уфа

Целью данного исследования было изучение распространения аллелей и генотипов полиморфного локуса rs 28364072 (T2206C) гена Fc-фрагмента рецептора II IgE (FCER2) у детей, больных бронхиальной астмой. В работе представлены предварительные данные исследования.

Материал и методы. В исследование были включены 92 пациента с бронхиальной астмой из Башкортостана, Россия. Контрольную группу составили 99 здоровых студентов ФГБОУ ВО БГМУ (Уфа, Россия), не имевших на момент исследования никаких хронических заболеваний органов дыхания. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. В ходе исследования достоверных различий в распределении частот аллелей и генотипов у больных с бронхиальной астмой и у лиц контрольной группы не установлено ($p > 0,05$). Частота аллеля 2206*С гена FCER2 составила 26,08% у пациентов с бронхиальной астмой и 34,84% у лиц контрольной группы. Ассоциации клинико-анамнестических данных детей, больных бронхиальной астмой с аллелями и генотипами полиморфизма rs28364072 (T2206C) гена FCER2 не обнаружено.

Заключение. Необходимо расширить выборку для повышения ее репрезентативности, а также продолжить выявление и включение в исследование пациентов с различными вариантами течения заболевания и ответа на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, полиморфный локус, ген Fc-фрагмента рецептора II IgE (FCER2).

R.M. Fayzullina, V.V. Viktorov, Z.A. Shangareeva,
R.R. Gafurova, K.V. Danilko, A.M. Mukhametzyanov
**SEARCH FOR ASSOCIATION OF CLINICAL AND ANAMNESTIC DATA
IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA WITH RS 28364072 (T2206C)
POLYMORPHISM OF FCER2 GENE**

The aim of this study was to study the distribution of alleles and genotypes of rs 28364072 (T2206C) polymorphic locus of gene Fc fragment of IgE receptor II (FCER2) in children with asthma.

Material and methods. The study included 92 patients with bronchial asthma from Bashkortostan, Russia. The control group consisted of 99 healthy students of Bashkir State Medical University (Ufa, Russia), who had no chronic respiratory diseases at the time of the study. Genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction.

Results. During the study, no significant differences in the distribution of allele and genotype frequencies in patients with bronchial asthma and in the control group were established ($p > 0.05$). The frequency of 2206*C allele of FCER2 gene was 26.08% in patients with bronchial asthma and 34.84% in the control group. No association of clinical and anamnestic data of children with bronchial asthma with alleles and genotypes of rs28364072 (T2206C) polymorphism of FCER2 gene was found.

Conclusion. It is necessary to expand the sampling to increase its representativeness, as well as to continue the identification and inclusion of patients with different variants of the disease course and response to IGCs therapy.

Key words: bronchial asthma, children, polymorphic locus, the gene for Fc fragment of IgE receptor II (FCER2).

Бронхиальная астма (БА) является ее развитии существенную роль играют как сложным многофакторным заболеванием. В внешние, так и внутренние факторы [1-4]. В

последние годы активно проводятся международные исследования в области генетических аспектов БА. Поскольку существует значительная вариабельность индивидуальных реакций на различные лекарственные препараты, огромный интерес у клиницистов вызывают фармакогенетические исследования эффективности терапии БА. Внедрение в широкую практику базисной терапии БА ингаляционных глюкокортикостероидов привело к существенному снижению тяжелых форм заболевания и улучшению качества жизни пациентов [1-6]. Однако до 5-15% детей с БА не реагируют на ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), что требует применения высоких доз препаратов, а это приводит к развитию значительных побочных эффектов [7,8]. Хотя пациенты, не реагирующие на иГКС встречаются редко, их лечение связано с клиническими проблемами, поскольку альтернативные варианты их лечения ограничены, а стоимость лечения этой небольшой группы пациентов составляет более 50% от общего числа случаев бронхиальной астмы [7].

В многочисленных фармакогенетических исследованиях было идентифицировано несколько однонуклеотидных полиморфизмов ряда генов-кандидатов, обуславливающих терапевтическую эффективность иГКС у детей с бронхиальной астмой. Описаны полиморфные варианты гена Fc-фрагмента рецептора II IgE (FCER2), который косвенно вносит вклад в вариабельность ответа на иГКС путем изменения воспалительных механизмов при данном заболевании. [9, 10]. В своем исследовании K. G. Tantisira et al. [10] установили влияние трех однонуклеотидных полиморфизмов гена FCER2 на повышение уровня сывороточного IgE и ухудшение контроля над течением БА у американцев европейского происхождения. Авторами была продемонстрирована ассоциация полиморфизма rs 28364072 (T2206C) с тяжелыми обострениями астмы у детей на фоне проводимой базисной терапии иГКС [9,10].

Таким образом, полученные результаты указывают на потенциальные возможности использования полиморфизмов гена FCER2 в прогнозировании характера течения БА и эффективности проводимой базисной терапии иГКС у детей.

Целью данного исследования было изучение распространения аллелей и генотипов полиморфного локуса rs 28364072 (T2206C) гена Fc-фрагмента рецептора II IgE (FCER2) у детей с бронхиальной астмой.

Материал и методы

Было проведено исследование типа «случай-контроль». Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (Уфа, Россия) (ректор чл.-корр. РАН, профессор В.Н. Павлов). Родители всех пациентов подписали добровольное информированное согласие. Группа БА включала 92 ребенка с бронхиальной астмой из Башкортостана, Россия, которые прошли обследование и лечение в 2018-2019 гг. в педиатрическом отделении № 3 (заведующий отделением – Т.В. Швец) ГБУЗ РБ ГДКБ №17, г. Уфа (Уфа, Россия), главный врач – д.м.н. А.М. Мухаметзянов. Диагноз верифицировали в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям с бронхиальной астмой (2017), критериями Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2017) и международными клиническими рекомендациями PRACTALL&ICONS (2016) [1-3] на основании анамнестических, клинических, функциональных и лабораторных данных у пациентов, включенных в исследование. Критериями включения в группу БА были: 1) наличие верифицированного диагноза БА; 2) возраст пациента менее 18 лет; 3) отсутствие других заболеваний, сопровождающихся обструктивным синдромом; 4) отсутствие гельминтозов, наследственных заболеваний, хронических сопутствующих заболеваний в период обострения; 5) подписание добровольного информированного согласия родителей пациента. Критериями исключения были: 1) возраст пациента 18 лет и старше; 2) установленный диагноз других заболеваний, сопровождающихся обструктивным синдромом; 3) отказ от участия в исследовании со стороны пациента или его родителей.

Контрольную группу составили 99 здоровых студентов ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (Уфа, Россия), не имевших на момент исследования никаких хронических заболеваний органов дыхания. Средний возраст лиц контрольной группы составил 18 [17,20] лет. Геномную ДНК выделяли с помощью набора реагентов Extract DNA Blood (Евроген, Россия) из образцов цельной крови с твердофазной очисткой на микроцентрифужных колонках согласно рекомендациям производителя. Генотипирование полиморфизма rs28364072 (T2206C) гена FCER2 у детей с бронхиальной астмой проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием амплификатора

StepOnePlus™ (Applied Biosystems, США), коммерческого набора праймеров и аллельспецифических зондов (ДНК-Синтез, Россия) и набора реагентов для ПЦР qPCRmix-HSHighROX (Евроген, Россия) в соответствии с протоколами производителей. Статистический анализ осуществлялся с помощью статистического пакета Statistica 10,0 (StatSoft, США). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Проверка нормальности распределения признаков в группах сравнения с помощью критериев Колмогорова–Смирнова, Лиллиефорса, Шапиро–Уилка выявила распределение, отличное от нормального. По этой причине сравнение центральных параметров групп осуществлялось с помощью непараметрических методов Колмогорова–Смирнова, Манна–Уитни, а также критерия χ^2 с коррекцией Йейтса с составлением таблиц сопряженности и вычислением отношения шансов (OR). С учетом отсутствия нормальности распределения количественные переменные приведены в виде медианы – значения, соответствующего середине ряда величин, упорядоченных от минимальной до максимальной; в качестве меры рассеяния приводили интерквартильный размах (значения 25% и 75% квартилей): Me [Q1; Q3]. Анализ взаимосвязи признаков выявляли с применением методов оценки ранговой корреляции Спирмена, гамма-корреляции и корреляции тау Кендалла.

Результаты и обсуждение

Медиана возраста, 25% и 75% квартили обследованных детей с БА составили 11 (6,5–13) лет. Возраст постановки диагноза БА у детей составил 8 (5–10) лет.

В гендерной структуре пациентов характерным было преобладание мальчиков среди пациентов с БА до 57,61 % ($n=53$). Доля девочек составила 42,39 % ($n=39$). Все пациенты были госпитализированы в педиатрическое отделение на фоне обострения заболевания средней степени тяжести у 86,96% ($n=80$) детей и тяжелой степени у 13,04% ($n=12$) детей. Согласно анамнезу интермиттирующее течение БА отмечалось у 28,26% ($n=26$) пациентов, персистирующее среднетяжелое течение – у 71,74% детей ($n=66$). В качестве базисной противовоспалительной терапии дети принимали антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) в 4,35% случаев ($n=4$), иГКС – в 21,74% ($n=20$), комбинированные препараты иГКС/ДДБА – 58,69% ($n=54$), иГКС ± АЛТР – 6,52% (6) случаев соответственно. Базисная противовоспалительная терапия не проводилась в 35,86% случаев ($n=33$). Кроме того, отсутствие контроля над заболеванием, вероят-

но, было обусловлено низкой приверженностью к назначаемой базисной терапии у 73,91% пациентов ($n=68$). Коморбидный фон пациентов с БА в 75,00% случаев ($n=69$) был отягощен проявлениями аллергического ринита различной степени тяжести. Атопический дерматит был выявлен у 29,35% детей ($n=27$) и эпизоды крапивницы отмечали 2,17% детей ($n=2$). Анализ спектра сенсибилизации установил преобладание сенсибилизации к бытовым, пыльцевым и эпидермальным аллергенам. Средние значения уровня аллергенспецифических антител JgE были выявлены у 5,37% ($n=5$) детей – 0,53 кЕд/л (1-й класс – низкий), у 6,45% ($n=5$) – 1,83 кЕд/л (2-й класс – средний), у 15,05% ($n=14$) – 10,25 кЕд/л (3-й класс – высокий), у 15,05% ($n=14$) – 33,31 кЕд/л (4-й класс – очень высокий), у 17,20% ($n=17$) – 69,82 кЕд/л (5-й класс – насыщенно высокий), у 3,23% ($n=3$) детей – 105,33 кЕд/л (6-й класс – крайне высокий).

Аллергенспецифические антитела JgE отсутствовали у 19,35% ($n=18$) детей – 0,10 кЕд/л (0 класс). Профиль триггерных факторов отражал высокую значимость в инициации обструктивного синдрома вирусной инфекции, физической нагрузки и пассивного курения. Из выявленных корреляционных взаимосвязей с применением методов оценки ранговой корреляции Спирмена следует отметить наличие достоверной прямой связи возраста постановки диагноза БА ($r_s = 0,766575$) с возрастом пациентов. Статистически значимая прямая связь выявлена между насыщенно высоким уровнем аллергенспецифических антител JgE (5-й класс) и сухим навязчивым кашлем при неконтролируемом течении БА ($r_s = 0,607892$). Сходные корреляционные взаимосвязи были выявлены при использовании методов гамма-корреляции и тау-корреляции Кендалла.

В ходе исследования мы провели анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма rs 28364072 (T2206C) гена Fc-фрагмента рецептора II IgE (FCER2) у детей, больных БА и лиц контрольной группы. Данные представлены в таблице.

В результате сравнительного анализа выявлено отсутствие различий в распределении частот аллелей и генотипов у детей, больных БА и лиц контрольной группы. Частота аллеля 2206*С гена FCER2 составила 26,08% у пациентов с БА и 34,84% у лиц контрольной группы ($p > 0,05$, см. таблицу). В работе Батожаргаловой Б.Ц. с соавт. также не было выявлено достоверных различий в распределении частоты аллеля 2206*С у бурятских подростков с БА (17,6%) и в контроле (20,5%) ($p > 0,05$) [11].

В ходе исследования мы провели анализ клинико-anamnestических данных в зависимости от распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs28364072 (T2206C) гена FCER2 у детей, больных БА. Согласно критериям Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни ассоциации клинико-anamnestических данных у детей с БА с аллелями и генотипами полиморфизма rs28364072 (T2206C) гена FCER2 не обнаружено.

Таблица
Частота распределения аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов-кандидатов у детей, больных БА и лиц контрольной группы

SNP, аллели, генотипы	Обследованные лица		χ^2	p
	БА (n = 92)	Контроль (n = 99)		
rs 28364072 (T2206C) гена FCER2				
Аллели				
*Т	0,7391	0,6515	3,0461	0,0810
*С	0,2608	0,3484		
Генотипы				
*Т/*Т	0,5543	0,4141	3,2145	0,0730
*Т/*С	0,3696	0,4748	1,7513	0,1864
*С/*С	0,0761	0,1111	0,3368	0,5620

В ряде работ авторами показана взаимосвязь риска обострений БА у детей, получающих терапию иГКС (n = 311) с полиморфизмом гена FCER2 [10]. Авторами был отмечен высокий риск развития тяжелых обострений OR=3,62 (95% ДИ 2,02–6,49) у лиц с генотипом СС, поскольку носительство аллеля 2206*С ассоциировано с повышенным содержанием IgE [10]. Сходные результаты были продемонстрированы в двух крупных исследо-

ваниях на 386 и 939 пациентах с БА [12, 13]. Авторами была выявлена ассоциация С-аллеля с высокой потребностью в медицинской помощи/госпитализации (OR=1,91; 95% ДИ 1,08–3,40) и отсутствием контроля над заболеванием (OR 2,64; 95% ДИ 1,00–6,98) в популяции пациентов, регулярно получающих базисную терапию иГКС [12,13].

В нашем исследовании дети с тяжелым течением БА составили небольшую долю, что не позволяет провести прямое сравнение его результатов с описанными выше данными литературы.

Заключение

Таким образом, в ходе исследования не было выявлено различий в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма rs 28364072 (T2206C) гена FCER2 у больных с БА и лиц контрольной группы. Не было выявлено ассоциации клинико-anamnestических данных у детей с БА с аллелями и генотипами полиморфизма rs28364072 (T2206C) гена FCER2. По нашему мнению, для дальнейшего исследования необходимо расширить выборку для повышения ее репрезентативности, а также продолжить выявление и включение пациентов в исследование с различными вариантами течения заболевания и ответа на терапию иГКС.

Работа выполнена в рамках государственного задания на осуществление научных исследований и разработок, выполняемых в ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Сведения об авторах статьи:

Файзуллина Резеда Мансафовна – д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: fayzullina@yandex.ru.

Викторов Виталий Васильевич – д.м.н. профессор, проректор по региональному развитию здравоохранения, заведующий кафедрой факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347) 255-21-80. E-mail: surgped@bashgmu.ru.

Шангареева Зилия Асгатовна – к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: shangareeva2001@mail.ru.

Гафурова Рита Ринатовна – ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rita.gafurova2017@yandex.ru.

Данилко Ксения Владимировна – старший научный сотрудник ЦНИЛ, руководитель лаборатории клеточных культур, к.б.н., доцент кафедры биологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: kse-danilko@yandex.ru.

Мухаметзянов Азат Мунирович – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, главный врач ГБУЗ РБ ГKB № 17 МЗ РБ. Адрес: 450065, г. Уфа, ул. Свободы, 29.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с бронхиальной астмой. – М., 2017. – С. 53.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд. – М., 2017. – С. 160.
3. Global Initiative for Asthma. GINA report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. – 2016. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf (дата обращения – 10.09.2019).
4. Гепле, Н.А. Значение современных руководств в улучшении мониторингирования и лечения бронхиальной астмы у детей (обзор) / Н.А. Гепле, Н.Г. Колосова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – № 3. – С.165-168.
5. Effects of genetic factors to inhaled corticosteroid response in children with asthma: a literature review/ Huong Duong-Thi-Ly [et al.] // Journal of International Medical Research – 2017. – P. 1-13.
6. Sprinkelman, A.B. Inhaled corticosteroids in childhood asthma: the story continues / A.B. Sprinkelman, W.M. Van Aalderen // Eur J Pediatr. – 2011. – Vol.170. – P. 709-718.
7. Adcock I.M. Corticosteroidinsensitive asthma: molecular mechanisms. / I.M. Adcock, S.J. Lane // J Endocrinol. – 2003. – Vol. 178. – P. 347-355.
8. Overview of the pharmacogenetics of asthma treatment/ S.T. Weiss [et al.] // J. Pharmacogenomics. – 2006. – № 6. – P. 311-326.

9. Застрожина, А.К. Фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности ингаляционных глюкокортикостероидов в лечении бронхиальной астмы / А.К. Застрожина, Д.А. Сычев // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – № 27 (5). – С. 64-68.
10. FCER2: a pharma cogenetic basis for severe exa cerbations in children with asthma / K.G. Tantisira [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007; Vol. 120, № 6. – P. 1285-1291.
11. Генетические особенности у больных бронхиальной астмой и у здоровых подростков бурятской популяции и анализ полиморфных вариантов генов FCER2, ADRB2, NOS2, NOS3, GSTM1, TNFA / Б.Ц. Батожагаралова [и др.] // Вестник НГУ. Серия: биология, клиническая медицина. – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 80-90.
12. Молекулярные и фармакогенетические механизмы тяжелой бронхиальной астмы. Актуальные вопросы патофизиологии / Е.С. Куликов [и др.] // Вестник РАМН. – 2013. – № 3. – С. 154-23.
13. FCER2 T2206C variant associated with chronic symptoms and exacerbations in steroid-treated asthmatic children / E.S. Koster [et al.] // J. Allergy. – 2011. – Vol. 66, № 12. – P. 1546-1552.

REFERENCES

1. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po okazaniyu medicinskoj pomoshchi detyam s bronhial'noj astmoj. – Moskva. – 2017. – S. 53. (In Russ.).
2. Nacional'naya programma «Bronhial'naya astma u detej. Strategiya lecheniya i profilaktika». 5-e izdanie. – Moskva. – 2017. – S. 160. (In Russ.).
3. Global Initiative for Asthma. GINA report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. – 2016. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf (дата обращения – 10.09.2019).
4. Geppe, N.A. Znachenie sovremennyh rukovodstv v uluchshenii monitorirovaniya i lecheniya bronhial'noj astmy u detej (obzor) / Geppe N.A., Kolosova N.G. // M.: Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii 2017. – № 3. – S. 165-168. (In Russ.).
5. Effects of genetic factors to inhaled corticosteroid response in children with asthma: a literature review/ Huong Duong-Thi-Ly [et al.] // Journal of International Medical Research – 2017. – P. 1-13.
6. Sprickelman, A.B. Inhaled corticosteroids in childhood asthma: the story continues / A.B. Sprickelman, W.M. Van Aalderen // Eur J Pediatr. – 2011. – Vol. 170. – P. 709-718.
7. Adcock I.M. Corticosteroidinsensitive asthma: molecular mechanisms. / I.M. Adcock, S.J. Lane // J Endocrinol. – 2003. – Vol. 178. – P. 347-355.
8. Overview of the pharmacogenetics of asthma treatment/ S.T. Weiss [et al.] // J. Pharmacogenomics. – 2006. – № 6. – P. 311-326.
9. Zastrozhina, A.K. Farmakogeneticheskie aspekty effektivnosti i bezopasnosti ingyacionnyh glyukokortikosteroidov v lechenii bronhial'noj astmy/ A.K. Zastrozhina, D.A. Sychev // Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. – 2018. – № 27 (5). – S. 64-68. (In Russ.).
10. FCER2: a pharma cogenetic basis for severe exa cerbations in children with asthma / K.G. Tantisira [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007; Vol. 120, № 6. – P. 1285-1291.
11. Geneticheskie osobennosti u bol'nyh s bronhial'noj astmoj i u zdorovyh podrostkov buryatskoj populyacii i analiz polimorfnyh variantov genov FCER2, ADRB2, NOS2, NOS3, GSTM1, TNFA / B.C. Batozhargalova [i dr.] // Vestnik NGU. Seriya: Biologiya, klinicheskaya medicina. – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 80-90. (In Russ.).
12. Molekulyarnye i farmakogeneticheskie mekhanizmy tyazhelej bronhial'noj astmy. Aktual'nye voprosy patofiziologii / E.S. Kulikov [i dr.] // Vestnik RAMN. – 2013. – № 3. – S. 154-23. (In Russ.).
13. FCER2 T2206C variant associated with chronic symptoms and exacerbations in steroid-treated asthmatic children / E.S. Koster [et al.] // J. Allergy. – 2011. – Vol. 66, № 12. – P. 1546-1552.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 57.086.835

© Коллектив авторов, 2019

Л.Ю. Орехова¹, Р.Р. Фархшатова², Л.П. Герасимова²,
М.Ф. Кабирова², К.В. Данилко², Р.Р. Хайбуллина², И.В. Машкина³
**IN VITRO-АНАЛИЗ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК
НА КОЛЛАГЕНОВОМ 3D-МАТРИКСЕ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ
МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПОЛОСТИ РТА**

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

³ООО «Дина Медсервис», г. Уфа

Цель работы: сравнительный анализ сочетанного применения препаратов активированной аутоплазмы, гиалуроновой кислоты и коллагенового 3D-матрикса in vitro.

Материал и методы. Для эксперимента использовали фибробласты из легких эмбриона человека. Оценивалась пролиферативная активность фибробластов в присутствии активированной плазмы, препарата гиалуроновой кислоты и коллагенового 3D-матрикса Fibromatrix для регенерации мягких тканей полости рта. Оценку цитотоксичности и пролиферативной активности проводили через 1, 3 и 7 суток посредством колориметрического МТТ-теста. Результаты регистрировались с помощью микроскопического исследования и фотографирования в проходящем свете.

Результаты. Было установлено, что стабильный активный рост фибробластов наблюдался при сочетанном использовании коллагенового 3D-матрикса и активированной плазмы. Препарат на основе гиалуроновой кислоты способствует пролиферации фибробластов человека, однако активность препарата снижается, ингибируя рост клеток к 7-м суткам.

Заключение. Представленные результаты демонстрируют перспективность применения комбинации аутогенной тромбоцитарной плазмы и коллагенового 3D-матрикса для регенерации мягких тканей полости рта в клинической практике.

Ключевые слова: регенерация, пролиферация фибробластов, рецессия десны, хирургическое лечение десневой рецессии, тромбоцитарная аутогенная плазма, коллагеновый матрикс, гиалуроновая кислота.

L.Yu. Orekhova, R.R. Farkhshatova, L.P. Gerasimova,
M.F. Kabirova, K.V. Danilko, R.R. Khaibullina, I.V. Mashkina
**IN VITRO ANALYSIS OF PROLIFERATIVE ACTIVITY OF CELLS
ON THE COLLAGEN 3D MATRIX FOR REGENERATION OF SOFT
TISSUES OF THE ORAL CAVITY**

Objective: a comparative analysis of the combined use of preparations of activated plasma, hyaluronic acid and collagen 3D matrix in vitro.

Materials and methods. For the experiment, fibroblasts from the lungs of a human embryo were used. The proliferative activity of fibroblasts was evaluated in the presence of activated plasma, the preparation of hyaluronic acid and the 3D collagen matrix Fibromatrix for the regeneration of soft tissues of the oral cavity. Evaluation of cytotoxicity and proliferative activity was estimated by colorimetric MTT test in 1, 3 and 7 days. The results were recorded using microscopic examination and photographing in transmitted light.

Results. It was found, that stable active growth of fibroblasts was observed with the combined use of collagen 3D matrix and activated plasma. A preparation based on hyaluronic acid promotes the proliferation of human fibroblasts, but its activity decreases, inhibiting cell growth by 7th day.

Conclusion. The presented results demonstrate the prospects of using a combination of autogenous platelet plasma and 3D collagen matrix for the regeneration of soft tissues of the oral cavity in clinical practice.

Key words: regeneration, fibroblast proliferation, gingival recession, surgical treatment of gingival recession, platelet autologous plasma, collagen matrix, hyaluronic acid.

На сегодняшний день проблема заболеваний пародонта является актуальной в структуре стоматологических патологий в связи с широкой распространенностью и недостаточной эффективностью проводимого лечения. Распространенность десневой рецессии достигает 99,7% у взрослого населения. Причем, с возрастом ее распространенность возрастает (Леус П.А., Казеко Л.А., 1993).

Для устранения десневой рецессии основным методом является хирургическое лечение. В настоящее время разработаны «классические» методики с использованием лос-

кутных техник, аутоотрансплантатов и др., которые широко применяются в клинической практике. Для увеличения зоны кератинизированной прикрепленной десны «золотым стандартом» признан свободный соединительно-тканый трансплантат (Давидян А.Л., 2007; Haeri A., Parsell D., 2000; Roccuzzo M. et al., 2002; Thoma D. et al., 2012). Подобные вмешательства имеют ряд недостатков, связанных с неудовлетворительным эстетическим результатом и необходимостью дополнительного операционного вмешательства с целью забора аутоотрансплантата.

В настоящее время активно разрабатываются различные хирургические техники. Перспективной областью является применение новых биоматериалов совместно со стандартизированными хирургическими протоколами. Альтернативой использования ауто-трансплантатов для восстановления объема мягких тканей являются аллогенные коллагеновые матрицы, которые обладают рядом преимуществ: доступны в неограниченном количестве, хорошо интегрируются в мягкие ткани и снижают риск возникновения осложнений, связанных с наличием дополнительного операционного поля при заборе ауто-трансплантатов (Хюскенс Х.П., 2014; Zuccelli G., Amore C., Sforza N.M., Montebugnoli L., 2003).

Ряд клинических и экспериментальных работ посвящены исследованию аутогенной тромбоцитарной плазмы как эффективного кератопластического средства при воспалительных заболеваниях пародонта (Бирагова А.А., Белеченков А.А., Епхивев А.А., 2018; Chai J., Jin R., Yuan G., Kanter V., Miron R.J., Zhang Y, 2019; Verma R., Negi G., Kandwal A., Chandra H., Gaur D., Harsh M., 2019; Mohan S.P., Jaishangar N., Devy S., Narayanan A., Cherian D., Madhavan S.S., 2019). Работы по применению плазмы при десневой рецессии малочисленны (Çetiner D., Gökalp Kalabay P., Özdemir B., Çankaya Z.T., 2018; Li R., Liu Y., Xu T., Zhao H., Hou J., Wu Y., Zhang D., 2019).

Для влияния на процессы регенерации мягких тканей многие авторы предлагают использовать препараты на основе гиалуроновой кислоты (Ушаков Р.В., Ушаков А.Р., Дьяконова М.С., 2017; Pilloni A., Nardo F., Rojas M.A., 2019; Ahmadian E., Eftekhari A., Dizaj S.M., 2019). В некоторых исследовательских работах гиалуроновая кислота применялась для лечения повреждений мягких тканей, предотвращения инфицирования операционных ран в комплексном лечении заболеваний пародонта, для восстановления утраченных межзубных сосочков (Hammad H.M., 2011; Becker et al., 2009).

Таким образом, на современном этапе развития мукогингивальной пластической хирургии актуальным является поиск новых методов и способов хирургического лечения десневой рецессии с использованием новейших биоматериалов и препаратов, позволяющих повысить эффективность проводимого лечения. Одним из актуальных подходов к терапии является сочетание препаратов на основе гиалуроновой кислоты, аутогенной тромбоцитарной плазмы и аллогенного коллагенового 3D-матрикса для регенерации мягких тканей полости рта.

Для выяснения перспектив использования различных методов и видов имплантируемых материалов в клинической практике важным этапом является исследование *in vitro* на клеточных модельных системах.

Проведен сравнительный анализ перспективы сочетанного применения препаратов на основе гиалуроновой кислоты, активированной плазмы и коллагенового 3D-матрикса для регенерации мягких тканей полости рта *in vitro*.

Задачи: 1. Оценка пролиферативной активности фибробластов человека в присутствии активированной плазмы или активированной плазмы на коллагеновом 3D-матриксе. 2. Оценка пролиферативной активности фибробластов в присутствии препарата на основе гиалуроновой кислоты или препарата на основе гиалуроновой кислоты на коллагеновом 3D-матриксе. 3. Сравнительная оценка пролиферативной активности фибробластов человека при культивировании в присутствии препарата на основе гиалуроновой кислоты, активированной плазмы и коллагенового 3D-матрикса.

Материал и методы

1.1. Культивирование клеток. Для эксперимента *in vitro* были использованы клетки фибробластоподобной линии из легких эмбриона человека (ФЛЭЧ-104, Биолот, Россия). Клетки культивировали в полной среде α -MEM (Gibco), содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Biowest, Франция), 2 mM L-глутамина и 40 ед/мл гентамицина, в условиях инкубатора при температуре 37°C, 100% влажности и содержании CO₂ 5% [1]. Культуральную среду заменяли на новую каждые 3-4 дня. По достижении 70-80% конфлюэнтности клетки пересевали. Для этого ФЛЭЧ-104 снимали с подложки с помощью раствора трипсина ЭДТА 0,25% (ПанЭко, Россия), подсчитывали на автоматическом счетчике TC20 (BioRad, США) и рассевали плотностью 4×10^4 на 1 см² объемом 25 см³ в культуральные флаконы. Для проведения дальнейших экспериментов использовали клетки 1-3-го пассажей.

1.2. Подготовка плазмы крови. Кровь здорового донора-добровольца была собрана в асептических условиях в стерильные пробирки с гепарином натрия и разделительным гелем («Группа Цзянсийских медицинских оборудований Хунда», Китай) объемом 5 мл, для получения плазмы центрифугировали при 3000 об./мин 5 минут (Eppendorf, Германия). Для активации плазмы использовали 10% раствор CaCl₂. На каждый 1 мл плазмы крови добавляли 70 мкл 10% раствора CaCl₂ [2]. Затем пробирка с плазмой помещалась в термостат

на 30 минут при 37°C для образования сгустка и центрифугировалась в течение 2 минут при 1500 об./мин (Eppendorf, Германия). Жидкая часть активированной плазмы была использована в дальнейших экспериментах.

1.3. Подготовка 3D-матрикса. Из коллагенового 3D-матрикса для регенерации мягких тканей Fibromatrix (Cardioplant, Россия) в асептических условиях были подготовлены пластины размером 9×9 мм.

1.4. Изучение цитотоксичности. Культуру клеток ФЛЭЧ-104 1-3-го пассажей снимали с подложки, ресуспендировали в среде α -MEM (Gibco), содержащей 2% эмбриональной телячьей сыворотки (Biowest, Франция), 2 мМ L-глутамина и 40 ед/мл гентамицина, подсчитывали на автоматическом счетчике TC20 (BioRad, США) с окраской трипановым синим (0,4%) и рассевали по 15×10^3 клеток в 200 мкл среды на каждую лунку 48-луночного планшета с адгезивной поверхностью (Eppendorf, Германия). Предварительно во все экспериментальные лунки были помещены пластины коллагенового матрикса, лунки смачивались 200 мкл культуральной средой без клеток.

Всего использовано 6 экспериментальных условий по 4 повтора для каждого:

1. Коллагеновый 3D-матрикс для регенерации мягких тканей полости рта (контроль 1).
2. Коллагеновый 3D-матрикс для регенерации мягких тканей полости рта и 10% активированной плазмы донора.
3. Коллагеновый 3D-матрикс для регенерации мягких тканей полости рта и 0,01% гиалуроновой кислоты («Имплантат для стоматологии вязкоэластичный стерильный», Revident, Россия).
4. Адгезивная поверхность планшета (контроль 2).
5. Адгезивная поверхность планшета и 10% активированной аутогенной плазмы донора.
6. Адгезивная поверхность планшета и 0,01% гиалуроновой кислоты.

В качестве контрольных лунок использовали лунки без клеток с пластинами коллагенового 3D-матрикса Fibromatrix (Cardioplant, Россия) для регенерации мягких тканей полости рта и без него, содержащими 10% активированной плазмы донора или 0,01% гиалуроновой кислоты и без них.

Оценку цитотоксичности и пролиферативной активности проводили через 1, 3 и 7 суток с помощью МТТ-теста.

1.5. Проведение МТТ-теста. Колориметрический тест МТТ основан на способности оксидоредуктаз-клетки превращать желтый тетразолиевый краситель – 3-(4,5-диметилтиазол-2-

ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид в нерастворимый пурпурный формазан. Через 1-7 суток среду удаляли и заменяли 400 мкл раствора МТТ 5 мг/мл на 4 часа. После чего вместо раствора МТТ добавляли 400 мкл диметилсульфоксида на 1 час для полного растворения образовавшихся кристаллов формазана. Затем по 200 мкл раствора переносили в лунки 96-луночного планшета (Eppendoux, Германия) [3].

Оптическую плотность (ОП) полученного раствора регистрировали в каждой лунке при длине волны 530 нм и длине волны фонового поглощения 620 нм, используя мультипланшетный анализатор Spark 10M (Tecan, Австрия).

Анализ результатов МТТ-теста для каждой лунки рассчитывали $ОП_{dif} = ОП_{530} - ОП_{620}$. Относительная метаболическая активность клеток = $ОП_{dif}$ в лунке с активированной плазмой или гиалуроновой кислотой – $ОП_{dif}$ соответствующей лунки без клеток / $ОП_{dif}$ лунки только с коллагеновым матриксом или адгезивной поверхностью планшета – $ОП_{dif}$ соответствующей лунки без клеток * 100%. Все эксперименты проводили в четырех повторах, рассчитывали среднее значение для каждой серии повторов и стандартное отклонение.

1.6. Микроскопическое исследование. Для регистрации полученных результатов клетки в отдельных подготовленных лунках для каждого из условий были фиксированы этанолом, окрашены красителем Гимза и сфотографированы в проходящем свете и/или с помощью метода фазового контраста на инвертированном микроскопе Axio Observer D1 и камеры AxioCam MRc5 (Carl Zeiss, Германия) [4].

Статистическая обработка полученных результатов исследований проводилась с помощью программы GraphPadPrism v.6.0 с помощью параметрического критерия Стьюдента, уровень доверия – 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

1. Оценка пролиферативной активности фибробластов человека в присутствии активированной плазмы или активированной плазмы на коллагеновом 3D-матриксе.

Оценку пролиферативной активности фибробластов оценивали на 1-е, 3-и и 7-е сутки культивирования клеток на экспериментальных материалах. Полученные результаты (рис. 1 и 2) показывают, что на первые сутки пролиферативная активность фибробластов достоверно ниже ($p < 0,0001$), относительно контроля, в отличие от 3-х и 7-х суток в обоих случаях, причем максимальных стабильных равных значений она достигала в присутствии коллагенового 3D-матрикса Fibromatrix на 3-и и 7-е сутки культивирования ($p = 0,3457$). В то время,

как в лунках без коллагена активность нормальных фибробластов не превышала 65% относительно контроля 2, причем результат на 3-и сутки был достоверно выше ($p=0,0172$), чем на 7-е сутки культивирования.

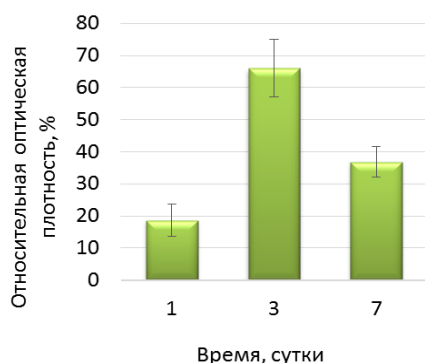


Рис. 1. Пролиферативная активность фибробластов человека в присутствии активированной плазмы

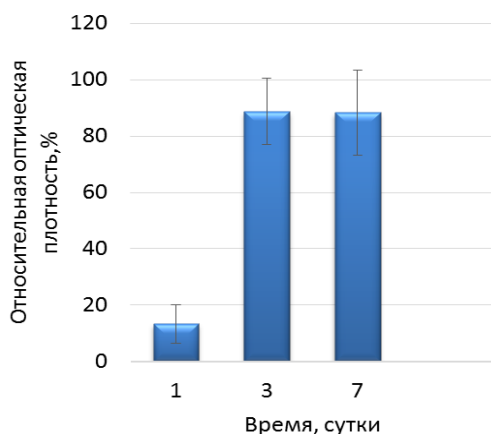


Рис. 2. Пролиферативная активность фибробластов человека в присутствии активированной плазмы на коллагеновом 3D-матриксе

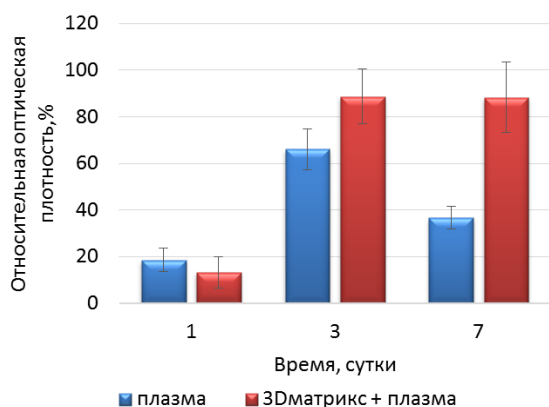


Рис. 3. Пролиферативная активность фибробластов человека в присутствии активированной плазмы и активированной плазмы на коллагеновом 3D-матриксе

Таким образом, представленные данные (рис. 3) показывают, что при культивировании линии фибробластов ФЛЭЧ-104 на коллагеновом 3D-матриксе Fibromatrix в присутствии активированной плазмы наблюдается более высокая пролиферативная активность клеток как на 3-и сутки (рис. 4,5), так и на 7-е сутки.

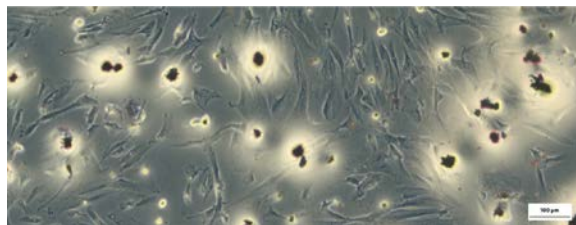


Рис. 4. Фибробласты на поверхности адгезивного планшета (3-и сутки культивирования, фазовый контраст, увел. $\times 100$)

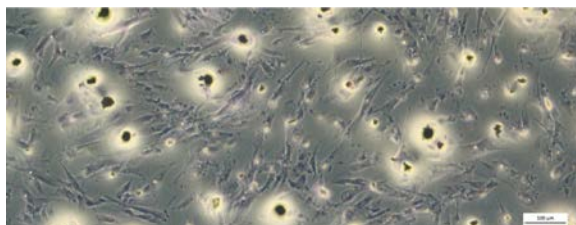


Рис. 5. Фибробласты на поверхности адгезивного планшета в присутствии 10% активированной плазмы (3-и сутки культивирования, фазовый контраст, увел. $\times 100$)

2. Оценка пролиферативной активности фибробластов в присутствии препарата на основе гиалуроновой кислоты или препарата на основе гиалуроновой кислоты на коллагеновом 3D-матриксе.

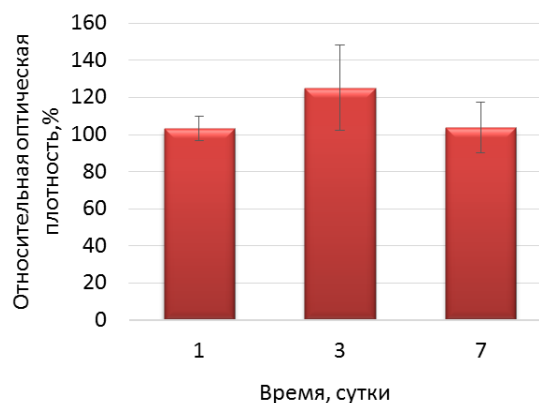


Рис. 6. Пролиферативная активность фибробластов человека в присутствии препарата на основе гиалуроновой кислоты

В присутствии только гиалуроновой кислоты (рис. 6) относительная активность клеточной пролиферации на 1-е, 3-и и 7-е сутки была практически одинакова ($p=0,1858$, $p=0,9545$, $p=0,2357$ соотв.) и не достигала 124% относительно контроля. Данные наблюдения позволяют сделать вывод о том, что гиалуроновая кислота способствует адгезии и пролиферации клеток, однако данный эффект незначителен относительно контроля 2.

Изучение пролиферативной активности клеточной культуры (рис. 7) показывает, что в лунках в присутствии гиалуроновой кислоты и коллагеновой мембраны Fibromatrix наиболее активный рост клеток наблюдался только на 3-и сутки ($p=0,0029$, $p=0,0008$ соотв.). Кроме того, отмечен обратный, угнетающий эффект. Так, на 7-е сутки культивирования в данных лунках показано значительное сниже-

ние ($p=0,0008$) пролиферативной активности клеток относительно контроля 2.

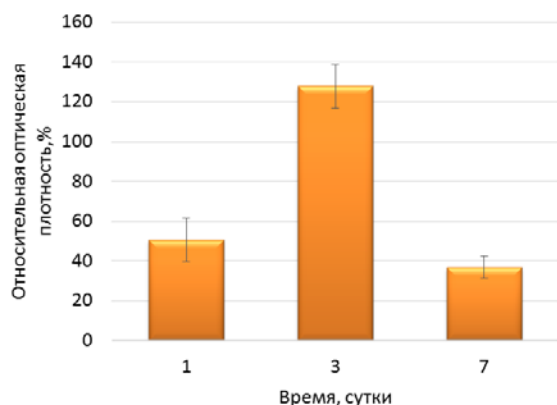


Рис. 7. Пролиферативная активность фибробластов человека в присутствии препарата на основе гиалуроновой кислоты на коллагеновом 3D-матриксе

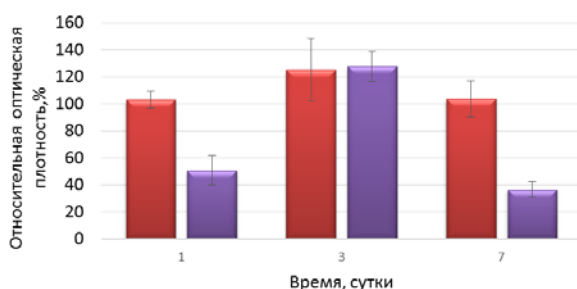


Рис. 8. Пролиферативная активность фибробластов человека в присутствии препарата на основе гиалуроновой кислоты и препарата на основе гиалуроновой кислоты на коллагеновом 3D-матриксе

Таким образом, результаты эксперимента (рис. 8) показывают, что при сочетании гиалуроновой кислоты с коллагеновым 3D-матриксом Fibromatrix пролиферация клеток на 1- и 7-е сутки значительно ниже ($p=0,0020$, $p=0,0014$ соотв.), чем в присутствии только гиалуроновой кислоты.

Отмечено отрицательное влияние гиалуроновой кислоты на пролиферативную активность клеток линии ФЛЭЧ-104 в лунках с коллагеновым 3D-матриксом Fibromatrix на 7-е сутки (рис. 9, 10).

3. Сравнительная оценка пролиферативной активности фибробластов с применением препаратов на основе гиалуроновой кислоты, активированной плазмы и коллагенового 3D-матрикса.

При сравнительном анализе активности клеточных культур в лунках, содержащих только активированную плазму или гиалуроновую кислоту (рис. 11), установлено, что активированная плазма не создает условий для повышения пролиферативной активности фибробластов, а гиалуроновая кислота способствует росту клеток в незначительной степени относительно контроля 2.

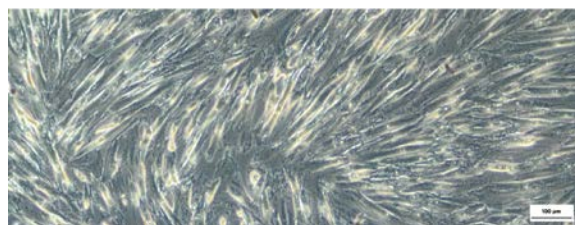


Рис. 9. Фибробласты на поверхности адгезивного планшета (7-е сутки культивирования, фазовый контраст, увел. $\times 100$)

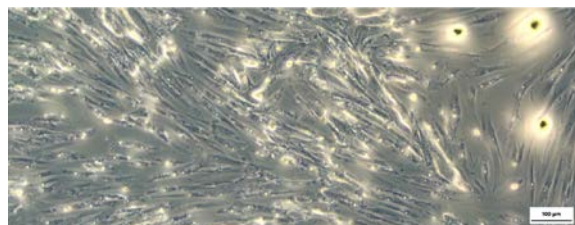


Рис. 10. Фибробласты на поверхности адгезивного планшета в присутствии 0,01% гиалуроновой кислоты (Revident, Россия) (7-е сутки культивирования, фазовый контраст, увел. $\times 100$)

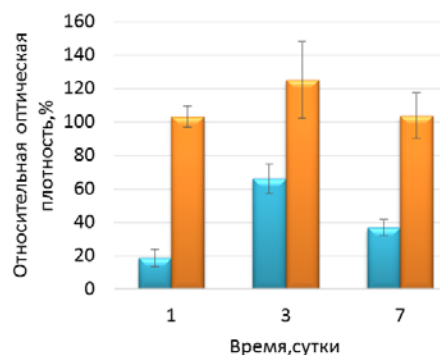


Рис. 11. Пролиферативная активность фибробластов человека в присутствии препарата на основе гиалуроновой кислоты и активированной плазмы

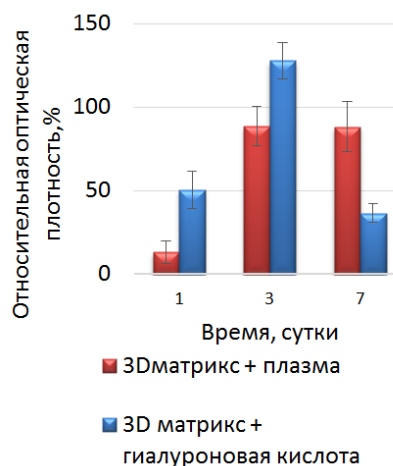


Рис. 12. Пролиферативная активность фибробластов человека в присутствии препарата на основе гиалуроновой кислоты на коллагеновом 3D-матриксе и активированной плазмы на коллагеновом 3D-матриксе

Однако в образцах, содержащих активированную плазму и гиалуроновую кислоту в присутствии коллагенового 3D-матрикса Fibromatrix (рис. 12), активированная плазма способствует адгезии и пролиферации клеток, а гиалуроновая кислота, напротив, подавляет

клеточную активность к 7-м суткам ($p=0,025$, $p=0,0180$, $p=0,0106$, соотв.) (рис. 13, 14).

Мы отметили ингибирующий эффект активированной плазмы и коллагенового 3D-матрикса Fibromatrix на клетки линии ФЛЭЧ-104 на 1-е сутки культивирования.

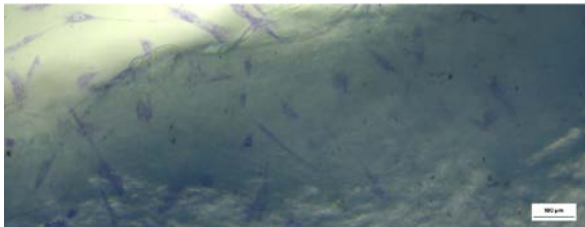


Рис. 13. Фибробласты на поверхности коллагенового 3D-матрикса Fibromatrix для регенерации мягких тканей полости рта (Cardioplant, Россия) в присутствии 10% активированной плазмы (7-е сутки культивирования, фазовый контраст, увел. $\times 100$)



Рис. 14. Поверхность коллагенового 3D-матрикса Fibromatrix для регенерации мягких тканей полости рта (Cardioplant, Россия) в присутствии 0,01% гиалуроновой кислоты (Revident, Россия) (7-е сутки культивирования, фазовый контраст, увел. $\times 100$)

Результаты и обсуждение

В результате проведенного эксперимента получены данные о пролиферативной активности клеток фибробластоподобной линии из легких эмбриона человека ФЛЭЧ-104 в присутствии препарата на основе гиалуроновой кислоты Revident, активированной плазмы и коллагенового 3D-матрикса Fibromatrix. Результаты свидетельствуют о том, что наибольшая пролиферативная активность клеток наблюдалась в присутствии активированной плазмы и коллагенового 3D-матрикса Fibromatrix.

По данным исследований Долгалева А.А. с соавт. (2016, 2017) установлено, что использованный и в нашей работе коллагеновый 3D-матрикс не обладает цитотоксичностью [5]. Коллаген, входящий в состав мембраны Fibromatrix, обладает высокой плотностью и образует 3D-структуру, а значит, большее количество фибробластов может оседать на данной мембране [6]. В работе Богдан В.Г. с соавт. (2014) установлено, что аутологичная тромбоцитарная плазма стимулирует синтез коллагена 1- и 3-го типов в культурах фибробластов и данными авторами сделан вывод о том, что синергичное увеличение продукции коллагенов с преимущественным накоплением коллагена 3-го типа может являться отражением активации фибробластов с формированием *in vivo* времен-

ной матрицы в процессе ремоделирования тканей в сочетании с преобразованием коллагена 3-го типа в истинный коллаген 1-го типа [7].

По данным исследований о составе аутоплазмы установлено, что тромбоцитарная аутогенная плазма ускоряет естественные механизмы регенерации благодаря наличию в тромбоцитах факторов роста [8-11], а именно IGF, PDGF, EGF, FGF, TGF- β , PDEGF, VEGF, PDAGF, PLGF-1/-2 и др. [12,13], которые активируют и стимулируют пролиферацию отдельных типов клеток. По результатам нашего эксперимента, положительный эффект активированной плазмы на пролиферативную активность фибробластов человека наблюдался на 3-и и 7-е сутки. Однако отмечен ингибирующий эффект активированной плазмы на 1-е сутки, где активность клеток была значительно ниже относительно контроля. Возможно, это связано с тем, что в условиях *in vitro* наблюдается избыточная концентрация биологически активных молекул, подавляющих адгезию и деление фибробластов в 1-е сутки. Однако к 3-м суткам данный ингибирующий эффект нивелируется вследствие разрушения части молекул биологически активных веществ и усиления адаптации клеток.

Высокая пролиферативная активность фибробластов человека в присутствии активированной плазмы и коллагеновой мембраны, очевидно, обусловлена тем, что помимо положительного влияния активированной плазмы на рост клеток обнаруживается положительное влияние и самого коллагенового матрикса на адгезию клеток, что в свою очередь способствует повышению пролиферативной активности фибробластов.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что гиалуроновая кислота способствует пролиферации клеток, однако данный эффект незначителен. Более того, при оценке активности роста фибробластов человека в лунках с гиалуроновой кислотой и коллагеновым 3D-матриксом отмечен ингибирующий эффект на 7-е сутки культивирования.

В некоторых исследованиях показано, что гиалуроновая кислота определяет процессы регенерации мягких тканей: вызывает активизацию фибробластов, которые продуцируют коллагеновые волокна, стимулирует производство цитокинов фибробластами, кератиноцитами, цементобластами и стимулирует синтез эндогенной гиалуроновой кислоты эндотелиальными клетками [14,15]. В работе Hammad H.M. (2011) показано, что гиалуроновая кислота участвует в процессах миграции и дифференцировке клеток [16].

В своем эксперименте мы использовали препарат на основе гиалуроновой кислоты Revident, содержащий высокомолекулярную гиалуроновую кислоту (до 3,3 мДа). В исследовании Gallorini M с соавторами. (2017), направленном на изучение влияния гиалуроновой кислоты на степень пролиферации и жизнеспособности клеток *in vitro* в зависимости от ее молекулярной массы, отмечено, что гиалуроновая кислота с высокой молекулярной массой (> 103 кДа) не влияет на пролиферацию клеток [17]. Помимо этого, некоторые авторы также отмечают ингибирующий эффект гиалуроновой кислоты данного типа на клеточную пролиферацию [18,19].

Кроме того, полученные нами результаты могут быть обусловлены способностью гиалуроновой кислоты с высокой молекулярной массой повышать вязкость культуральной среды, что приводит к снижению пролиферативной активности фибробластов.

Для увеличения эффективности применения аутогенной тромбоцитарной плазмы с сочетанным использованием коллагенового 3D-матрикса Fibromatrix для регенерации мягких тканей полости рта в клинической практике требуется подбор оптимальной концентрации аутогенной тромбоцитарной плазмы.

Выводы

При сравнительном анализе пролиферативной активности клеток в присутствии коллагенового 3D-матрикса Fibromatrix *in vitro* стабильный активный рост фибробластов наблюдался при сочетанном использовании коллагенового 3D-матрикса Fibromatrix и активированной плазмы.

Препарат на основе высокомолекулярной гиалуроновой кислоты способствует пролиферации клеточной линии фибробластов человека, однако активность данного препарата снижается, ингибируя рост клеток уже к 7-м суткам.

Для оценки возможности увеличения пролиферативной активности клеток в присутствии активированной плазмы и коллагенового 3D-матрикса Fibromatrix необходимо провести подбор оптимальной концентрации активированной плазмы в ходе дальнейших исследований. Представленные результаты данного эксперимента *in vitro* демонстрируют перспективность применения комбинации аутогенной тромбоцитарной плазмы и аллогенного коллагенового 3D-матрикса Fibromatrix для регенерации мягких тканей полости рта в клинической практике.

Сведения об авторах статьи:

Орехова Людмила Юрьевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии терапевтической и пародонтологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. Адрес: 197101, г. Санкт-Петербург, Петроградская наб., 44.

Фархшатов Рушана Рамилевна – аспирант кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 45/1. E-mail: rushana1189@mail.ru.

Герасимова Лариса Павловна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 45/1.

Кабирова Милуша Фаузиевна – д.м.н., профессор кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО, декан стоматологического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 45/1. E-mail: kabirova_milya@list.ru.

Данилко Ксения Владимировна – к.б.н., с.н.с. ЦНИЛ БГМУ, доцент кафедры биологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Хайбуллина Расима Рашитовна – д.м.н., профессор кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 45/1.

Машкина Ирина Владимировна – врач-стоматолог клиники ООО «Дина Медсервис». Адрес: 450022, г. Уфа, ул. Бакалинская, 68/6.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kasaj A. In vitro evaluation of various bioabsorbable and nonresorbable barrier membranes for guided tissue regeneration. /Kasaj A., Reichert C, Götz H, Röhrig B, Smeets R, Willershausen B. // Head Face Med. 2008 Oct 14;4:22. doi: 10.1186/1746-160X-4-22.
2. Klara Janjić The impact of collagen membranes on 3D gingival fibroblast toroids/ Klara Janjić, Barbara Cviki, Barbara Schädli, Andreas Moritz // BMC Oral Health. – 2019. – V.48. – 2019. – P: 48. doi: 10.1186/s12903-019-0736-2
3. Базиков, И.А. Сравнительное исследование процессов адгезии и пролиферации фибробластов на биорезорбируемых мембранах «Кардиоплант» и Bio-Gide / И.А. Базиков, А.А. Долгалев, А.Н. Мальцев [и др.] // Медицинский алфавит. – 2017. – № 1. – С.16-18.
4. Долгалев, А.А. Сравнительный анализ биодинамических характеристик резорбируемых коллагеновых мембран на клеточных культурах / А.А. Долгалев, В.А. Зеленский, И.А. Базиков // Пародонтология. – 2016. – №4(86). – С.56-60.
5. Talebi Ardakani MR. Comparison of attachment and Proliferation of Human Gingival Fibroblasts on Different Collagen Membranes. / Talebi Ardakani MR, Hajizadeh F, Yadegari Z. // Ann Maxillofac Surg. 2018 Jul-Dec;8(2):218-223. doi: 10.4103/ams.ams_150_17
6. Богдан, В.Г. Оценка стимулирующего влияния обогащенной тромбоцитами плазмы в экспериментальной модели культур фибробластов для пациентов с трофическими язвами венозной этиологии /В.Г. Богдан, Д.А. Толстов, М.М. Зафранская// Медицинские новости. – 2014. – № 9. – С.87-89.
7. Бирагова, А.К. Эффективность лечения краевой рецессии десны с применением инъекции, обогащенной тромбоцитами плазмы / А.К. Бирагова, А.А. Белеченков, А.А. Елхив // Вестник медицинских технологий, электронный журнал. – 2018. – № 2. – С.7-9.
8. Hersant B Use of platelet-rich plasma (PRP) in microsurgery/ B Hersant, La Padula S, M SidAhmed-Mezi, AM Rodriguez , JP Menin-gaud // J Stomatol Oral Maxillofac Surg. – 2017. – V.118(4). – P:236-237. doi: 10.1016/j.jormas.2017.05.009. Epub 2017 Jun 19.
9. Llamas SG Human plasma as a dermal scaffold for the generation of a completely autologous bioengineered skin. / SG Llamas [et al.] // Transplantation. – 2004. – Feb 15. V.77(3). – P:350-5. doi:10.1097/ 01. TP. 0000112381.80964.85
10. Гуляева, О.А. Применение тромбоцитарной аутологичной плазмы в комплексном лечении и профилактике гингивита у пациентов с несъемными ортодонтическими конструкциями /О.А. Гуляева, Д.Н. Тухватуллина, В.Г. Солодкий// Пародонтология. – 2016. – № 2(79). – С. 29-34.

11. Greenhalgh D.G. The role of growth factors in wound healing/ Greenhalgh D.G. // J Trauma. – 1996 – Jul;41(1). – P:159-67. DOI: 10.1097/00005373-199607000-00029
12. Larjava H. Characterization of one phenotype of human periodontal granulation-tissue fibroblasts. / Larjava H., Heino J., Kähäri V.M., Krusius T, Vuorio E. // J Dent Res. – 1989. – Jan;68(1). – V:20-5. DOI: 10.1177/0022034589080010301
13. Malasse J. Hyaluronan Does Not Regulate Human Epidermal Keratinocyte Proliferation and Differentiation. / Malasse J., Pendaries V., Hontoir F., De Glas V., Van Vlaender D., Simon M., Lambert de Rouvroit C., Poumay Y. // J. Biol. Chem. – 2016. – Mar 18;291(12). – P:6347-58. doi: 10.1074/jbc.M115.661348. Epub 2015 Dec 1.
14. Kaneko K. Hyaluronan inhibits BMP-induced osteoblast differentiation. / Kaneko K., Higuchi C., Kunugiza Y., Yoshida K., Sakai T., Yoshikawa H., Nakata K. // FEBS Lett. – 2015. – Feb 13;589(4). – P:447-54. doi: 10.1016/j.febslet.2014.12.031. Epub 2015 Jan 12.
15. Hammad H. M. Effects of topically applied agents on intra-oral wound healing in a rat model: a clinical and histomorphometric study. / Hammad HM, Hammad MM, Abdelhadi IN, Khalifeh MS. // Int J Dent Hyg. – 2011. – Feb;9(1). – P:9-16. doi: 10.1111/j.1601-5037.2009.00410.x.
16. Gallorini M. Hyaluronic acid increases tendon derived cell viability and proliferation in vitro: comparative study of two different hyaluronic acid preparations by molecular weight. / Gallorini M, Berardi AC, Berardocco M, Gissi C, Maffulli N, Cataldi A, Oliva F. // Muscles Ligaments Tendons J. – 2017. – Sep 18;7(2). – P:208-214 doi: 10.11138/mltj/2017.7.2.208. eCollection 2017 Apr-Jun.
17. Boeckel D. G. In vitro evaluation of cytotoxicity of hyaluronic acid as an extracellular matrix on OFCOL II cells by the MTT assay. / Boeckel D.G., Shinkai R.S., Grossi M.L., Teixeira E.R. // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. – 2014. – Jun;117(6). – P:423-8. doi: 10.1016/j.oooo.2012.07.486. Epub 2012 Nov 10.
18. Lai J. Y. Adhesion, phenotypic expression, and biosynthetic capacity of corneal keratocytes on surfaces coated with hyaluronic acid of different molecular weights. / Lai J.Y., Tu I.H. // Acta Biomater. – 2012. – Mar; 8(3). – P:1068-79. doi: 10.1016/j.actbio.2011.11.012. Epub 2011 Nov 17

REFERENCES

1. Kasaj A. In vitro evaluation of various bioabsorbable and nonresorbable barrier membranes for guided tissue regeneration. /Kasaj A., Reichert C, Götz H, Röhrig B, Smeets R, Willershausen B. // Head Face Med. 2008 Oct 14;4:22. doi: 10.1186/1746-160X-4-22. Klara Janjić The impact of collagen membranes on 3D gingival fibroblast toroids/ Klara Janjić, Barbara Cvikel, Barbara Schädli, Andreas Moritz // BMC Oral Health. – 2019. – V.48. – 2019. – P: 48. doi: 10.1186/s12903-019-0736-2
2. Bazikov I.A. Sravnitel'noe issledovanie processov adgezii i proliferacii fibroblastov na biorezorbiruemykh membranah «Kardioplant» i Bio-Gide / I.A. Bazikov, A.A. Dolgalev, A.N. Mal'cev A.N. [i dr.] // Medicinskij al'favit. – 2017. – № 1. – S.16-18. (In Russ.).
3. Dolgalev A.A. Sravnitel'nyj analiz biodinamicheskikh harakteristik rezorbiruemykh kollagenovykh membran na kletochnykh kul'turah / A.A. Dolgalev, V.A. Zelenskij, I.A. Bazikov // Parodontologiya. – 2016. – №4(86) – S.56-60. (In Russ.).
4. Talebi Ardakani MR. Comparison of attachment and Proliferation of Human Gingival Fibroblasts on Different Collagen Membranes. / Talebi Ardakani MR, Hajizadeh F, Yadegari Z. // Ann Maxillofac Surg. – 2018. – Jul-Dec;8(2). – P:218-223. doi: 10.4103/ams.ams_150_17.
5. Bogdan V.G. Ocenka stimuliruyushchego vliyaniya obogashchennoj trombocitami plazmy v eksperimental'noj modeli kul'tur fibroblastov dlya pacientov s troficheskimi yazvami venoznoj etiologii /V.G. Bogdan, D.A. Tolstov, M.M. Zafanskaya// Medicinskie novosti. – 2014 – №9 – S.87-89. (In Russ.).
6. Biragova A.K. Effektivnost' lecheniya kraevoy recessii desny s primeneniem in'ekcij obogashchennoj trombocitami plazmy / A.K. Biragova, A.A. Belechenkov, A.A. Ephiev // Vestnik medicinskih tekhnologij, elektronnyj zhurnal. – 2018. – № 2. – S.7-9. (In Russ.).
7. Hersant B Use of platelet-rich plasma (PRP) in microsurgery/ B Hersant, La Padula S, M SidAhmed-Mezi, AM Rodriguez, JP Meningaud // J Stomatol Oral Maxillofac Surg. – 2017. – V.118(4). – P:236-237. doi: 10.1016/j.jormas.2017.05.009. Epub 2017 Jun 19.
8. Llamas SG Human plasma as a dermal scaffold for the generation of a completely autologous bioengineered skin. / SG Llamas [et al.] // Transplantation. – 2004. – Feb 15. V.77(3). – P:350-5. doi:10.1097/01.TP.0000112381.80964.85
9. Gulyaeva O.A., Primenenie trombocitarnoj autologichnoj plazmy v kompleksnom lechenii i profilaktike gingivita u pacientov s nesvemyymi ortodonticheskimi konstrukcijami /O.A. Gulyaeva, D.N. Tuhvatullina, V.G. Solodkiy// Parodontologiya. – 2016. – № 2(79). – S. 29-34. (In Russ.).
10. Greenhalgh D.G. The role of growth factors in wound healing. J Trauma. 1996 Jul;41(1):159-67. DOI: 10.1097/00005373-199607000-00029
11. Greenhalgh D.G. The role of growth factors in wound healing/ Greenhalgh D.G. // J Trauma. – 1996 – Jul;41(1). – P:159-67. DOI: 10.1097/00005373-199607000-00029
12. Larjava H. Characterization of one phenotype of human periodontal granulation-tissue fibroblasts. / Larjava H., Heino J., Kähäri V.M., Krusius T, Vuorio E. // J Dent Res. – 1989. – Jan;68(1). – V:20-5. DOI: 10.1177/0022034589080010301
13. Malasse J. Hyaluronan Does Not Regulate Human Epidermal Keratinocyte Proliferation and Differentiation. / Malasse J., Pendaries V., Hontoir F., De Glas V., Van Vlaender D., Simon M., Lambert de Rouvroit C., Poumay Y. // J. Biol. Chem. – 2016. – Mar 18;291(12). – P:6347-58. doi: 10.1074/jbc.M115.661348. Epub 2015 Dec 1.
14. Kaneko K. Hyaluronan inhibits BMP-induced osteoblast differentiation. / Kaneko K., Higuchi C., Kunugiza Y., Yoshida K., Sakai T., Yoshikawa H., Nakata K. // FEBS Lett. – 2015. – Feb 13;589(4). – P:447-54. doi: 10.1016/j.febslet.2014.12.031. Epub 2015 Jan 12.
15. Hammad H. M. Effects of topically applied agents on intra-oral wound healing in a rat model: a clinical and histomorphometric study. / Hammad HM, Hammad MM, Abdelhadi IN, Khalifeh MS. // Int J Dent Hyg. – 2011. – Feb;9(1). – P:9-16. doi: 10.1111/j.1601-5037.2009.00410.x.
16. Gallorini M. Hyaluronic acid increases tendon derived cell viability and proliferation in vitro: comparative study of two different hyaluronic acid preparations by molecular weight. / Gallorini M, Berardi AC, Berardocco M, Gissi C, Maffulli N, Cataldi A, Oliva F. // Muscles Ligaments Tendons J. – 2017. – Sep 18;7(2). – P:208-214 doi: 10.11138/mltj/2017.7.2.208. eCollection 2017 Apr-Jun.
17. Boeckel D. G. In vitro evaluation of cytotoxicity of hyaluronic acid as an extracellular matrix on OFCOL II cells by the MTT assay. / Boeckel D.G., Shinkai R.S., Grossi M.L., Teixeira E.R. // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. – 2014. – Jun; 117(6). – P:423-8. doi: 10.1016/j.oooo.2012.07.486. Epub 2012 Nov 10.
18. Lai J. Y. Adhesion, phenotypic expression, and biosynthetic capacity of corneal keratocytes on surfaces coated with hyaluronic acid of different molecular weights. / Lai J.Y., Tu I.H. // Acta Biomater. – 2012. – Mar;8(3). –P:1068-79. doi: 10.1016/j.actbio.2011.11.012. Epub 2011 Nov 17

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

УДК 615.224

© Коллектив авторов, 2019

К.А.Ковалева¹, О.Д. Немытых¹, И.А. Наркевич¹,
Л.Г. Ратова², Е.Н. Парижская², А.О. Конради^{2,3}, И.И. Басакина¹
**АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
ДЛЯ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

³ФГАОУВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики», г. Санкт-Петербург

Болезни системы кровообращения являются одной из наиболее распространенных причин летальности как в мировой, так и в российской клинической практике. По данным Росстата за 2018г. в России 46% летальных случаев приходится на сердечно-сосудистые заболевания. При этом ведущую роль в структуре смертности лиц трудоспособного возраста занимает ишемическая болезнь сердца.

Российскими клиническими рекомендациями по лечению стабильной ишемической болезни сердца предложены эффективные и безопасные группы лекарственных препаратов, в том числе C07 «Бета-адреноблокаторы», C08 «Блокаторы кальциевых каналов», C01DA «Органические нитраты», а также ряд международных непатентованных наименований (МНН): ивабрадин, ранолазин, никорандил, молсидомин и триметазидин.

Цель работы – провести анализ ассортимента лекарственных препаратов на российском фармацевтическом рынке для лечения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

Полученные в работе данные демонстрируют, что преобладающая (более 50%) доля препаратов для патогенетической терапии стабильной ишемической болезни сердца представлена национальными предприятиями-производителями. При этом в структуру импорта максимальный (8-10%) вклад вносит Индия. Анализ рынка в разрезе базисной терапии стабильной стенокардии демонстрирует, что группа C07 «Бета-адреноблокаторы» представлена 20 МНН, C08 «Блокаторы кальциевых каналов» – 33 МНН, C01DA «Органические нитраты» – 5 МНН. Рассчитанные величины коэффициентов широты ассортимента в рамках каждой группы (0,5 и менее) позволяют заключить, что вариативность терапии пациентов с исследуемой патологией лимитирована номенклатурой зарегистрированных в России препаратов.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, российский фармацевтический рынок.

K.A. Kovaleva, O.D. Nemyatykh, I.A. Narkevich,
L.G. Ratova, E.N. Parizhskaya, A.O. Konradi, I.I. Basakina
**ANALYSIS OF THE MEDICINES' RANGE FOR THERAPY OF PATIENTS
WITH STABLE ANGINA IN THE RUSSIAN FEDERATION**

Cardiovascular diseases are one of the leading mortality causes in the world as well as in Russia. According to the Federal State Statistics Service in Russian Federation for 2018, cardiovascular diseases are 46% in the structure of the deaths. Coronary artery disease is the most common cause in the mortality structure of people of working age.

The Russian clinical guidelines for the treatment of stable coronary heart disease have proposed effective and safe groups of drugs, namely C07 «Beta blocking agents», C08 «Calcium channel blockers», C01DA «Organic nitrates» as well as a number of international nonproprietary names – ivabradine, ranolazine, nicorandil, molsidomin and trimetazidine.

The aim of the study is to analyze the medicines range for therapy of patients with stable angina in the Russian Federation.

It's shown that the largest (over 50%) share of drugs for the stable coronary artery disease pathogenetic therapy is represented by national manufacturers. At the same time, India brings the most (8-10%) contribution into the structure of import. Supply analysis demonstrates that the group C07 «Beta blocking agents» is represented by 20 INN for the basic therapy of stable angina, C08 «Calcium channel blockers» - 33 INN, C01DA «Organic nitrates» - 5 INN. The calculated indexes of range latitude in each group (0,5 and less) allow to conclude that the variability of therapy is limited by the nomenclature of registered in Russia medicines for patients with the studied pathology.

Key words: stable coronary artery disease, Russian pharmaceutical market.

Болезни системы кровообращения являются одной из лидирующих причин смертности как в мировой, так и российской клинической практике [1,2]. Так, по данным Росстата 2018 г., в России 46% летальных случаев приходится на сердечно-сосудистые заболевания. При этом ведущее место в структуре смертности как всего населения, так и лиц трудоспособного возраста занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), охватывая 24% и

14% соответственно. Высокий (33%) уровень инвалидизации и смертности от ишемических поражений представляет прямую угрозу здоровью населения [3,4].

На сегодняшний день неоспоримым фактом улучшения качества и продолжительности жизни, прогноза у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца является патогенетическая терапия [4]. Российскими клиническими рекомендациями по лечению

стабильной ишемической болезни сердца (СИБС) предложены эффективные и безопасные группы лекарственных препаратов (ЛП), в том числе С07 «Бета-адреноблокаторы», С08 «Блокаторы кальциевых каналов», С01DA «Органические нитраты», а также ряд МНН: ивабрадин, ранолазин, никорандил, молсидо-мин и триметазидин [5].

Цель работы – провести анализ ассортимента лекарственных препаратов на российском фармацевтическом рынке для лечения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

Материал и методы

В исследовании использовались методы контент-анализа, агрегирования данных, сравнительного анализа [6]. Информационную базу составили данные Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) по состоянию на 15.04.2019 г., а также обновленная версия АТХ-классификации по состоянию на 15.04.2019 г. [7,8]. Для максимально корректного анализа российского фармацевтического рынка в части препаратов, назначаемых для лечения СИБС, рассчитывался коэффициент широты ассортимента, определяемый как отношение числа представленных в анализируемой группе МНН на российском рынке к величине аналогичного показателя в рамках

международного рынка. Исследование выполняется при участии гранта Российского научного фонда (проект №17-15-01177).

Результаты и обсуждение

Исследование ассортимента лекарственных препаратов категории С07 «Бета-адреноблокаторы», относящихся к первой линии терапии, позволило установить, что по состоянию на начало 2019 г. в обращении на фармацевтическом рынке России находятся лекарственные препараты с 171 торговым наименованием. При этом коэффициент широты ассортимента данной группы ЛП составляет 0,15; 0,5; 0,5 для подгрупп С07АА «Неселективные бета-адреноблокаторы», С07АВ «Селективные бета-адреноблокаторы», С07АГ «Альфа- и бета-адреноблокаторы» соответственно [7,8].

Данные ГРЛС демонстрируют, что абсолютными лидерами в структуре ассортимента являются 44 национальные фармацевтические компании-держатели регистрационных удостоверений, которые репрезентуют более 50% ассортимента. При этом 47,37% ассортимента ЛП относятся на долю 24 зарубежных производителей (рис. 1). Обращает на себя внимание вклад фармацевтических компаний Индии в общую картину предложения на уровне 8-10% [7].

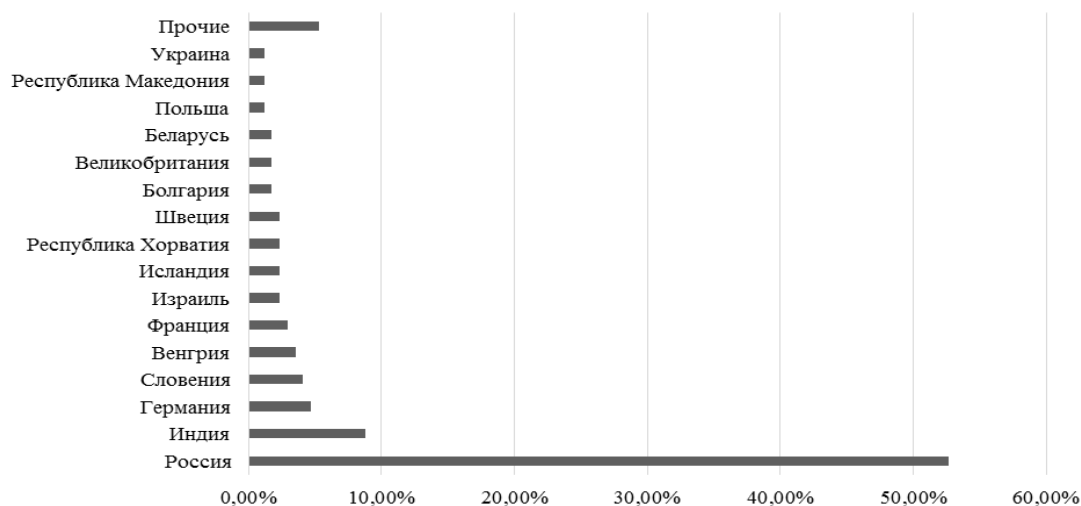


Рис. 1. Структуризация предложения в рамках группы С07 «Бета-адреноблокаторы»

Сравнительная оценка вклада каждой подгруппы в общую структуру ассортимента указывает на тот факт, что доминирующее положение занимает подгруппа С07АВ «Селективные бета-адреноблокаторы», включающая 7 МНН – атенолол, бетаксолол, биспролол, метопролол, небиволол, эсмолол и эсатенолол (66,08%) (рис. 2). Интересен тот факт, что доля комбинированных ЛП, зарегистрированных на рынке, составляет 12,87% от ассортимента всей группы С07А, в то время

как число группировочных наименований насчитывает 50% в сравнении с общим количеством зарегистрированных МНН, что может свидетельствовать о действии патентной защиты на ряд комбинированных препаратов. Наиболее распространенными сочетаниями являются бета-адреноблокаторы и диуретики, бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и др. [7].

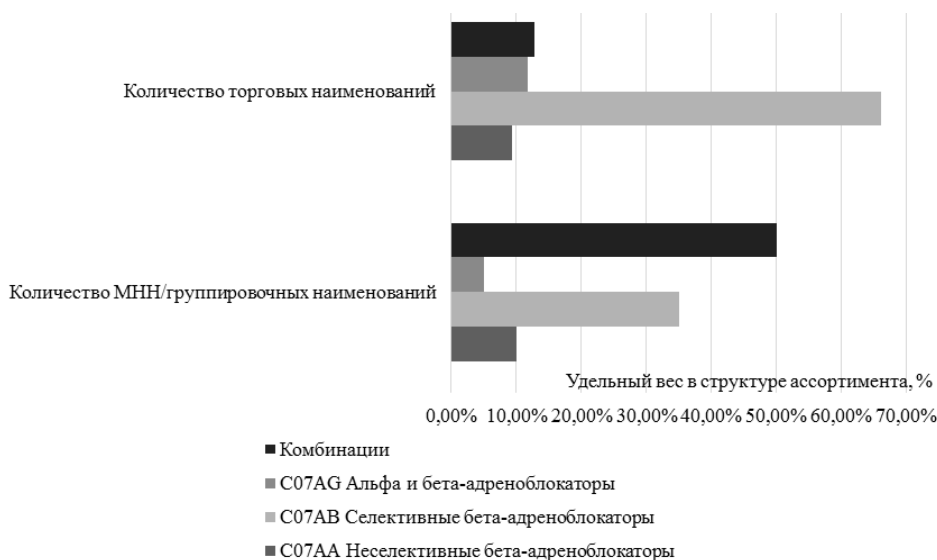


Рис. 2. Структуризация предложения в рамках группы C07 «Бета-адреноблокаторы»

Выявлено, что безусловными лидерами по числу регистрационных удостоверений группы C08 «Блокаторы кальциевых каналов» являются российские предприятия (36 компаний занимают 41,21% ассортимента группы C08), а также фармацевтические компании Индии (10,30% ассортимента) (рис. 3) [7]. При этом доминирующее положение на рынке занимают препараты подгруппы C08C «Селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды» (44,80%). Однако коэффициент широты ассортимента группы дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов составляет лишь 0,5, что свидетельствует о лимитированных возможностях вариативности терапии пациентов с исследуемой патологией [8]. Существенный вклад в структуру ассортимента группы C08 вносят комбинированные ЛП, составляющие 39,11% (рис. 4). При этом в подавляющем большинстве случаев (93,04%) одним из препаратов комбинации является амлодипин [7].

Следует отметить, что препараты группы C01DA «Органические нитраты» используются как для купирования приступов, так и для длительного лечения стенокардии. В ассортименте обозначенной группы присутствуют такие лекарственные формы, как спреи, капсулы подъязычные и др. Определено, что в настоящее время группа C01DA «Органические нитраты» представлена 4 наименованиями – нитроглицерин, изосорбида моонитрат, изосорбида динитрат, пентаэритрита тетранитрат. Кроме того, зарегистрировано сочетание валерианы лекарственной корневищ (настойка) ± ландыша травы (настойка) ± левоментола раствор в ментил изовалерате ± нитроглицерин. Доля препаратов кратковременного действия, разработанных на основе нитроглицерина или изосорбида динитрата в рамках группы C01DA, составляет 28,07%. Примечательно, что российские фармацевтические производители лидируют по числу регистрационных удостоверений в сегменте данной группы (рис. 5) [7].

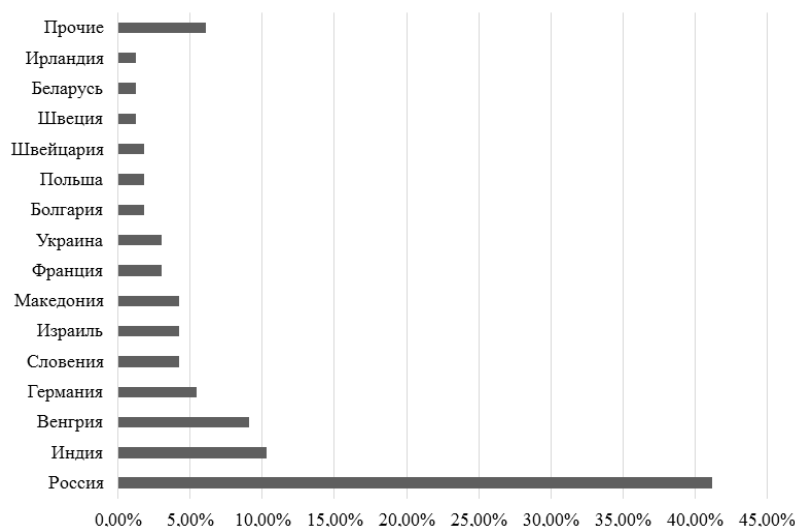


Рис. 3. Структуризация предложения в рамках группы C08 «Блокаторы кальциевых каналов»



Рис. 4. Структуризация предложения в рамках группы C08 «Блокаторы кальциевых каналов»

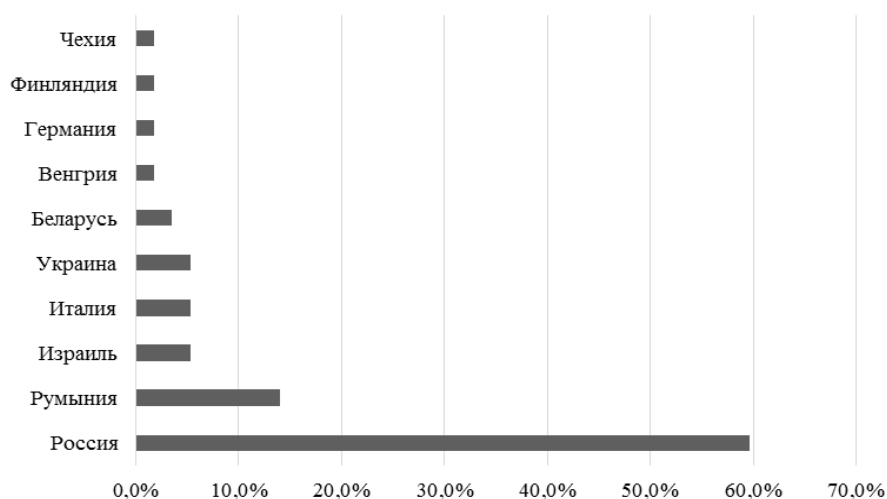


Рис. 5. Структуризация предложения в рамках группы C01DA «Органические нитраты»

Установлено, что удельный вес в номенклатуре группы C01DA распределен равномерно между тремя наименованиями – нитроглицерин, изосорбида мононитрат, изосорбида динитрат, суммарный вклад которых охватывает порядка 93%. При этом коэффициент широты ассортимента данной группы составляет 0,4, что позволяет сделать вывод о сравнительно ограниченной номенклатуре в рамках национального ассортимента [7, 8].

Углубленный анализ отдельных МНН, рекомендованных пациентам со СИБС, демонстрирует некоторое разнообразие среди торговых наименований. Так, ЛП с МНН – ивабрадин репрезентованы 6 торговыми наименованиями. При этом зарегистрирована одна комбинация ивабрадин±метопролол. Страна-производителем ЛП на основе ивабрадина, являются Россия (4), Франция (2) и Венгрия (1). Препараты с МНН – ранолазин представлены 2 позициями, зарегистрированными ЗАО «БЕРЛИН-ФАРМА» (Россия) и «Микро Лабс Лимитед» (Индия). На территории РФ МНН – никорандил

присутствует на рынке в виде одного торгового наименования «Кординик» российского производства компании ООО «ПИК-ФАРМА». Ассортимент ЛП с МНН – триметазидин насчитывает 35 торговых наименований, странами-держателями регистрационных удостоверений являются Россия (71,43%), Индия (8,57%), Республика Беларусь (8,57%), Израиль (5,71%), Польша (2,86%) и Венгрия (2,86%). Альтернативой терапии пролонгированной формы нитратов выступает препарат - молсидомин, который представлен 2 торговыми наименованиями зарубежного производства (страны-производители Болгария и Польша) [7].

Заключение

Таким образом, репрезентированный ассортимент лекарственных препаратов для терапии пациентов со стабильной стенокардией демонстрирует целесообразность расширения национального портфеля лекарственных средств за счет позиций, соответствующих современным международным терапевтическим концепциям.

Сведения об авторах статьи:

Ковалева Ксения Александровна – ассистент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А. E-mail: xenia.zagvozdina@pharminnotech.com.

Немятых Оксана Дмитриевна – профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, д.фарм.н., доцент. Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А. E-mail: oksana.nemyatykh@pharminnotech.com.

Наркевич Игорь Анатольевич – д.фарм.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А. E-mail: igor.narkevich@pharminnotech.com.

Ратова Людмила Геннадьевна – к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2. E-mail: Lratova@mail.ru.

Парижская Елена Николаевна – старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2. E-mail: parizhskaia_en@almazovcentre.ru.

Конради Александра Олеговна – д.м.н., профессор, член-корр. РАН; заместитель генерального директора по научной работе; руководитель НИО артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Директор Института трансляционной медицины ФГАОУ ВО СПбНИИ ИТМО. Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Кронверкский проспект, 49. E-mail: konradi_ao@almazovcentre.ru.

Басакина Ирина Ивановна – к. фарм. н., доцент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А. Тел.: 8(812)499-39-00. E-mail: irina.basakina@pharminnotech.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Немятых, О.Д. Социально-экономические аспекты лекарственного обеспечения пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями в постоперационном периоде / О.Д. Немятых, К.А. Ковалева // Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации»: Санкт-Петербург, 9-10 ноября 2016 г. – СПб.: Изд-во СПХФУ. – 2016. – С. 445-447.
2. Ковалева К.А. Фармакоэкономический анализ терапии ишемической болезни сердца: реалии и перспективы / К.А. Ковалева, И.В. Ковалев, О.Д. Немятых // Сборник VII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация - потенциал будущего». Санкт-Петербург, 24-25 апреля 2017 г. – СПб.: Изд-во СПХФУ. – 2017. – С. 852-856.
3. Федеральная служба государственной статистики. [Электронный ресурс] – URL: <https://www.gks.ru/> (Дата обращения 25.04.2019).
4. Анализ потребителей лекарственных препаратов, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в Республике Башкортостан / Лозовая Г. Ф. [и др.]. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, № 5 (65). – С. 60-63.
5. Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца. [Электронный ресурс] – URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/133>. (Дата обращения 01.04.2019).
6. Комплексная маркетинговая оценка рынка лекарственных средств для лечения пневмонии у детей / Сиукаева Д.Д. [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – № 4. – С. 292-296.
7. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс] – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. (Дата обращения 06.03.2017).
8. ATC/DDD Index 2019. World Health Organization. [Электронный ресурс]. – URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (Дата обращения 27.04.2019).

REFERENCES

1. Nemyatykh O.D. Sotsial'no-ekonomicheskie aspekty lekarstvennogo obespecheniya patsientov s serdechno-sosudistymi patologiyami v postoperatsionnm periode / O.D. Nemyatykh, K.A. Kovaleva // Sbornik materialov IV Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Innovatsii v zdorov'e natsii»: Sankt-Peterburg, 9-10 noyabrya. 2016; 445-447. (In Russ.).
2. Kovaleva K.A. Farmakoekonomicheskii analiz terapii ishemicheskoi bolezni serdtsa: realii i perspektivy / K.A. Kovaleva, I.V. Kovalev, O.D. Nemyatykh // Sbornik VII Vserossiiskoi nauchnoi konferentsii studentov i aspirantov s mezhdunarodnym uchastiem «Molodaya farmatsiya - potentsial budushchego»: Sankt-Peterburg, 24-25 aprelya. 2017; 852-856. (In Russ.).
3. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki. Available at: <https://www.gks.ru/> (Accessed 25 April 2019) (In Russ).
4. Lozovaya G.F., Demyanchuk S.V., Mironenkova Zh.V. [et al] Analysis of the consumers of drugs, used for the treatment of cardiovascular diseases in the republic of Bashkortostan. Bashkortostan Medical Journal. 2016; 11, 5(65): 60-63. (In Russ.).
5. Klinicheskie rekomendatsii. Stabil'naya ishemicheskaya bolezni' serdtsa, 2016. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/133>. (Accessed 01 April 2019) (In Russ.).
6. Siukaeva D.D., Nemyatykh O.D., Narkevich I.A. [et al] Comprehensive assessment of the market drugs for treatment of pneumonia in pediatrics. Drug development & registration. 2017; 4: 292-296. (In Russ.).
7. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. (Accessed 25 April 2019) (In Russ).
8. ATC/DDD Index 2019. World Health Organization. Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (Accessed 27 April 2019)

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 618.14-007.44-089

© Н.И. Никитин, В.Ф. Аллаярова, 2019

Н.И. Никитин, В.Ф. Аллаярова

**ЛАТЕРАЛЬНАЯ СУСПЕНЗИЯ МАТКИ КАК АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ
СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ
У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА***ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»**Минздрава России, г. Уфа*

Пролапс гениталий вызывает физические страдания, нарушает функцию тазовых органов, снижает качество жизни женщин. Разработка видов хирургического лечения для коррекции возникших нарушений является актуальной проблемой. В статье представлен новый вариант реконструктивно-пластической операции. Разработан эффективный хирургический способ лечения пролапса гениталий у женщин, репродуктивного возраста – эндоскопическая латеральная суспензия с укреплением связочного аппарата матки синтетическим материалом. Данный способ хирургического лечения позволяет восстановить анатомию таза и корректировать дефекты поддерживающего аппарата таза. Методика, направленная на укрепление латеральных структур, разработанная на основе поддерживающего аппарата, позволяет снизить сроки пребывания пациентки на стационарном лечении в 2-3 раза и предотвращает процессы дальнейшего пролапса гениталий.

Ключевые слова: латеральная суспензия, несостоятельность мышц тазового дна, пролапс гениталий, репродуктивный возраст.

N.I. Nikitin, V.F. Allayarova

**LATERAL UTERINE SUSPENSION AS AN ALTERNATIVE METHOD
FOR TREATING GENITAL PROLAPSE IN REPRODUCTIVE WOMEN**

Genital prolapse causes physical suffering, disrupts the function of the pelvic organs and impairs the quality of life. An urgent problem is the development of types of surgical treatment for the correction of the disorders. The article presents a new version of reconstructive plastic surgery. An effective surgical method has been developed for the treatment of genital prolapse in women of reproductive age - endoscopic lateral suspension with strengthening of the ligamentous apparatus of the uterus with synthetic material. This method of surgical treatment allows to restore the anatomy of the pelvis and correct defects in the supporting apparatus of the pelvis. The technique, aimed at strengthening the lateral structures, was developed on the basis of the supporting apparatus, which allows to reduce the length of stay in hospital by 2-3 times, and prevents the processes of further genital prolapse.

Key words: lateral fixation, pelvic floor muscle failure, genital prolapse, reproductive age.

Несостоятельность мышц тазового дна у женщин является одним из самых распространенных гинекологических заболеваний [1,3,7]. В структуре гинекологических заболеваний опущение и выпадение внутренних половых органов составляет от 29 до 43% [1,6]. Пролапс гениталий вызывает физические страдания, нарушает функцию тазовых органов, снижает качество жизни женщин [3,4,6]. Симптомы несостоятельности мышц тазового дна встречаются у женщин, перенесших роды крупным плодом через естественные родовые пути с травмой ткани промежности [2,5,8]. Разработка новых инвазивных способов реконструктивно-пластических вмешательств является актуальной проблемой [7]. Целью данных операций является коррекция функциональных нарушений, восстановление репродуктивной функции тазовых органов при несостоятельности мышц тазового дна с использованием современных синтетических материалов [4,6,7].

Латеральная суспензия матки – это предпочтительная операция для женщин репродуктивного возраста с пролапсом гениталий, ведущих активный образ жизни и плани-

рующих повторную беременность. В оригинальном варианте методика включает использование двух кусков сетки, а в модифицированном варианте – одного куска, расположенного горизонтально в виде гамака, средняя часть которого подшивается снизу к лобково-шеечной фасции и перичервикальному кольцу. Затем латеральные концы сетки фиксируются сверху к ипсилатеральному апоневрозу наружной косой мышцы. Из синтетической сетки выкраивают длинную полосу (30 см), ширина средней части которой должна составлять 3-12 см при сохранении матки. Ширина краев сетки должна быть не менее 3 см. Вырезанную сетку вводят в брюшную полость через троакар. Задний лоскут средней части полосы фиксируется к мышцам, поднимающим задний проход, с помощью отдельных узловых не рассасывающихся швов. Среднюю часть сетки и ее передний лоскут отдельными швами подшивают к перешейку и лобково-шеечной фасции. Поперечный гамак устанавливается в латеральном направлении посредством фиксации сетки к боковой стенке брюшной полости над подвздошными гребнями. Для этого формируются в забрюшин-

ном пространстве два канала. Производится небольшой (3 мм) кожный разрез на 2 см выше и 4 см латеральнее верхней подвздошной ости. Через разрез вводятся лапароскопические атравматические щипцы, перфорируется апоневроз наружной косой мышцы, низводится под брюшину, проводится под ипсилатеральной круглой связкой и выводится через суправезикальный разрез на брюшине. С каждой стороны дистальный конец сетки захватывается лапароскопическими атравматическими щипцами и протягивается через разрез на коже над подвздошным гребнем. Натяжение гамака регулируется так, чтобы свод влагалища был фиксирован на желаемом уровне. Через определённое время ячейки сетки заполняются клетками соединительной ткани. В результате формируется искусственно созданный связочный аппарат, армированный синтетическим волокном высокой прочности [2,3].

Цель исследования – оценка эффективности хирургического метода эндоскопической латеральной суспензии матки с заменой повреждённого связочного аппарата тазового дна на синтетическую сетку.

Материал и методы

Под наблюдением находились 32 женщины репродуктивного возраста. Основную группу (1-я) составили 18 женщин, которым была выполнена эндоскопическая латеральная суспензия матки. 14 пациенткам (2-я группа) произведена Манчестерская операция с задней кольпоперинеолеваторо-пластикой.

Средний возраст женщин составил $37,8 \pm 0,3$ года. Длительность заболевания – от 2,5 до 6 лет (58,1 %). Большинство пациенток (80,5%) имели двое и более родов. В 1-й группе у 16 (90%) больных в родах были: амниотомия – 10 (60%), родостимуляция – 10 (55%), эпизиотомия и перинеотомия – по 15 (80%), разрывы шейки матки, мягких тканей влагалища и промежности – 15 (80%). Роды крупным плодом были у 4 (20%) женщин. Во 2-й группе в родах проводились: амниотомия – 6 (45%), родостимуляция – 7 (50%), эпизиотомия и перинеотомия – по 6 (40%). Разрывы шейки матки, мягких тканей влагалища и промежности были у 6 (40%) женщин. Роды крупным плодом были у 5 (30%) родильниц.

Результаты и обсуждение

Согласно рекомендациям ВОЗ, не рекомендуется использование методик Prolift с расположением влагалищной сетки mesh в стенках влагалища из-за высокого риска развития эрозий, гнойных осложнений, прорезывания сеткой слизистой влагалища и нарушения половой жизни. При лапароскопической

латеральной суспензии матки рекомендована ранняя выписка из стационара. Половая жизнь возможна через 1,5-2 месяца после проводимого хирургического лечения. Если дополнительно к латеральной суспензии выполняется пластика стенок влагалища, то половая жизнь возможна через 2-2,5 месяца. После данных способов хирургического лечения не требуется специальных методов восстановления. Достаточно стандартное ведение послеоперационного периода с коррекцией диеты и регуляцией работы кишечника.

Преимуществами используемого хирургического способа лечения генитального пролапса являются: 1) сохранение анатомии органов малого таза; 2) минимизация риска послеоперационных осложнений и травматичности (диспареунии, эрозий слизистой влагалища, повреждений соседних органов, кровотечений, инфекционных осложнений – от 0,5 до 2% по сравнению с 35-48% при применении Prolift); 3) исключение крестцового остита, остеомиелита (при промонтофиксации синтетической сеткой имеется вероятность развития остита и остеомиелита); 4) короткие сроки реабилитации (средний срок госпитализации после операции не превышает 3 дней); 5) отсутствие необходимости гормональной подготовки перед операцией (в отличие от Prolift); 6) возможность одновременной коррекции дополнительной гинекологической патологии (заболеваний малого таза – миомы, аденомиоза, кисты яичника и др.).

Послеоперационный период в 1-й группе протекал со следующими изменениями. Без повышения температуры тела у пациенток отмечался незначительный отек тканей в течение 48 часов, при пальпации синтетическая петля определялась в виде плотного безболезненного валика вследствие фиксации матки к передней стенке брюшной полости. У пациенток 1-й группы наблюдались дизурические явления в виде частых позывов на мочеиспускание, которые купировались в течение 3-5 дней. Пациентки были выписаны из стационара на 4-е сутки. По результатам УЗИ через 6 и 12 месяцев выявлено, что шейка матки расположена выше интерстициальной линии малого таза. Рецидива пролапса гениталий за период наблюдения (12 месяцев) у женщин 1-й группы не было.

Послеоперационный период у 13 (65%) больных 2-й группы протекал с субфебрильной температурой в течение 6-7 дней, наблюдались выделения из половых путей экссудативным отделяемым с нейтрофильными гранулоцитами. Послеоперационный шов во влагалище при пальпации был болезненным, отек сохранялся

до 8 суток. В данной группе у 14 (70%) больных в цитограммах обнаружены клетки с гипертрофированными ядрами, грубозернистым хроматином с базофильной цитоплазмой, скопление промежуточных клеток плоского и цилиндрического эпителий. Среднее пребывание пациентов на стационарном лечении составило 8-9 дней. Через 12 месяцев после операционного лечения у 4 (20%) пациенток отмечены рецидивы опущения половых органов.

Заключение

Таким образом, эндоскопическая латеральная суспензия с укреплением связочного

аппарата матки синтетическим материалом является высоко эффективным хирургическим методом лечения опущения и выпадения половых органов у женщин репродуктивного возраста, который позволяет восстановить анатомию таза и корректировать дефекты поддерживающего аппарата таза. Данная методика, направленная на укрепление латеральных структур и разработанная на основе поддерживающего аппарата, позволяет снизить сроки пребывания на стационарном лечении в 2-3 раза и предотвращает процессы дальнейшего пролапса гениталии.

Сведения об авторах статьи:

Никитин Николай Ильич – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347) 273-40-86. E-mail: geninik.nikitin@yandex.ru.
Аллаярова Виктория Флоритовна – врач-ординатор гинекологического отделения ГБУЗ РБ ГКБ №13. Адрес: г. Уфа ул. Нежинская, 28. Тел.: 8(3472) 16-13-13. E-mail: medicine19041988@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерская агрессия / под ред. В.Е. Радзинского. – М.: ООО «Издательство журнала Status Praesens», 2011. – 688 с.
2. Баггиш, М.С. Атлас анатомии таза и гинекологической хирургии / М.С. Баггиш, М.М. Каррам; пер. с англ./ под ред. Л.В. Адамян. – Лондон: Els. Ltd., 2009. – 1184 с.
3. Гомел, В. Реконструктивная и репродуктивная хирургия в гинекологии / В. Гомел, Э.И. Брилл. – М.: Лаборатория знаний, 2015. – С. 439.
4. Кулаков, В.И. Гинекология: национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1088 с.
5. Кулавский, В.А. Несостоятельность мышц тазового дна женщин / В.А. Кулавский, Н.И. Никитин, Е.В. Кулавский. – Уфа, Изд-во Типография г. Салават, 2011. – 276 с.
6. Стрижаков, А.Н., Давыдов, А.И. Влагалищная хирургия: Атлас. – М.: Изд-во «ОСЛН», 2008. – 256 с.

REFERENCES

1. Obstetric aggression / ed. V.E. Radzinsky. – M.: LLC "Publishing House of the journal Status Praesens", – 2011. – 688p. (In Russ.).
2. Baggish, M.S. Atlas of the anatomy of the pelvis and gynecological surgery / M.S. Baggish, M.M. Carram; per. from English, ed. L.V. Adamyan. – London: Els. Ltd., 2009. – 1184 p. (In Russ.).
3. Gomel, V. Reconstructive and reproductive surgery in gynecology / V. Gomel, EI Brill // Publishing House "Knowledge Laboratory". – Moscow. 2015. – P.439. (In Russ.).
4. Kulakov, V.I. Gynecology: national leadership / ed. IN AND. Kulakova, I.B. Manukhina, G.M. Savelyeva. – M.: GEOTAR-Media, 2009. – 1088 p. (In Russ.).
5. Kulavsky, V.A. Poor pelvic floor muscle failure / V.A. Kulavsky, N.I. Nikitin, E.V. Kulavsky // – Ufa, Izd-vo Tipografiya g. Salavat, 2011. – 276 p. (In Russ.).
6. Strizhakov A.N. Vaginal surgery. Atlas. / A.N. Strizhakov, A.I. Davydov // OSLN Publishing House. Moscow, – 2008. – 256 p. (In Russ.).

УДК 61-617-089-617.551-009.7

© Коллектив авторов, 2019

О.В. Галимов, В.О. Ханов, Р.А. Зиангиров, Ю.В. Костина, И.Н. Сафин, Д.М. Миннигалин **ПРОБЛЕМА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОЛИПОВ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ** ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования – проанализировать ведение пациентов с полипами желчного пузыря в хирургическом стационаре.

Материал и методы. Проведен анализ заболеваемости 52 больных с полипами желчного пузыря с 2015 по 2019 гг. в Клинике хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава РФ. Всем пациентам с верифицированными полипами желчного пузыря проведена лапароскопическая холецистэктомия.

Результаты. Проведен анализ 42 лапароскопических холецистэктомий при диагностированных полипах желчного пузыря. Полипы желчного пузыря диагностированы как дооперационно, так и явились находкой во время оперативного вмешательства по поводу желчно-каменной болезни (3 случая). Сравнительный анализ проведенных дооперационных методов обследования не выявил преимуществ какого-либо одного метода исследования. При гистологическом исследовании удаленного желчного пузыря наиболее часто обнаруживали гиперпластический полип – у 20 (47,6 %), аденоматозные полипы имели место у 19 (45,3 %) и холестерозные – у 3 (7,1 %). Наиболее частой локализацией процесса являлось тело желчного пузыря. В равном числе наблюдений полипы располагались в области дна и шейки пузыря. Малый размер полипа (до 3-х мм) выявлен у 11 (21,2 %) больных, наиболее часто имели место полипы размером от 5 до 10 мм (78,8 %). Одиночные полипы были обнаружены у 45 (86,5 %) пациентов, по два полипа и более – у 7 (13,5 %) пациентов.

Заключение. Полипы желчного пузыря являются распространенной патологией и часто сочетаются с желчно-каменной болезнью. Нередко полипы являются причиной воспаления желчного пузыря и поджелудочной железы, а также имеют потенциальную возможность злокачественного перерождения, поэтому увеличивается число показаний к оперативному лечению.

Ключевые слова: полипы желчного пузыря, калькулезный холецистит, лапароскопическая холецистэктомия.

O.V. Galimov, V.O. Khanov, R.A. Ziangirov, U.V. Kostina, I.N. Safin, D.M. Minnigalin
THE PROBLEM OF SURGICAL TREATMENT OF GALLBLADDER POLYPS

The aim of the study was to analyze the management of patients with gallbladder polyps in a surgical hospital.

Materials and methods The analysis of the morbidity of 52 patients with gallbladder polyps from 2015 to 2019 in the Surgery Clinic of the BSMU was carried out. All patients with verified gallbladder polyps underwent laparoscopic cholecystectomy.

Results: based on the study, the analysis of 42 laparoscopic cholecystectomies in diagnosed gallbladder polyps was carried out. Gallbladder polyps were diagnosed both preoperatively and were a find during surgery for gallstone disease (3 cases). Comparative analysis of preoperative methods of examination did not reveal the advantages of any one method of investigation. Histological examination of the removed gallbladder most often revealed hyperplastic polyp-in 20 (47.6 %), adenomatous polyps occurred in 19 (45.3 %) and cholesterose – in 3 (7.1 %). The most frequent localization of the process was the body of the gallbladder. In an equal number of observations, polyps were located in the bottom and neck of the bladder. Small polyp size (up to 3 mm) was detected in 11 (21.2 %) patients, the most common polyps were from 5 to 10 mm (78.8 %). Single polyps were found in 45 (86.5 %) patients, two polyps or more- in 7 (13.5 %) patients.

Conclusion: Gallbladder polyps are a common pathology and are often combined with gallstone disease. Often polyps are the cause of inflammation of the gallbladder and pancreas, and also have the potential for malignant degeneration, so the number of indications for surgical treatment increases.

Key words: gallbladder polyps, gallbladder defects, laparoscopic cholecystectomy.

Полипы желчного пузыря (ПЖП) представляют собой одно из малоизученных заболеваний гепатобилиарной системы. Распространенность полиповидных образований желчного пузыря среди населения составляет от 1,5 до 9,5% [2]. Выявление их в последние годы существенно увеличилось [1,3,7], что, очевидно, связано с усовершенствованием процесса инструментальной диагностики. Согласно кокрейновскому обзору группы Wennmacker S.Z. (2018) в общей популяции из 1000 человек в 6,4% наблюдений при ультразвуковом исследовании выявляются полипы желчного пузыря [7]. Рост заболеваемости ПЖП, очевидно, обусловлен не только увеличением числа больных, но и совершенствованием методов диагностики [4,5,6], в частности ультразвукового исследования, которое выявляет полипы и описывает различные формы патологии желчного пузыря. Особенность этого заболевания в том, что оно не имеет ярких очерченных клинических проявлений. Жалобы чаще представлены болевым синдромом в правом подреберье различной интенсивности, при присоединении инфекции клиническая картина напоминает острый холецистит. Вопросы дифференциальной диагностики и показания к оперативному лечению остаются нерешенными. Зачастую «ложноотрицательные» или «ложноположительные» результатов исследований способствуют расширению показаний к оперативному лечению пациентов с такого рода новообразованиями и выполнению неадекватных вмешательств. В настоящее время используются два метода ультразвукового исследования для выявления полипов желчного пузыря и установления их типа: трансабдоминальное ультразвуковое исследование (ТАУЗИ), использующее ультразвук для дифференцировки между разными видами тканей, и эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ). При этом доказательств того, что ЭУЗИ имеет преимущества перед ТАУЗИ при

дифференцировке между истинными и псевдополипами, а также между доброкачественными, предраковыми или злокачественными полипами, получено недостаточно [7]. При малых размерах полипа (до 3–4 мм) и их локализации в области шейки желчного пузыря ультразвукографическая диагностика затруднена из-за ограничения подвижности образований. В большинстве случаев для верифицирования диагноза используется компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости.

Цель исследования – проанализировать ведение пациентов с полипами желчного пузыря в хирургическом стационаре.

Материал и методы

Проведен анализ заболеваемости 52 больных с полипами желчного пузыря с 2015 по 2019 гг. в Клинике хирургии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. Всем пациентам с верифицированными полипами желчного пузыря проведена лапароскопическая холецистэктомия. Среди госпитализированных пациентов преобладали женщины – 41(78,8%), среди мужчин полипы желчного пузыря выявлены у 11 человек (21,2%). Возраст больных варьировал от 27 до 73 лет.

В большинстве случаев (51 случай) оперативное лечение было выполнено в плановом порядке. Один пациент был экстренно госпитализирован в связи с развитием острого холецистита. В 3 случаях больные были в плановом порядке оперированы по поводу желчно-каменной болезни, хронического холецистита, но после операции у них наряду с камнями желчного пузыря были выявлены полипы. Всего же желчно-каменная болезнь наблюдалась у 48 пациентов с ПЖП (92,2%).

Мы провели анализ семиотики заболевания и обнаружили, что у больных нет специфических симптомов, характерных для полипов желчного пузыря. Как правило, имели место симптомы хронического холецистита. Ве-

дущим признаком была боль в правом подреберье, чаще тупая и только в единичных наблюдениях при локализации полипов в области шейки пузыря и протока боль носила приступообразный характер. В диагностике использовали общеклинические анализы, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП), КТ органов брюшной полости (КТ ОБП), гистологическое исследование удаленных полипов и желчного пузыря. Исследование выполнено на мультиспиральном 128 срезовом компьютерном томографе OPTIMA 660 в нативном режиме и с внутривенным болюсным усилением с толщиной выделяемого среза 0,6 мм. Обследуемый занимал на томографическом столе положение лежа на спине с запрокинутыми за голову руками. После регистрации пациента и позиционирования его по отношению к рентгеновской трубке были выполнены томограммы в прямой и боковой проекциях, на которых в последующем была определена зона интереса и выбраны уровни, соответствующие началу и окончанию сканирования. На нативных изображениях анализировались полученные структуры с определением их планиметрических и денситометрических показателей. В последующем при болюсном усилении были уточнены параметры, соответствующие накоплению контрастного вещества в артериальную, венозную и паренхиматозную фазы контрастирования. В качестве рентгеноконтрастного вещества применяли не ионный водорастворимый йодсодержащий препарат с концентрацией активного вещества 350 мг на 1 мл в объеме из расчета 1 мл на 1 кг веса пациента. Введение контрастного препарата осуществлялось посредством автоматического шприца-инжектора со скоростью введения 4,5 мл в секунду.

Результаты и обсуждение

На основании выполненных инструментальных исследований 52 пациентов с полипами желчного пузыря было установлено, что наиболее частой локализацией процесса являлось тело желчного пузыря. В равном числе наблюдений полипы располагались в области дна и шейки пузыря. Малый размер полипа (до 3-х мм) выявлен у 11 (21,2 %) больных, наиболее часто имели место полипы размером от 5 до 10 мм (78,8 %). Одиночные полипы были обнаружены у 45 (86,5 %) пациентов, по два полипа и более – у 7 (13,5 %) пациентов.

В современной медицинской практике при обнаружении полипа в кратчайшие сроки необходима элиминация хирургическим путем, так как аденоматозные и гиперпластические полипы вызывают онкологическую

настороженность в связи с тем, что они имеют потенциальную возможность злокачественного перерождения, а холестерозные полипы зачастую являются причиной воспаления желчного пузыря и поджелудочной железы. Помимо опасности малигнизации или воспаления желчного пузыря, имеются случаи быстрого роста полипов в динамическом наблюдении, что, несомненно, влияет на образ жизни пациента, а также способствует повышению хирургической активности.

Во всех представленных случаях после оперативного лечения осматривали макропрепарат и проводили гистологическое исследование полипов и стенки желчного пузыря. Из 52 случаев обнаружения полипов желчного пузыря в Клинике БГМУ наиболее часто встречался гиперпластический полип – у 28 (53,8 %) пациентов. Аденоматозные полипы имели место у 21 (40,4%) больного, холестерозные – у 3 (5,8 %) больных. У всех пациентов стенка желчного пузыря имела признаки хронического воспаления и была инфильтрирована лимфоцитами и единичными гистиоцитами.

Представляем наблюдение больной М., 66 лет, с гигантским полипом желчного пузыря в сочетании с калькулезным холециститом, успешно прооперированной эндоскопически.

Клинический случай. Пациентка М., 66 лет, поступила в хирургическое отделение Клиники БГМУ 09.12.2018 г. в экстренном порядке с жалобами на приступообразные боли в правом подреберье, тошноту, рвоту. Болевой синдром беспокоит пациентку более 2 лет, в последнее время он участился. При проведении ТАУЗИ выявили признаки острого калькулезного холецистита. При проведении фиброгастродуоденоскопии выявлена картина острого гастродуоденита. При проведении ЭУЗИ выявлено опухолевидное образование (1,5×1,5см) желчного пузыря. На серии КТ ОБП получены изображения органов брюшной полости и забрюшинного пространства при помощи контрастирования и без него. На изображениях КТ ОБП анализировали полученные структуры с определением их планиметрических и денситометрических показателей. В последующем при болюсном усилении были уточнены параметры, соответствующие накоплению контрастного вещества в артериальную, венозную и паренхиматозную фазы контрастирования (рис.1). В результате было установлено, что желчный пузырь расположен типично, удлинённой, немного изогнутой формы, общими размерами 47×22×21 мм. Стенки пузыря не утолщены (1-2 мм), в просвете гомогенное содержимое,

плотностью от 8 до 16 НУ. На этом фоне в области дна с распространением в просвет желчного пузыря нечетко визуализировалось изоденсивной плотности мягкотканое образование размерами, не превышающими 15×16 мм. Образование не распространялось наружу и не деформировало наружные очертания самого желчного пузыря. При усилении во всех фазах плотность содержимого желчного пузыря не менялось, плотность стенок равномерно повышалась с 35-45 до 85-95 НУ в артериальную и венозную фазы контрастирования и умеренно понижалась до 55-65 НУ в паренхиматозную, отсроченную фазу усиления. Плотность образования в просвете желчного пузыря менялась аналогичным образом, соответствуя той или иной фазе усиления, при этом образование принимало более отчетливые очертания.

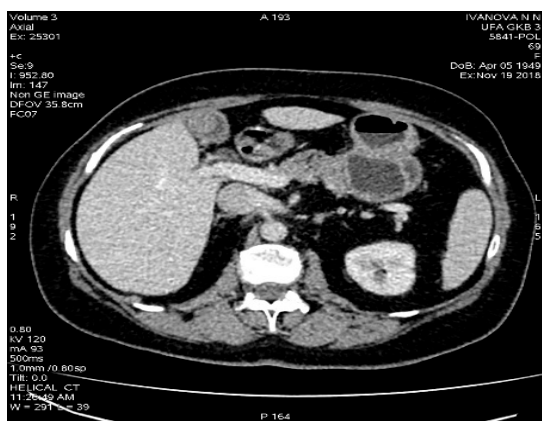


Рис. 1. Аксиальное КТ-изображение печени и желчного пузыря в венозную (портальную) фазу усиления. В области дна желчного пузыря, распространяясь в просвет органа и не деформируя его наружные очертания, определяется пристеночно расположенное округлой формы мягкотканое образование, равномерно накапливающее контрастное вещество

Больной с клиническим диагнозом острый калькулезный холецистит (опухоль желчного пузыря?) проведена экстренная эндоскопическая холецистэктомия (10.12.2018). В условиях общего обезболивания, произведен типичный лапароскопический доступ, в стандартных точках введены дополнительные манипуляторы.

Протокол операции: «В брюшной полости выпота не было. Брюшина гладкая, блестящая. Печень обычных размеров с острыми краями, гладкой капсулой. Желчный пузырь средних размеров, свободно доступен осмотру, внешне не имеет каких-либо особенностей. Стенка желчного пузыря умеренно гиперемирована. Пузырный проток клипирован. Выделена, клипирована и пересечена пузырная артерия. Желчный пузырь выделен из ложа. Холецистэктомия с удалением препарата

через параумбиликальный разрез. Контроль гемостаза. Троакары удалены. Подпеченочное пространство дренировано трубчатым дренажем. Углекислый газ эвакуирован. Раны ушиты. Наложены асептические повязки.

Макропрепарат: желчный пузырь 50×25×25 мм, стенки его умеренно гиперемированы, инфильтрированы, в просвете его – густая желчь, несколько конкрементов 3×3 мм, в области дна аденоматозный полип 1,6×1,6 см (рис.2).



Рис. 2. Макропрепарат удаленного образования – аденоматозный полип желчного пузыря

Гистологическое заключение: аденоматозный полип, состоящий из множества желез различных размеров и форм, выстланных цилиндрическим эпителием, в котором при внимательном анализе обнаружен определенной степени полиморфизм, выраженный в той или иной степени как в отдельных участках полипа, так и в участках одной и той же железы, что свидетельствует о различной пролиферативной активности желез и их эпителия. Строма полипа неоднородна, с большим количеством сосудов, пропитана отечной жидкостью с большим содержанием белка, имеются воспалительные инфильтраты из лимфоидных и гистиоцитарных элементов.

Послеоперационное течение без осложнений. Выписана из клиники на 3-и сутки с выздоровлением.

Заключение

Полипы желчного пузыря являются распространенной патологией и часто сочетаются с желчно-каменной болезнью. Нередко полипы являются причиной воспаления желчного пузыря и поджелудочной железы, а также имеют потенциальную возможность злокачественного перерождения, поэтому увеличивается число показаний к оперативному лечению. Необходимы дальнейшие исследования с четко сформулированными критериями диагностики полипов желчного пузыря и критериями определения истинных полипов, а также предраковых и злокачественных полипов.

Сведения об авторах статьи:

Галимов Олег Владимирович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: galimovov@mail.ru.
Ханов Владислав Олегович – д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: khanovv@mail.ru.
Зиянгиров Роберт Аминович – д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: zirob14@yandex.ru.
Костина Юлия Валинуровна – к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: kosyia2008@bk.ru.
Сафин Искандер Нуриевич – к.м.н., ассистент кафедры хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: iskander.fin@mail.ru.
Миннигалин Даниил Масхутович – аспирант кафедры хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: danusikm90@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение полипов желчного пузыря /А.Е. Борисов [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – № 1. – С. 59-65.
2. Гасанов А.М. Диагностика и хирургическая тактика при праенхиматозных полипах желчного пузыря: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 25 с.
3. Мундуков, К.Ж. Лечение полипов желчного пузыря/ К.Ж. Мундуков // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. – С. 64-68.
4. Омор, Р.А. Диагностика и лечение полипов желчного пузыря /Р.А. Омор, К.Ж. Мундуков // Вестник АГИУВ. – 2013. – №1. – С. 49-50.
5. Мирончев А.О. Полипы желчного пузыря у пожилых (обзор литературы) /О.В. Мирончев, Д.Ф. Мирончева// Оренбургский медицинский вестник. – 2016. – Т. IV, № 3-2 (15). – С. 72-75.
6. Новикова, Э.В. Возможности ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике конкрементов и полипов желчного пузыря/ Э.В. Новикова, Н.Н. Новикова// Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2018. – Т. 8, № 3. – С. 112.
7. Ширинская, Н.В. Полипы желчного пузыря (клинический случай)/ Н.В. Ширинская, А.В. Ширинская// Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2018. – № 4. – С. 36-39.
8. Furukawa H. Small polypoid lesions of the helical computed tomography/ Furukawa H., Kosuge T., Shiwada K. // Arch.Surg. – 2008. – Vol. 133, № 5. – P. 735-739.
9. Terzi C. Polypoid lesions of the gallbladder: report 100 cases with special reference to operative indications / Terzi C., Sokmen S., Seckin S. [et al.] // Surgery. – 2000. – Vol. 127. – P 70-72.
10. Wennmacker SZ, Lamberts MP, Di Martino M, Drenth JPH, Gurusamy KS. Transabdominal ultrasound and endoscopic ultrasound for diagnosis of gallbladder polyps.<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012233pub2/information>

REFERENCES

1. Borisov A.E., Speaker B.V., Akimov V.P., Toidze V.V. Diagnosis and treatment of polyps of the gallbladder // Bulletin of the St. Petersburg University. – 2008. – No. 1. – P. 59-65.
2. Hasanov A.M. Diagnosis and surgical tactics for praenchymal gallbladder polyps. // Avtoref.dis.k.m.s. – M. 2007.2007 – 25 s.
3. Mundukov K.Zh. Treatment of gallbladder polyps // Modern problems of science and education. – 2013. – No. 5. – С. 64-68.
4. Omorov R.A., Mundukov K.Zh. Diagnosis and treatment of polyps of the gallbladder // Vestnik AGIUV. – 2013. – No. 1. – С. 49-50.
5. Polyps of the gallbladder in the elderly (literature review) Mironchev AO, Mironchev OV, Mironcheva DF Orenburg Medical Bulletin. – 2016.V. IV. – No. 3-2 (15). – S. 72-75.
6. The possibilities of ultrasound in the differential diagnosis of calculi and gallbladder polyps Novikova EV, Novikova NN Bulletin of online medical conferences. – 2018. – V. 8. – No. 3. – P. 112.
7. Polyps of the gallbladder (clinical case) Shirinskaya NV, Shirinskaya AV Gastroenterology of St. Petersburg. – 2018. – No. 4. – P. 36-39.
8. Furukawa H., Kosuge T., Shiwada K. Small polypoid lesions of the helical computed tomography // Arch.Surg. – 2008. – Vol. 133, № 5. – P. 735-739.
9. Terzi C., Sokmen S., Seckin S. et al. Polypoid lesions of the gallbladder: report 100 cases with special reference to operative indications // Surgery. – 2000. – Vol. 127. – P 70-72.
10. Wennmacker SZ, Lamberts MP, Di Martino M, Drenth JPH, Gurusamy KS. Transabdominal ultrasound and endoscopic ultrasound for diagnosis of gallbladder polyps.<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012233pub2/information>

УДК 616.5-089

© Коллектив авторов, 2019

**М.Ф. Урманцев^{1,2}, Р.И. Сафиуллин^{1,2}, Е.А. Токарева¹,
 А.Ф. Иткулов¹, И.М. Насибуллин¹, А.З. Усманова¹
 СЛУЧАЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА,
 БОЛЬНОГО РАКОМ ПРОСТАТЫ, НАХОДЯЩЕГОСЯ
 НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Клиника ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Пациенты с заместительной почечной терапией имеют множественные сопутствующие заболевания, повышающих риск хирургических осложнений. Пациенты с хронической болезнью почек и раком простаты редко считаются кандидатами на радикальную простатэктомию.

Материал и методы. Пациенту, 65-летнему мужчине, находящемуся на заместительной почечной терапии, была выполнена робот-ассистированная лапароскопическая радикальная простатэктомия с использованием хирургической системы daVinci S (IntuitiveSurgical, Inc., США).

Результаты и обсуждение. Продолжительность операции составила 100 минут. Объем кровопотери – 500 мл. Заместительная почечная терапия была продолжена на следующий день после операции в амбулаторном режиме. Уретральный катетер удален на 7-е сутки, продолжительность госпитализации составила 1 сутки.

Заключение. У пациентов, больных раком простаты и хронической болезнью почек значительно повышен риск развития послеоперационных осложнений, послеоперационного острого повреждения почек, а также более длительное пребывание в стационаре. Выполнение роботассистированной лапароскопической радикальной простатэктомии на фоне заместительной почечной терапии сократило до минимума продолжительность пребывания пациента в стационаре и позволило не прерывать заместительную почечную терапию.

Ключевые слова: рак простаты, заместительная почечная терапия, радикальное хирургическое лечение, роботассистированная хирургия.

M.F. Urmantsev, R.I. Safiullin, E.A. Tokareva,

A.F. Itkulov, I.M. Nasibullin, A.Z. Usmanova

A CASE OF SURGICAL TREATMENT OF A PATIENT WITH PROSTATE CANCER UNDERGOING RENAL REPLACEMENT THERAPY

Patients with renal replacement therapy have multiple concomitant diseases that increase the risk of surgical complications. Therefore, patients with chronic kidney disease and prostate cancer are rarely considered to be candidates for radical prostatectomy.

Materials and methods. A 65-year-old male patient receiving renal replacement therapy underwent a robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy using the daVinci S surgical system (IntuitiveSurgical, Inc., USA).

Results and discussion. The duration of the operation was 100 minutes. The volume of blood loss was 500 ml. Renal replacement therapy was resumed the day after surgery on an outpatient basis. The urethral catheter was removed on day 7, the duration of hospitalization was 1 day.

Conclusion. In patients with prostate cancer and chronic kidney disease, the risk of developing postoperative complications, postoperative acute kidney damage, and a longer hospital stay are significantly increased. Performing a robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy with renal replacement therapy minimized the length of the patient's hospital stay and made it possible not to interrupt renal replacement therapy.

Key words: prostate cancer, renal replacement therapy, radical surgical treatment, robot-assisted surgery.

Общая выживаемость и показатели качества жизни пациентов, находящихся на заместительной почечной терапией (ЗПТ), значительно улучшились с появлением новых технологий гемодиализа. Однако данные пациенты имеют повышенный риск развития злокачественных новообразований различных локализаций, среди которых наиболее распространенным является рак простаты (РП) [1,2].

Пациенты с РП и с хронической болезнью почек имеют низкие показатели выживаемости. По данным большинства исследований 5-летняя выживаемость пациентов, ожидающих трансплантацию, составляет только 16% [2,3]. Недавние публикации описывают случаи хирургического лечения локализованного рака предстательной железы с последующей трансплантацией почки. 5-летняя выживаемость в данной группе больных достигает 70%. Таким образом, оптимальным лечением пациентов с РП считается радикальное хирургическое лечение с последующей трансплантацией почки [4,5].

Пациентам, находящимся на ЗПТ, часто противопоказаны расширенные хирургические вмешательства ввиду повышенного риска развития послеоперационных осложнений, связанных с электролитным дисбалансом и нестабильностью гемодинамики. Следовательно, выполнение роботассистированной лапароскопической простатэктомии является предпочтительным методом в связи с его малой инвазивностью, следствием чего являют-

ся минимальная интраоперационная кровопотеря, короткий период госпитализации и быстрая реабилитация [6,7,8].

Мы приводим клинический случай выполнения лапароскопической роботассистированной радикальной простатэктомии с лимфодесекцией больному раком предстательной железы T2N0M0 ст 2 гр. ст. 2, получающему ЗПТ.

Материал и методы

Пациент К., 65 лет, считал себя больным более 5 лет, когда отметил затруднение мочеиспускания. По данным обследования выявлены доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) и хроническая задержка мочи. Пациент отказался от оперативного лечения и получал консервативную терапию. В феврале 2019 года ему по месту жительства произведена эпицистостомия по поводу острой задержки мочи. 30 марта 2019 года при прохождении обследования была выявлена выраженная азотемия (креатинин – 1491 мкмоль/л, мочевины – 68,7 ммоль/л). В связи с этим пациенту была назначена ЗПТ (3 раза в неделю).

В августе 2019 года при регулярном обследовании обнаружено повышение уровня простатспецифического антигена (ПСА) крови до 27 нг/мл. По данным ТРУЗИ – признаки ДГПЖ (размеры: 67×65×71 мм, объем: 154,6 см³), эхогенность периферических зон неравномерно снижена, на этом фоне в левой половине визуализируется гипоехогенное образование размерами 22×19×16 мм с нечеткими

неровными контурами, в режиме ЦДК с единственным кровотоком по контуру.

По данным МРТ с болюсным внутривенным контрастированием – в левой доле в периферической зоне определяется гипоехогенный очаг размерами $3 \times 5 \times 3$ мм, признаков экстракапсулярного распространения не выявлено. По результатам сцинтиграфии – отдаленных метастазов не выявлено. Диагноз подтвержден при полифокальной биопсии предстательной железы под контролем ТРУЗИ. По результатам гистологического исследования обнаружена умеренно дифференцированная аденокарцинома предстательной железы, сумма баллов по шкале Глисона 6 (3 ± 3). Клинический диагноз: рак предстательной железы T2N0M0 ст. 2 гр. 2, надлобковый мочепузырный свищ. Сопутствующий диагноз: хроническая болезнь почек 5 D стадии в исходе ДГПЖ. Пациент консультирован врачами ФГБОУ ВО Клиники БГМУ Минздрава России, где ему было рекомендовано радикальное оперативное лечение.

Гемодиализ был выполнен за день до операции в амбулаторном режиме; масса тела до процедуры 64,0 кг, прибавка 2,8 кг. Процедура гемодиализа выполнена на аппарате Fresenius 4008 S. Диализатор: Фрезениус FX 10. Заполнение системы раствором натрия хлорида 0,9% 1000 мл. Стабилизация крови в контуре: Heparin 5000 ЕД/мл, доза 1,5 мл Сухой вес 61,20 кг.

На момент операции состояние пациента оценивалось как средне-тяжелое, компенсированное процедурами гемодиализа. Перед операцией проведена профилактическая антибиотикотерапия, выполнена подготовка кишечника. 5 ноября 2019 года пациенту под общей комбинированной анестезией выполнена лапароскопическая роботассистированная радикальная простатэктомия.

Техника операции: в положении Транденбурга произведено совмещение роботической системы PatientCart и 6 установленных троакаров (троакар № 1 – 12 мм установлен параумбиликально; троакары № 2, 3-8 мм установлены по среднеключичной линии; троакар № 4 – 8 мм по передне-подмышечной линии слева и два ассистентских троакара № 5 – 15 мм и № 6 – 5 мм).

Первым этапом рассечена внутритазовая фасция максимально близко к стенке малого таза с обеих сторон простаты. Моноплярным инструментом пересечены лонно-простатические связки. Выделен дорсальный венозный комплекс. Рассечена передняя полуокружность шейки мочевого пузыря. Выделена задняя поверхность простаты, визуализи-

рованы семявыносящие протоки, последние выделены в краниальном направлении, пересечены моноплярными ножницами. Тупым путём выделены семенные пузырьки, сосуды пересечены биполярным зажимом. Произведено выделение простаты экстрафасциально. Ножки простаты клипированы клипсами Hemolok L., пересечены моноплярными ножницами в режиме коагуляции. Перенесён дорсальный венозный комплекс. Простата мобилизована полностью. Пересечена уретра и выполнена простатвезикулэктомия.

Вторым этапом произведена задняя реконструкция (Rocco-stitch) нитью V-loc 1/2 17 см. Формирование анастомоза непрерывным швом двумя нитками V-loc 1/2 17 см. В мочевой пузырь проведён катетер Фоли № 20, баллончик раздут на 15 ml. Проверка герметичности анастомоза путём наполнения мочевого пузыря 150 мл NaCl 0,9% – анастомоз герметичен. После контроля гемостаза и последовательного удаления портов простата вместе с семенными пузырьками и семявыносящими протоками удалена в пластиковом резервуаре Endobag через расширенный разрез над пупком. Произведено послойное ушивание ран.

Результаты и обсуждение

Продолжительность операции составила 100 минут. Объем кровопотери – 500 мл. Пациент из операционной переведен в палату. Послеоперационное ведение осуществлялось по протоколу ускоренного восстановления (enhanced recovery after surgery, ERAS): активизация и энтеральное питание начаты через 8 часов после операции.

Пациент выписан на следующие сутки после выполнения операции с функционирующим уретральным катетером. Послеоперационный диализ был возобновлен 6 ноября 2019 года. На 7-е сутки после проведенной цистграфии уретральные катетер удален. Заключение патоморфологического исследования: мелкоацинарный рак предстательной железы, сумма Глисона 6 баллов (3 ± 3), фрагменты фиброзно-мышечной ткани с наличием множественных мелкоацинарных комплексов атипических желез. Хирургический край опухолевых клеток не имеет. Семенные пузырьки в опухолевом процессе не задействованы.

Полученные данные показывают, что роботассистированная лапароскопическая радикальная простатэктомия (РПЭ) на фоне проведения ЗПТ технически возможна. Операция хорошо перенесена пациентом с низкой кровопотерей и кратчайшими сроками госпитализации. Для подтверждения онкологической эффектив-

ности и предполагаемого прогноза выживаемости необходимы дальнейшие исследования.

Заключение

Открытый хирургический доступ является стандартом для радикальной хирургии. Применение новых методов, таких как роботизированные технологии, представляет собой прогресс в лечении рака простаты, особенно для пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Однако клиническая и экономическая эффективность метода еще не определены.

Результаты лечения пациента с РП и хронической болезнью почек являются удовлетворительными при использовании робо-

тизированных технологий, несмотря на высокий риск развития послеоперационных осложнений. Для оценки преимуществ этой методики главным образом для пациента с точки зрения частоты возникновения рецидива и канцер-специфической выживаемости следует провести более масштабные исследования. Одним из перспективных научных направлений является изучение качества жизни в послеоперационном периоде пациентов, находящихся на программном гемодиализе.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Сведения об авторах статьи:

Урманцев Марат Фаязович – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, зав. онкологическим отделением Клиники БГМУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: urmantsev85@mail.ru.

Сафиуллин Руслан Ильясович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Токарева Екатерина Алексеевна – студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Иткулов Артур Фиргатович – ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины и радиотерапии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Насибуллин Ильдар Марсович – к.м.н., доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава РФ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. 3. Валиди, 45. E-mail: nim_76@mail.ru.

Усманова Алия Загитовна – студент медико-профилактического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Patients with End-Stage renal disease are candidates for robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy/ Jonathan P. Heldt [et al.]// Journal of endourology. – 2011. – V. 25. – P. 1175-1180. DOI: 10.1089/end.2010.0680
2. Martin Navarro J Survival of patients older than 60 years with kidneys transplanted from Spanish expanded criteria donors versus patients continued on hemodialysis/ Martin Navarro J, Ortega M, Gutie' rrez MJ [et al.] // Transplant Proc. – 2014. – V.41. – P:2376-2378.
3. Woodle ES Prostate cancer prior to solid organ transplantation: The Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience/ ES Woodle, M Gupta, JF Buell //Transplant Proc. – 2005. – V.37. – P: 958-959.
4. Рак предстательной железы: монография / В.Н. Павлов [и др.]. – Уфа: Изд-во ФГБОУ ВО БГМУ, 2018. – 165 с.
5. Заболевания предстательной железы: учебное пособие / В.Н. Павлов [и др.]. – Уфа: Изд-во ФГБОУ ВО БГМУ, 2015. – 56 с.
6. Павлов, В.Н. Болезни мочеполовой системы: заболеваемость, факторы риска, организация медицинской помощи: монография/ В.Н. Павлов, М.А. Шарафутдинов, Н.Х. Шарафутдинова. – Уфа: Изд-во Здравоохранение Башкортостана, 2012. – 180 с.
7. Kuribayashi S Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomy in a Prostate Cancer Patient Undergoing Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis/ S Kuribayashi, K Takezawa, Y Okuda // J Endourol Case Rep. – 2017. – V. 3(1). – P:42-44. Published 2017 Apr 1. doi:10.1089/cren.2017.0014
8. Go AS Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization/ Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. //N Engl J Med. –2014 – V.351. – P:1296–305. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031>.

REFERENCES

1. Patients with End-Stage renal disease are candidates for robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy/ Jonathan P. Heldt [et al.]// Journal of endourology. – 2011. – V.25. – P. 1175-1180. DOI: 10.1089/end.2010.0680
2. Martin Navarro J Survival of patients older than 60 years with kidneys transplanted from Spanish expanded criteria donors versus patients continued on hemodialysis/ Martin Navarro J, Ortega M, Gutie' rrez MJ [et al.] // Transplant Proc. – 2014. – V.41. – P:2376-2378.
3. Woodle ES Prostate cancer prior to solid organ transplantation: The Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience/ ES Woodle, M Gupta, JF Buell //Transplant Proc. – 2005. – V.37. – P: 958-959. (In Russ.).
4. Rak predstatel'noj zhelezy. Monografiya /Pavlov V.N.[i dr.]. – Ufa: Izd-vo FGBOU VO BGMU, 2018. – 165s. (In Russ.).
5. Zabolevaniya predstatel'noj zhelezy: uchebnoe posobie / Pavlov V.N. i [i dr.]. – Ufa: Izd-vo FGBOU VO BGMU, 2015. – 56s. (In Russ.).
6. Pavlov V.N. Bolezni mocheполовой sistemy: zabolevaemost', faktory riska, organizaciya medicinskoj pomoshchi. Monografiya/ V.N. Pavlov, M.A. SHarafutdinov, N.H. SHarafutdinova. – Ufa: Izd-vo: Zdravooohranenie Bashkortostana, 2012g. – 180c. (In Russ.).
7. Kuribayashi S Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomy in a Prostate Cancer Patient Undergoing Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis/ S Kuribayashi, K Takezawa, Y Okuda // J Endourol Case Rep. – 2017. – V.3(1). – P:42-44. Published 2017 Apr 1. doi:10.1089/cren.2017.0014
8. Go AS Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization/ Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. //N Engl J Med. – 2014 – V. 351. – P:1296-305. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031>.

Л.В. Яковлева С.Х. Юмалин
**О РАБОТЕ КАФЕДРЫ ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ И НЕОТЛОЖНОЙ ПЕДИАТРИИ
С КУРСОМ ИДПО БАШКИРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА В РЕАЛИЗАЦИИ
НАЦИОНАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ЗДРАВООХРАНЕНИЕ»**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

В статье представлены направления успешной работы Башкирского государственного медицинского университета и кафедры совместно с практическим здравоохранением по вопросам подготовки компетентных и востребованных кадров для системы здравоохранения Республики Башкортостан в рамках реализации национального проекта «Здравоохранение». Современное обеспечение образовательного процесса возможно лишь при полном взаимопонимании между сотрудниками университета и руководством Министерства здравоохранения Республики Башкортостан при поддержке главных врачей клинических баз. В рамках реализации национального проекта «Здравоохранение» детские поликлиники г. Уфы получили новое оборудование, в том числе автоматические наружные дефибрилляторы (АНД). Сотрудники кафедры поликлинической и неотложной педиатрии с курсом ИДПО проводят обучение навыкам оказания базовой сердечно-легочной реанимации с применением АНД на клинических базах кафедры. На всех клинических базах ведутся лечебно-консультативная и научно-исследовательская работа, внедрение инновационных методов диагностики и лечения, организационно-методическая и экспертная работа. Все преподаватели на клинических базах имеют собственные кабинеты, что позволяет обеспечить комфортный учебный процесс, эффективность и продуктивность выполняемой работы. Работа кафедры в составе Башкирского государственного медицинского университета совместно с практическим здравоохранением по реализации национального проекта «Здравоохранение» будет способствовать успешному решению поставленных задач.

Ключевые слова: национальный проект «Здравоохранение», клиническая база медицинского вуза, кафедра, взаимоотношения вуза с лечебно-профилактическим учреждением.

L.V. Yakovleva, S.K. Yumalin
**THE WORK OF THE DEPARTMENT OF OUTPATIENT
AND EMERGENCY PEDIATRICS WITH IPO-COURSE OF BASHKIR STATE
MEDICAL UNIVERSITY IN THE NATIONAL PROJECT «HEALTH»**

The article presents the directions of successful work of the Bashkir State Medical University and the department, together with practical health care system on the training of competent and demanded staff for the health care system of the Republic of Bashkortostan in the framework of the national project "Healthcare". Modern support of the educational process is possible only with full mutual understanding between the university staff, the authorities of the Ministry of Healthcare of the Republic of Bashkortostan and the support of the head doctors of clinical bases. As part of the implementation of the National Healthcare project, children's clinics in Ufa have received new equipment, including automatic external defibrillators (AED). Staff of the Department of Outpatient and Emergency Pediatrics with the course of further vocational training conduct training of basic cardiopulmonary resuscitation with the use of AED on the clinical bases of the department. Medical consultations, research work, the introduction of innovative methods of diagnosis and treatment, organizational and methodological and expert work are underway at all clinical bases. All teachers at the clinical bases have their own classrooms, which allows for a comfortable training process, efficiency and productivity of the work performed. The work of the department as part of the Bashkir State Medical University together with practical healthcare for the implementation of the National Healthcare project will contribute to the successful solution of the tasks.

Key words: national project "Healthcare", clinical base of a medical university, department, relationship between higher educational establishment and medical-prophylactic institution.

Указом Президента Российской Федерации № 204 от 07.05.2018 г. был подписан национальный проект «Здравоохранение», одной из задач которого является развитие детского здравоохранения и совершенствование оказания первичной медико-санитарной помощи [1]. Башкирский государственный медицинский университет (БГМУ) и кафедра поликлинической и неотложной педиатрии с курсом ИДПО становятся определяющим звеном по подготовке компетентных и востребованных кадров для системы здравоохранения в Республике Башкортостан [2]. Современное обеспечение образовательного процесса возможно лишь при полном взаимопонимании между сотрудниками университета и руководством Министерства здравоохранения Республики Башкортостан при поддержке главных врачей клинических баз. В

2019 году БГМУ отметил свое 85-летие со дня основания. Университет тесно сотрудничает с практическим здравоохранением на протяжении своего существования.

Основными клиническими базами кафедры поликлинической и неотложной педиатрии с курсом ИДПО являются детские поликлиники г. Уфы и Республиканский кардиологический центр. На всех клинических базах ведутся лечебно-консультативная и научно-исследовательская работа, внедрение инновационных методов диагностики и лечения, организационно-методическая и экспертная работа. Все преподаватели на клинических базах имеют собственные кабинеты, что позволяет обеспечить комфортный учебный процесс, эффективность и продуктивность выполняемой работы.

На кафедре ежегодно обучаются более 500 студентов 5 и 6 курсов педиатрического факультета. Обучаясь на клинических базах кафедры студенты получают знания по различным разделам педиатрии. Студенты 4 курса педиатрического факультета обучаются по элективному курсу «Общие представления об орфанных заболеваниях у детей». Ежемесячно проводятся заседания молодежного научного общества кафедры. В научных кружках студенты работают с первичной документацией, проводят анализ амбулаторных карт и историй развития ребенка. Свои первые научно-исследовательские поиски они реализуют в научные статьи с последующим участием в международных студенческих конференциях и олимпиадах, занимая призовые места. Занятия в научном кружке оказывают большое влияние на воспитание молодого поколения будущих специалистов – педиатров и детских кардиологов, повышают их уровень знаний, правильность в выборе профессии.

В рамках реализации национального проекта «Здравоохранение» детские поликлиники г. Уфы получили новое оборудование, в том числе автоматические наружные дефибрилляторы (АНД). Сотрудники кафедры поликлинической и неотложной педиатрии с курсом ИДПО проводят обучение сотрудников навыкам оказания базовой сердечно-легочной реанимации с применением АНД на клинических базах кафедры, а также в городах и районах Республики Башкортостан (рис.1).



Рис. 1. Проведение мастер-класса по оказанию базовой сердечно-легочной реанимации с использованием АНД среди сотрудников клинической базы Детская поликлиника № 6 г. Уфы

Благодаря реализации национального проекта «Здравоохранение» на клинических базах произведены ремонт и реконструкция поме-

щений детских поликлиник. Студенты, ординаторы и врачи занимаются в отремонтированных учебных комнатах (рис. 2).



Рис. 2. Новая учебная комната на базе Детской поликлиники № 3

На реализацию направления «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами» Национального проекта «Здравоохранение» выделено 166,1 млрд. рублей из общего бюджета национального проекта. Кафедра по дополнительным профессиональным программам проводит подготовку и переподготовку кадров по специальностям «Педиатрия» и «Детская кардиология», что является основой совершенствования системы здравоохранения. Преподаватели принимают участие в реализации процесса непрерывного медицинского образования (НМО). В настоящее время идет обучение по 5 рабочим программам, которые включены в регистр на сайте www.rosminzdrav.ru, и разрабатываются новые программы. На кафедре ведется подготовка кадров высшей квалификации в ординатуре по специальностям «Педиатрия» и «Детская кардиология». Сотрудники кафедры принимают участие в промежуточной аттестации ординаторов, сертификационном экзамене врачей, итоговой государственной аттестации студентов. Заказчиком по подготовке кадров является практическое здравоохранение.

Большой вклад кафедра вносит в становление и развитие детской кардиологии в республике, этому способствуют возможность обучения специалистов на базе Республиканского кардиологического центра, который оказывает все виды современной специализированной помощи, в том числе высокотехнологической помощи. Обучающиеся имеют возможность курировать самых сложных кардиологических пациентов, познакомиться с инновационными технологиями диагностики и лечения. Завкафедрой поликлинической и неотложной педиатрии с курсом ИДПО, д.м.н., профессор Яковлева Людмила Викто-

ровна курирует кардиологическое детское отделение Республиканского кардиологического центра, активно участвует в клинических разборах сложных пациентов. С 2012 года она руководит Региональным отделением Ассоциации детских кардиологов России.

Большая роль в национальном проекте «Здравоохранение» отводится профилактической работе. Ежегодно в республике проходят «Дни народного здоровья». Студенты и ординаторы, обучающиеся на кафедре, в эти дни на всех клинических базах проводят оценку физического развития детей, измерение артериального давления, выявляют факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Преподаватели проводят с детьми и подростками школы здоровья. Ежегодно в рамках модульной программы сохранения здоровья населения в течение жизни в Республике Башкортостан и предпрофильной подготовки кафедра совместно с клинической базой Республиканским кардиологическим центром – проводит занятия со школьниками, которые в дальнейшем планируют связать свою жизнь с профессией врача.

В учебном процессе со студентами, ординаторами и врачами непосредственно принимают участие преподаватели, являющиеся практикующими врачами клинических баз, которые имеют прямую заинтересованность в формировании у обучающихся профессиональных компетенций высокого качества,

позволяющих эффективно выполнять профессиональные обязанности.

Сотрудники кафедры, привлеченные к лечебной деятельности на клинических базах, участвуют в утренних совещаниях, консилиумах и консультациях сложных больных, медицинских и экспертных советах. Каждый сотрудник кафедры проводит лечебно-консультативную работу на клинических базах.

Клинические базы совместно с кафедрой проводят научно-исследовательскую работу. За годы совместной работы под руководством профессора Л.В. Яковлевой выполнены 9 кандидатских диссертационных исследований по актуальным вопросам педиатрии и детской кардиологии.

Сотрудники кафедры постоянно оказывают организационно-методическую помощь по направлению национального проекта «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи»: выезжают в города и районы республики, проводят экспертную оценку медицинской документации, помогают с внедрением в работу Федеральных клинических рекомендаций, консультируют диагностически сложных пациентов.

Работа кафедры в составе Башкирского государственного медицинского университета совместно с практическим здравоохранением по реализации национального проекта «Здравоохранение» будет способствовать успешному решению поставленных задач.

Сведения об авторах статьи:

Яковлева Людмила Викторовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: fock20051@mail.ru.

Юмалин Салават Ханифович – ассистент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: yumalins@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Будущее России. Национальные проекты, <https://futurerussia.gov.ru/zdravoohranenie>
2. Лазаренко, В.А. Взаимодействие вуза и практического здравоохранения. Высшее образование в России/ В.А. Лазаренко, О. И. Охотников // Научно-педагогический журнал министерства образования и науки Российской Федерации. – 2010. – № 1. – С. 105-108.

REFERENCES

1. The future of Russia. National projects, <https://futurerussia.gov.ru/zdravoohranenie> (In Russ)
2. Lazarenko V.A. Vzaimodejstvie vuza i prakticheskogo zdavoohraneniya. Vysshee obrazovanie v Rossii/ V.A. Lazarenko, O. I. Ohotnikov // Nauchno-pedagogicheskij zhurnal ministerstva obrazovani i nauki Rossijskoj Federacii. – 2010. – № 1. – S. 105-108. (In Russ).

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.33-006.6-089

© Т.В. Бочкова, Ш.Х. Ганцев, 2019

Т.В. Бочкова², Ш.Х. Ганцев^{1,2}

ПРИМЕНЕНИЕ АУТОПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ, В РАЗЛИЧНЫХ ОБЛАСТЯХ МЕДИЦИНЫ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²НИИ онкологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

В данной работе отражены наиболее актуальные аспекты применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в различных областях медицины. Аутоплазма, обогащенная тромбоцитами (PRP), содержит многочисленные факторы роста и цитокины [15], которые потенциально предлагают альтернативную модель лечения, чтобы помочь в решении проблемы, связанной с гемостазом. Целью данного литературного обзора было изучение новейшей литературы по применению PRP в различных областях медицины для выявления ее способности к регенерации ткани с низким заживляющим потенциалом.

В настоящее время аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, активно применяется в хирургии, стоматологии, травматологии и ортопедии, спортивной медицине, косметологии и дерматологии, комбустиологии. В то же время до сих пор отмечен явный недостаток оценки эффективности применения и отдаленных результатов аутоплазмы с точки зрения доказательной медицины. Аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, обладает рядом полезных свойств: ускоряет процессы регенерации тканей, обладает противовоспалительным эффектом, снижает болевой синдром, что открывает еще большие перспективы для ее применения в хирургии, травматологии и др.

Ключевые слова: обогащенная тромбоцитами аутоплазма, регенерация, травматология, хирургия, дерматология, стоматология, комбустиология, спортивная медицина.

T.V. Bochkova, Sh.Kh. Gantsev

THE APPLICATION OF AUTOPLASMA, ENRICHED WITH PLATELETS IN VARIOUS FIELDS OF MEDICINE

The article describes the most relevant aspects of the use of autoplasm enriched with platelets in various fields of medicine. Platelet-rich plasma (PRP) contains numerous growth factors and cytokines [15], which potentially offer an alternative treatment model to assist in solving hemostasis-related problems. The purpose of this review was to study the latest literature on the use of PRP in various fields of medicine to identify its ability to regenerate tissue with low healing potential.

Currently, PRP is actively used in surgery, dentistry, traumatology and orthopedics, sports medicine, cosmetology and dermatology, burn injury medicine. At the same time there is still a lack of assessment of efficiency of application and long-term results of autoplasm from the point of view of evidence-based medicine. PRP has a number of useful properties: it accelerates the processes of tissue regeneration, possesses anti-inflammatory effect, reduces pain, which opens up even greater potential for its use in surgery, traumatology, etc.

Key words: platelet-rich autoplasm, regeneration, traumatology, surgery, dermatology, dentistry, combustiology, sports medicine.

Родоначалниками инъекций аутокрови принято считать шведских врачей Grafstrom и Elfstrom. В 1898 году в США они впервые в мире произвели инъекции аутологичной крови в растворе поваренной соли при пневмонии и туберкулезе [10]. В 1905 году немецкий хирург Август Бир установил, что собственная кровь пациента, введенная ему в бедро, представляет собой нечто вроде раздражителя для организма и позволяет добиться ускорения заживления переломов. Август Бир обратил внимание на тот факт, что переломы трубчатых костей, сопровождающиеся множественными гематомами и кровоподтеками, заживают в более короткий срок. Впоследствии он применял инъекции аутокрови в ткани при самых различных патологических состояниях. Его опыт был подхвачен хирургами в дореволюционной России.

Отечественным хирургам наиболее дорог опыт В.Ф. Войно-Ясенецкого, применившего аутогемотерапию при лечении воспали-

тельных заболеваний [1]. В 1934 году В.Ф. Войно-Ясенецкий опубликовал «Очерки гнойной хирургии», в которых описал аутогемотерапию в виде инфильтрации цельной аутокрови в очаг воспалительного процесса мягких тканей.

Положительные результаты лечения и минимальное количество нежелательных явлений на долгие годы сделали аутогемотерапию и аутосеротерапию часто применяемыми вспомогательными методами лечения, вплоть до начала эры антибиотиков. Эра антибиотиков, наступившая в 40-х годах XX века, сместила значение аутогемотерапии в область лечения хронических заболеваний. Исторически в СССР и Германии аутогемотерапию традиционно использовали в виде вспомогательного метода лечения при хронических воспалительных заболеваниях.

Следующим этапом в развитии методов, использующих аутокровь, стало применение плазмы. Плазма – часть крови, свободная от

эритроцитов и богатая тромбоцитами. Применение аутоплазмы с богатым содержанием тромбоцитов явилось открытием того факта, что тромбоциты содержат белковые факторы (PRP-factors), инициализирующие клеточный регенеративный процесс [11].

Одними из первых в конце 80-х годов Marx R.E. с соавт. стали применять плазму в виде геля. Авторы оценили эффективность гелевой формы – богатой тромбоцитами плазмы – при устранении дефектов нижней челюсти протяженностью 5 см и более после резекции опухолей [13]. В исследуемой группе они использовали аутогенную кость, смешанную с гелем, а в контрольной – только аутогенную кость. В результате проведенного исследования ученые доказали ускоренное образование кости и лучшую ее структурную организацию при использовании богатой тромбоцитами плазмы гелевой формы, а также наличие в аутогенной кости рецепторов к факторам роста, находящимся в тромбоцитах [1].

За последние 10 лет увеличилось число применения аутоплазмы при лечении различных патологий опорно-двигательного аппарата. Богатая тромбоцитами плазма (PRP) становится все более популярной для лечения тендинопатии и дегенеративных клеточных заболеваний. История применения PRP в клинических условиях началась еще в 1980-х годах, когда было обнаружено, что она эффективна при кровопотере во время кардиохирургических вмешательств [6]. Проводились также исследования в области стоматологии на предмет ее регенеративных свойств PRP при созревании и формировании кости [3,4]. Со временем применение PRP в костно-мышечной медицине возросло, и ее роль в заживлении сухожилий и тканей была тщательно изучена [7].

Что такое PRP?

Термин аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, определяется как образец аутологичной крови, концентрация тромбоцитов в которой выше, чем в нормальной базовой плазме крови [6,7]. Врачей всего мира больше привлекает использование собственной крови пациента, в отличие от более распространенных методов лечения, таких как стероиды или анестетики [8]. Как правило, подготовка PRP включает в себя получение цельной крови от пациента с последующим 1-2-этапным процессом центрифугирования для отделения плазмы от эритроцитов и лейкоцитов [8]. Существуют две разновидности аутоплазмы в зависимости от концентрации лейкоцитов: бедная лейкоцитами и богатая лейкоцитами [6]. Хотя лейкоциты играют важную роль в заживлении ран и облегчении восстановления тканей, существует вероятность того, что они могут вызывать нежелательный воспалительный ответ в месте инъекции. К сожалению, нет достаточных данных *in vivo*, чтобы предположить, какой метод приготовления является наиболее идеальным. Однако понимание того, что существует несколько методов получения и подготовки PRP, является необходимым.

Тромбоциты, являющиеся одними из основных компонентов PRP, помогают обеспечить высвобождение нескольких факторов роста, которые необходимы для процесса заживления. К ним относятся: тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста (TGF-β), фактор роста фибробластов (FGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF) и инсулиноподобный фактор роста (IGF) (см. таблицу).

Таблица

Основные компоненты плазмы, богатой тромбоцитами

Молекула	Источник	Функция
PDGF	Тромбоциты, макрофаги	Хемотаксис хондроцитов, пролиферация МСК, ангиогенез, хондрогенез
VEGF	Тромбоциты, макрофаги, нейтрофилы	Ангиогенез, эндотелиальная миграция
TGF-β	Тромбоциты, макрофаги	МСК и пролиферация фибробластов, выработка коллагена, реэпителизация
EGF	Тромбоциты, макрофаги, плазма	Реэпителизация, организация грануляционной ткани
FGF	Тромбоциты	Эндотелиальная пролиферация, ангиогенез, выработка коллагена
ИФР	Плазма	Клеточная пролиферация, производство протеогликана, коллагена
MMP	Макрофаг, нейтрофилы	Оборот ECM, ремоделирование тканей и рекрутирование пролиферативных клеток

Примечание. PDGF – тромбоцитарный фактор роста; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста; TGF-β – трансформирующий фактор роста-β; EGF – эндотелиальный фактор роста; FGF – фактор роста фибробластов; IGF – инсулиноподобный фактор роста; MMP – матричные металлопротеиназы; ECM – внеклеточный матрикс; МСК – мезенхимальные стромальные клетки

Вышеупомянутые факторы роста необходимы для трех фаз заживления: воспаление, пролиферация и ремоделирование. Эта матри-

ца служит каркасом для замедленного высвобождения факторов роста, которые управляют хемотаксисом и ангиогенезом [4]. Предполага-

емое преимущество PRP заключается в том, что она позволяет собственной крови пациента обеспечивать высокую концентрацию факторов роста во всех тканях организма, даже со сниженным репаративным потенциалом, вызванным нарушением кровоснабжения.

Методы приготовления PRP. С 2000 года было опубликовано большое количество статей о применении PRP. Ряд авторов пытались охарактеризовать и классифицировать многочисленные методы использования PRP, доступные на рынке с точки зрения подготовки (скорость центрифугирования и использования антикоагулянта), содержания (тромбоциты, лейкоциты и факторы роста). В настоящее время все эти аспекты широко обсуждаются в литературе.

Многие авторы пытались определить лучшие концентрации и протоколы для клинического применения метода. Однако отсутствуют данные о стандартизации при подготовке и использовании PRP. В зависимости от метода приготовления PRP возникают вариации в концентрациях тромбоцитов, влияющей на клиническое применение готовых препаратов. По этой причине сложной задачей является разработка аутологических составов с контролируемым числом тромбоцитов и высвобождением биологически активного фактора.

Необходимо собрать информацию о количестве и качестве тромбоцитов PRP при различных скоростях центрифугирования и времени ее хранения. Следует понимать, что нет наилучшей скорости для подготовки PRP, так как разные скорости приводят к формированию разных продуктов. Для этого был разработан протокол, основанный на двух последовательных этапах центрифугирования. Первый этап – вращение, называемое мягким вращением, которое разделяет плазму, PRP-плазма и клетки. Второй – вращение, или жесткое вращение, дополнительно концентрирует тромбоциты. В этих условиях получали высококонцентрированные тромбоциты из цельной крови. Чтобы сохранить функциональность и реакционную способность тромбоцитов во время центрифугирования и хранения, определяли качество продукта PRP *in vitro*, тестировали статусы активации/реактивности и активности высвобождения факторов роста.

Сбор PRP со значительным количеством лейкоцитов полезен, например, при хронической тендинопатии локтевого сустава. [16]. В настоящее время нет установленной корреляции между высвобождением фактора роста и остаточными лейкоцитами в PRP. Содержание

факторов роста, тромбоцитов и циркулирующих клеток является определяющим для данных продуктов [4]. Несколько экспертов в различных областях спортивной медицины на первый план выдвинули лучшие клинические результаты в том случае, когда более высокие концентрации клеток использовали с ограниченным количеством лейкоцитов.

Производство PRP. Первый отжим (мягкий отжим) проводили на стандартной лабораторной центрифуге (Thermo Scientific) при 1300 оборотов в течение 15 мин. Получали две разные фазы: первая мутная фаза, содержащая тромбоциты, плазма с низким содержанием тромбоцитов (или ППС) и слой лейкоцитов, вторая фаза, содержащая эритроциты, составляющие соответственно 45% и 55%. Некоторые авторы аккумулируют лейкоцитарный слой с помощью иглы, но данная методика не гарантирует оптимального количества тромбоцитов. Таким образом, заранее собирают мутную фазу путем осторожной аспирации пипеткой (примерно 2 мл / пробирка). Этот продукт, как правило, загрязнен эритроцитами из осадка. Чтобы дополнительно сконцентрировать PRP, приступают ко второму 15-минутному вращению в четырех новых конических пробирках объемом 11 мл. Были протестированы различные условия скорости центрифугирования (1300, 2000, 3000 оборотов). Надосадочную жидкость (или PPP) удаляли путем осторожной аспирации (приблизительно 1 мл / пробирка). Затем гранулы, содержащие тромбоциты, ресуспендировали в остаточной плазме и объединяли. В результате было получено всего 4 мл концентрированной PRP.

Количественная оценка факторов роста. Высвобождение фактора роста оценивают после активации тромбоцитов с использованием метода, ранее описанного Anitua et al. Образцы PRP переносили в стеклянные пробирки и активировали хлоридом кальция (CaCl) из расчета 50 мкл 10% CaCl на 1 мл PRP. Матрицы оставляли втягиваться в течение 30 мин при 37 °C, затем супернатанты собирали путем легкой аспирации и хранили при -80 °C до количественного определения факторов роста, эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF-AB), трансформирующего фактора роста (TGF-β1) и инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) с помощью наборов для иммуноферментного анализа (ELISA) (R & D Diagnostics). Анализы проводились в двух экземплярах в соответствии с инструкциями производителя.

Контроль концентрации тромбоцитов и pH. Для оценки качества тромбоцитов проводились анализы *in vitro*. pH продукта (PRP) измерялся с помощью лакмусовой бумажной полоски.

Предлагаемый метод приготовления PRP является простым и быстрым. Он основан на двух последовательных центрифугированиях, что позволяет оптимально обогащать тромбоциты, сохранять качество тромбоцитов и высвобождать фактор роста при активации *in situ*. Характеристика и стандартизация биологических свойств PRP формируют основу для будущих клинических исследований и являются критическими шагами к полному определению клинических значений PRP.

Использование PRP в кардиохирургии. Аутоплазма, обогащенная тромбоцитами (PRP), широко применяется в кардиохирургии [6]. Чтобы изучить влияние секвестрации плазмы и реинфузии богатой тромбоцитами плазмы на кровопотерю после сердечно-легочного шунтирования, пациентам, перенесшим операции на сердце, применяли приблизительно 250 мл богатой тромбоцитами плазмы до начала сердечно-легочного шунтирования. У всех пациентов были применены стандартизированная анестезия и искусственное кровообращение. После отмены гепарина плазма, обогащенная аутологичными тромбоцитами, была реинфузирована пациентам. Количество тромбоцитов, гемоглобина и гематокрита рассчитывали до, во время и после искусственного кровообращения, а также спустя 24 и 48 часов после операции. Зарегистрированы кровопотеря и общее количество переливаний. При удалении 9% от общего объема тромбоцитов не было никаких гемодинамических осложнений. У пациентов после искусственного кровообращения были отмечены значительно низкие уровни тромбоцитов, гемоглобина и гематокрита. У больных с реинфузией плазмы, богатой тромбоцитами, после реверсии гепарина количество тромбоцитов было значительно выше, а также была значительно меньшая кровопотеря после операции, что потребовало на 65% меньше накопленных продуктов крови (p менее 0,05). Реинфузия плазмы, обогащенной аутологичными тромбоцитами, служит эффективным и безопасным способом восстановления некоторых гематологических нарушений после сердечно-легочного шунтирования.

Использование PRP в хирургии. McAleer et al. (2006) обнаружили, что использование PRP было успешным в лечении хро-

нической раны нижних конечностей у пациентов с диабетом 2-го типа продолжительностью шесть месяцев [9]. Лечение раны PRP последовало после неудавшейся попытки применения трансплантата живой кожи, сопровождаемого разгрузкой и ежедневными применениями мокрой и сухой повязок. Аутологичная PRP была синтезирована с формированием тромбоцитарного геля. Полное закрытие язвы было достигнуто к четвертой неделе лечения PRP. Данное исследование ограничено участием одного пациента. Авторы предполагают, что этот метод может быть успешным для лечения трофических язв при диабетической ангиопатии.

Салеми и др. (2008) проведено исследование, в котором оценивалась эффективность комбинации аутологичной жировой ткани и PRP при язве нижних конечностей продолжительностью трех лет недиабетической этиологии. Это исследование длилось четыре недели с последующим наблюдением через 1, 3, 6 и 15 месяцев. В этом исследовании не было проведено статистического анализа. Исследователи отметили, что у пациента не было локальной инфекции или каких-либо других осложнений. Через 15 месяцев послеоперационная рана полностью зажила с восстановленным функционированием конечности и значительно улучшенным качеством жизни пациента. Это исследование свидетельствует о том, что этот метод может быть успешным при лечении ран, не заживающих при использовании других методов лечения. Данное исследование отличалось от предыдущих исследований использованием аутологичной жировой ткани в дополнение к PRP для лечения хронической язвы нижних конечностей [10].

Марголисом и соавт. (2001) проведено ретроспективное исследование, разработанное для оценки эффективности высвобождения тромбоцитов (PR) при лечении диабетических невропатических язвах стоп. Из 26 599 пациентов, включенных в исследование, 21 получал PR к концу 12-недельного периода. Относительный риск заживления раны после лечения PR по сравнению со стандартным лечением составил от 1,14 (95% ДИ 1,03-1,27) до 1,59 (1,49-1,70). В целом 43,1% пациентов излечились в течение 32 недель, в том числе 50% пациентов, получавших PR-лечения, и 41% пациентов, не получавших PR-лечение. Исследователи пришли к выводу, что PR-лечение чаще использовалось при более тяжелых ранах и было более эффективным при лечении этих ран, чем стандартная помощь. Одним из ограничений этого исследования

были различные сроки начала лечения PRP, в результате чего пациенты не всегда получали 20 полных недель терапии PRP. Тем не менее оно было одним из первых, которое включало наиболее тяжелые раны, которые были исключены из большинства предыдущих исследований, и предположило, что PR будет подходящим для использования в этих ранах [14]. Кроме того, авторы этого исследования обнаружили, что процент исцеленных язв диабетической стопы выровнялся через 20 недель, что указывает на постепенно продолжающееся заживление [13] и создает прецедент для использования 20-недельного периода исследования в будущем.

Crovetti et al. (2004) показал эффективность тромбоцитарного геля (PG) при заживлении кожных хронических ран. Раны 24 пациентов, включенных в это исследование, различались по происхождению и этиологии (диабет, сосудистая недостаточность, инфекционные заболевания, посттравматические, невропатические и васкулярные причины). Протокол для этого исследования состоял из процедуры наложения на раны PG аутологичного или гомологичного происхождения. На момент публикации 9 пациентов полностью выздоровели, двое продолжали получать кожные трансплантаты, четверо прекратили лечение и 9 пациентов продолжили лечение.

О'Коннелл и соавт. (2008) представили многообещающие результаты пилотного исследования, включающего лечение хронических язв нижних конечностей с использованием аутологичной, богатой тромбоцитами мембраны из фибриновой матрицы (PRFM). Исследование включало 12 пациентов в возрасте от 18 до 85 лет с язвами нижних конечностей, все из которых не смогли ответить, на четыре недели обычного лечения. Первичными конечными точками были частота и время до закрытия, а вторичными конечными точками были частота и время до 75% закрытия. Продолжительность исследования составила 12 недель с последующим наблюдением за пациентами в течение месяца. Полное заживление было достигнуто у 66,7% пациентов с венозными язвами нижних конечностей через 7,1 недели (в среднем 6 недель) после двух применений PRFM [17].

Использование PRP имеет сходство с естественным процессом заживления ран по сравнению с добавлением одного фактора роста (rhPDGF-BB) [10]. Аутологичная природа PRP отличает его от рекомбинантных факторов роста человека, таких как rhPDGF-BB, которые являются чужеродными факторами

роста для этого индивидуума, синтезируемыми культурой клеток яичников китайского хомячка с человеческим геном, вставленным в ядро через бактериальный плазмидный вектор [14]. Кроме того, факторы роста могут быть более эффективными при прямой доставке через «депо» тромбоцитарной пробки, что способствует медленному высвобождению этих факторов по сравнению с введением в болюсной дозе rhPDGF-BB.

Использование PRP в дерматологии.

Встречаются работы по использованию обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в дерматологии. Проведено исследование, в котором участвовали 7 женщин с диагнозом фотодерматоз в области латеральных углов глаз после интенсивного облучения в солярии. В результате лечения отмечен стойкий положительный клинический эффект в течение 9 месяцев. Авторы считают, что интрадермальное введение аутогенной плазмы, богатой тромбоцитарными факторами роста, является методом выбора при лечении фотодерматоза [2].

Использование PRP в травматологии.

L.E. Geaney с соавт. (2011) оценили эффективность нескольких инъекций плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP), при лечении хронической рефрактерной тендинопатии надколенника. Предыдущие классические методы лечения данного заболевания не дали результатов. В исследование были отобраны 15 пациентов, страдающих хронической нестабильностью коленного сустава, которые не прошли нехирургические или хирургические вмешательства с множественными инъекциями PRP и физиотерапией. Авторы сравнили клинический результат с однородной группой из 16 пациентов, которых лечили преимущественно физиотерапевтическим методом. Многократные инъекции PRP выполнялись три раза с интервалом в две недели в область надколенниковой тендинопатии. Для оценки результатов лечения использовали шкалы оценки исхода травмы, визуальной аналоговой шкалы (EQ VAS), системы оценок Тегнера (Tegner) до начала PRP-терапии, в конце лечения и через шесть месяцев наблюдения. Статистически значимое улучшение всех показателей наблюдалось в конце инъекций PRP у пациентов с хронической рефрактерной тендинопатией надколенника. Дальнейшее улучшение было отмечено через 6 месяцев после добавления физиотерапии. Клинические результаты показали, что инъекции PRP могут способствовать достижению удовлетворительного клинического результата даже в трудных случаях хронической рефрактерной

тендинопатии после неудачного предыдущего классического лечения. Богатая тромбоцитами плазма увеличивала матричные металлопротеиназы в культурах синовиальных фибробластов человека[17].

Выводы

Использование биопрепаратов для улучшения заживления мягких тканей вызывает все больший интерес во всех областях медицины. Аутоплазму, обогащенную тромбоцитами, получают из аутологичного образца, подготовленного для выделения повышенной концентрации факторов роста и цитокинов с целью создания среды для заживления и уменьшения воспаления. Многочисленные фундаментальные научные исследования и исследования на животных *in vivo* поддержи-

вают применение PRP. Необходимы дополнительные клинические исследования с более высоким уровнем доказательности. PRP остается консервативным методом лечения с низким риском осложнений и побочных реакций. Локализация патологического процесса определяет выбор типа инъекции PRP, например, богатого или бедного лейкоцитами. Учитывая универсальный механизм действия PRP, она применяется в различных отраслях медицины, и потенциал ее использования еще далеко не исчерпан. К преимуществам данной методики можно отнести ее безопасность и низкую себестоимость. Этот метод еще не стал стандартом лечения. Однако при дальнейших исследованиях он может стать гораздо более распространенной практикой лечения в будущем.

Сведения об авторах статьи:

Бочкова Татьяна Владимировна – ассистент кафедры онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, Ленина, 3. E-mail: bochkova1976@bk.ru.

Ганцев Шамиль Ханафиевич – д.м.н., профессор, чл. кор. АН РБ, зав. кафедрой онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, директор НИИ онкологии. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)2374358 E-mail: prfg@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Применение богатой тромбоцитами плазмы в ортопедии. Технология PlasmoliftingTM. Процедура Orthoplasma: методическое пособие для врачей / З.М. Аминова, А.Л. Емелин, М.В. Овечкина, Е.В. Калянова. – М.: Проспект, 2012. – С.305-412
2. Ахмеров, Р.Р. Применение обогащенной аутоплазмы для лечения фотодерматоза / Р.Р. Ахмеров, Р.Ф. Зарудий. – Уфа: ФГУ Всероссийский центр глазной и пластической хирургии, 2003. – 34с.
3. Чередников Е.Ф. Использование асептисорба и обогащенной тромбоцитами плазмы в комплексном эндоскопическом лечении больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / Е.Ф. Чередников, С.В. Баранников, А.А. Глухов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 116-122.
4. Канцалиев, Л.Б. Применение кровесберегающих технологий в абдоминальной хирургии / Л.Б. Канцалиев, А.А. Теузов, А.М. Базиев // Хирургия. – 2007. – № 2. – С. 38-41.
5. Сухих, Г.Т. Кровесберегающие технологии в акушерской практике: клинические рекомендации (протокол лечения) / Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, Л.В. Адамян [и др.]. – М., 2014. – 41с.
6. Таричко, Ю.В. Кровесберегающие технологии в кардиохирургии / Ю.В. Таричко, С.Р. Добровольский, Г.И. Веретник [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2012. – № 2. – С. 40-44.
7. Нигматуллаев, К.Б. Возможности применения обогащенной тромбоцитами плазмы в медицинской практике / К.Б. Нигматуллаев, Д.К. Шадиба // Вестник науки. – 2019. – Т. 1, № 5. – С. 101-105.
8. Ачкасов, Е.Е. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в клинической практике / Е.Е. Ачкасов, Э.Н. Безуглов, А.А. Ульянов [и др.] // Биомедицина. – 2013. – Т. 1, № 4. – С. 46-59.
9. Сонис, А.Г. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в лечении пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей, костей и суставов / А.Г. Сонис, М.Ю. Сефединова, М.А. Безрукова [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. – 2016. – № 5-6. – С. 162-167.
10. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability / A.D. Mazzocca, M.B. McCarthy, D.M. Chowanick [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. – 2012. – Vol. 94. – P. 308-316. doi: 10.2106/JBJS.K.00430.
11. Cheung, E.V. Strategies in biologic augmentation of rotator cuff repair: a review / E.V. Cheung, L. Silverio, J.W. Sperling // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2010. – N 468. – P. 1476-1148. doi: 10.1007/s11999-010-1323-7.
12. Malanga, G.A. PRP: review of the current evidence of musculoskeletal conditions / G.A. Malanga, M. Goldin // Curr. Phys. Med. Rehab. – 2014. – Vol. 2, N 1. – P. 1-15. doi: 10.1007/s40141-013-0039-5.
13. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications / T.E. Foster, B.L. Puskas, B.R. Mandelbaum [et al.] // Am. J. Sports Med. – 2009. – Vol. 37. – P. 2259-2272. doi: 10.1177/0363546509349921.
14. Platelet-rich plasma: a milieu of bioactive factors / S.G. Boswell, B.J. Cole, E.A. Sundman [et al.] // Arthroscopy. – 2012. – Vol. 28. – P. 429-439. doi: 10.1016/j.arthro.2011.10.018.
15. Growth factors and cytokines in wound healing / S. Barrientos, O. Stojadinovic, M.S. Golinko [et al.] // Wound Repair Regen. – 2008. – Vol. 16. – P. 585-601. doi: 10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x.
16. Nonactivated versus thrombin-activated platelets on wound healing and fibroblast-myofibroblast differentiation in vivo and in vitro / S.S. Scherer, M. Tobalem, E. Vigato [et al.] // Plas. Reconstr. Surg. – 2012. – Vol. 129, N 1. – P. 46e-54e. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182362010.
17. The effects of platelet-rich plasma on tendon and ligament: basic science and clinical application / L.E. Geaney, R.A. Arciero, T.M. DeBarradino, A.D. Mazzocca // Oper Tech. Sports Med. – 2011. – Vol. 19, N 3. – P. 160-164. doi: 10.1053/j.jotsm.2011.04.001.

REFERENCES

1. Aminova ZM, Emelin AL, Ovechkina MV, Kaljanova EV. Primenenie bogatoj trombocitami plazmy v ortopedii Tehnologija PlasmoliftingTM Procedura Orthoplasma: metodicheskoe posobie dlja vrachej. Moskva, 2012. (In Russ)
2. Ahmerov RR, Zarudij RF. Primenenie obogashhennoj autoplazmy dlja lechenija fotodermatoza. Ufa: FGU Vserossijskij centr glaznoj i plasticheskoj hirurgii, 2003. (In Russ)
3. Cherednikov EF, Barannikov SV, Gluhov AA [i dr.]. Ispol'zovanie aseptisorba i obogashhennoj trombocitami plazmy v kompleksnom jendoskopicheskom lechenii bol'nyh s jazvennymi gastroduodenal'nymi krvotochenijami. Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii. 2017;10(2):116-122. (In Russ)

4. Kancaliev LB, Teuvov AA, Baziev AM. Primenenie krovesberegajushhih tehnologij v abdominal'noj hirurgii. *Hirurgija*. 2007;2:38-41. (In Russ)
5. Suhiih GT, Serov VN, Adamjan LV [i dr.]. Krovesberegajushhie tehnologii v akusherskoj praktike: klinicheskie rekomendacii (protokol lechenija). Moskva, 2014. (In Russ)
6. Tarichko JuV, Dobrovol'skij SR, Veretnik GI [i dr.]. Krovesberegajushhie tehnologii v kardiokirurgii. *Vestnik Rossijskogo universiteta družby narodov. Serija: Medicina*. 2012;2:40-44. (In Russ)
7. Nigmatullaeve KB, Shadieva DK. Vozmozhnosti primeneniya obogashhennoj trombocitami plazmy v medicinskoj praktike. *Vestnik nauki*. 2019;1(5):101-105. (In Russ)
8. Achkasov EE, Bezuglov JeN, Ul'janov AA [i dr.]. Primenenie autoplazmy, obogashhennoj trombocitami, v klinicheskoy praktike. *Bio-medicina*. 2013;1(4):46-59. (In Russ)
9. Sonis AG, Sefedinova MJu, Bezrukova MA [i dr.]. Primenenie obogashhennoj trombocitami autoplazmy v lechenii pacientov s gnojno-vospalitel'nymi zabolevanijami m'jagkih tkanej, kostej i sustavov. *Aspirantskij vestnik Povolzh'ja*. 2016; (5-6):162-167. (In Russ)
10. Mazzocca AD, McCarthy MB, Chowaniec DM [et al.]. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94:308-316. doi: 10.2106/JBJS.K.00430.
11. Cheung EV, Silverio L, Sperling JW. Strategies in biologic augmentation of rotator cuff repair: a review. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468:1476-1484. doi: 10.1007/s11999-010-1323-7.
12. Malanga GA, Goldin M. PRP: review of the current evidence of the current evidence of musculoskeletal conditions. *Curr Phys Med Rehab*. 2014;2(1):1-15. doi: 10.1007/s40141-013-0039-5.
13. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR [et al.]. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med*. 2009;37:2259-2272. doi: 10.1177/0363546509349921.
14. Boswell SG, Cole BJ, Sundman EA [et al.]. Platelet-rich plasma: a milieu of bioactive factors. *Arthroscopy*. 2012;28:429-439. doi: 10.1016/j.arthro.2011.10.018.
15. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS [et al.]. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2008;16:585-601. doi: 10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x.
16. Scherer SS, Tobalem M, Vigato E [et al.]. Nonactivated versus thrombin-activated platelets on wound healing and fibroblast-myofibroblast differentiation in vivo and in vitro. *Plas Reconstr Surg*. 2012;129(1):46e-54e. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182362010.
17. Geaney LE, Arciero RA, DeBarradino TM, Mazzocca AD. The effects of platelet-rich plasma on tendon and ligament: basic science and clinical application. *Oper Tech Sports Med*. 2011;19(3):160-164. doi: 10.1053/j.otsm.2011.04.001.

УДК 617-7

© Ф.Ф. Муфазалов, К.В. Мансуров, 2019

Ф.Ф. Муфазалов¹, К.В. Мансуров^{1,2}
**РОЛЬ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ
 В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ
 НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО**

¹*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»*

Минздрава России, г. Уфа

²*ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава РБ, г. Уфа*

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является наиболее распространенной формой рака среди всех неэпителиальных форм и главной причиной смертности от рака во всем мире. Точное стадирование и определение распространенности онкологического процесса является важной частью на пути успешного лечения вышеуказанной патологии. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с компьютерной томографией (КТ), – ПЭТ/КТ на сегодняшний день является современным, неинвазивным методом диагностики рака легкого, специфичность и точность которого в разы превышает классическую рентгеновскую компьютерную томографию. Этот метод диагностики позволяет более четко определить первичную опухоль, отличить опухолевую ткань от участков ателектаза и фиброзных изменений, расположенных рядом. Доказана высокая эффективность в оценке состояния лимфоузлов, а также в обнаружении отдаленных метастазов. Также была подтверждена ценность этого метода как инструмента прогнозирования выживаемости путем оценки метаболизма в опухоли при первичном исследовании и в определении раннего (промежуточного) и завершающего ответов на химиотерапию. В этой обзорной статье рассмотрены современные данные о роли ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой в диагностике НМРЛ, установлении распространенности и оценке ответа на лечение.

Ключевые слова: позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, 18F-фтордезоксиглюкоза, немелкоклеточный рак легкого, диагностика.

F.F. Mufazalov, K.V. Mansurov
**THE ROLE OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS AND
 EVALUATION OF THE PREVALENCE OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER**

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common form of cancer among all non-epithelial forms, and the leading cause of cancer death worldwide. Accurate staging and determining the prevalence of the oncological process is an important part on the way to successful treatment of the above pathology. Positron emission tomography (PET) combined with computed tomography (CT) – PET / CT is today a modern, non-invasive method for diagnosing lung cancer, the specificity and accuracy of which is several times higher than classical X-ray computed tomography. This diagnostic method allows to more clearly identify the primary tumor, to distinguish tumor tissue from sites of atelectasis and fibrotic changes located nearby. High efficiency has been proven in assessing the status of lymph nodes, as well as the detection of distant metastases. The value of this method as a tool for predicting survival by assessing the metabolism in the tumor during the initial study and in determining the early (intermediate) and final response to chemotherapy was also confirmed. This review article considers current evidence on the role of PET / CT with 18F-fluorodeoxyglucose in the diagnosis of NSCLC, establishing prevalence, and evaluating response to treatment.

Key words: positron emission tomography combined with computed tomography (PET / CT); 18F FDG; non-small cell lung cancer (NSCLC); diagnostics.

Рак легкого (РЛ) является самым часто выявляемым онкологическим заболеванием. Он занимает 1-е место в структуре смертности от онкопатологии. На долю немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) приходится 85% [1,2]. Ежегодно в мире выявляется около 2,1 млн. новых случаев рака легкого, смертность составляет около 1,8 млн. человек [3]. В России ежегодно заболевают раком легкого более 60 тысяч человек [2].

Лучевые методы исследования имеют большое значение в диагностике и стадировании рака легкого. Однако в последнее время все большую популярность имеет метод радионуклидной диагностики – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, (ПЭТ/КТ). Данный метод позволяет объединить анатомическую локализацию с функциональными данными благодаря использованию радиоактивных частиц, которые входят в состав радиофармпрепаратов, вводимых перед началом обследования. Проникая в ткани и органы, они излучают энергию определенной частоты. У здоровых и измененных тканей излучаемая энергия отличается. Злокачественные опухоли, как правило, обладают высокой метаболической активностью и визуализируются как «горячие точки» с более высокими стандартизированными значениями поглощения (SUV). Для проведения ПЭТ/КТ при раке легких используют ^{18}F -фтордезоксиглюкозу, которая полностью выводится из организма через 2 часа, что минимизирует все риски для пациента.

Роль ПЭТ/КТ в диагностике и оценке поражений легких. Небольшие образования легких часто являются случайной находкой. Несмотря на то, что большинство из них оказываются доброкачественными, такими как туберкулема или гамартома, существует риск развития злокачественных новообразований, симулирующих доброкачественную опухоль. Обнаружение у пациентов подозрительного очага в легких, не имеющего клинических проявлений, может вызвать множество вопросов, касающихся постановки правильного диагноза. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, в современных условиях занимает ведущую роль в дифференциальной диагностике между доброкачественными и злокачественными образованиями. Данный метод позволяет оценить метаболическую активность новообразования и, соответственно, с большей вероятностью определить злокачественное новообразование. Недавний ретроспективный анализ показал, что ПЭТ/КТ имеет диагностическую точность, составляю-

щую 93,5% при диагностике злокачественных образований легких и ложноположительном показателе – 6,5% [4]. Есть некоторые данные, свидетельствующие о том, что степень поглощения фтордезоксиглюкозы (ФДГ) на ПЭТ/КТ может различаться в зависимости от гистологического строения опухоли. Например, были представлены данные, которые показали, что плоскоклеточный рак имеет тенденцию к большему поглощению ФДГ, чем бронхоальвеолярный рак, аденокарцинома *in situ* и карциноидные опухоли. Ложноположительные результаты в основном связаны с воспалительными и гранулематозными заболеваниями – пневмония, туберкулез, саркоидоз и т.д. [5] (рис.1).

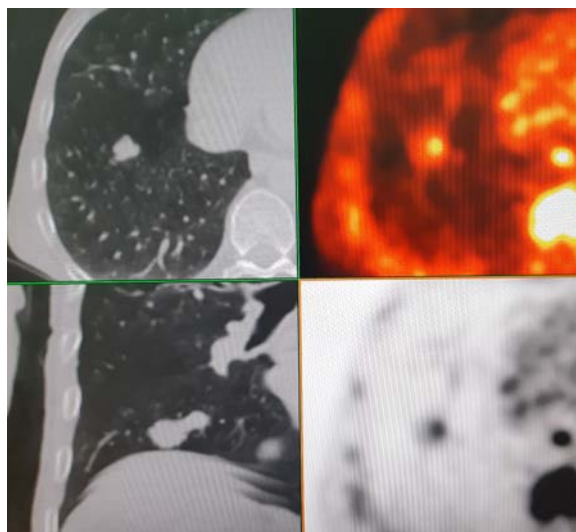


Рис. 1. Воспалительные изменения в правом легком, симулирующие злокачественное образование с высокой метаболической активностью ($\text{SUV}_{\text{max}}2,6$)

Ложноотрицательные результаты на ПЭТ/КТ можно получить при некоторых гистологических типах опухолей (бронхоальвеолярный рак, карциноид), а также при размере образования легкого менее 6мм [6]. Кроме того, высокая дифференцировка клеточных структур и, как следствие, низкая биологическая активность опухоли являются определяющим фактором отсутствия патологического накопления ФДГ в злокачественном новообразовании.

В настоящее время для более точной дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными изменениями применяется пороговое значение стандартизованного уровня захвата радиофармпрепарата (SUV), которое равно 2,5. В том случае, если значение SUV превышает 2,5, выявленные изменения рассматриваются как злокачественные, значение ниже 2,5 указывает на доброкачественные изменения. Тем не менее существует целый ряд доброкаче-

ственных изменений, при которых SUV может достигать значений гораздо выше 2,5, а злокачественные новообразования в свою очередь могут накапливать РФП малоинтенсивно (рис. 2). Данные различия в фиксации РФП различными патологическими процессами являются причиной ложноотрицательных результатов. Поэтому на сегодняшний день вопрос применения пограничного значения SUV в дифференциальной диагностике различных патологических процессов остается открытым.



Рис. 2. Гистологически подтвержденная туберкулема верхней доли правого легкого, с высокой метаболической активностью (SUVmax2,6)

Роль ПЭТ/КТ в стадировании рака легкого по критерию «Т». После подтверждения злокачественной природы патологического очага, требуется точное стадирование процесса, которое включает определение размера опухоли, ее локализацию, заинтересованность главных сосудов и бронхов, плевры, грудной стенки, органов средостения, поражения лимфатических узлов, наличия метастазов, поскольку это имеет решающее значение в прогнозе и эффективности лечения (рис. 3). Согласно ведущим рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (European society of medical oncology- ESMO) и Национальной сети комплексной диагностики рака (National Comprehensive cancer Network-NCCN) ПЭТ/КТ является стандартным исследованием у пациентов с раком легкого [7] и помогает в диагностики отдаленных метастазов.

Роль ПЭТ/КТ в стадировании рака легкого по критерию «N». Оценка поражения регионарных лимфатических узлов является важным шагом на пути дальнейшего лечения. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией обладает значительно большей точностью, чем обычная компьютерная томография с

внутривенным болюсным контрастированием (БВКВ). Считается, что ПЭТ/КТ имеет точность 90% в оценке состояния лимфатических узлов, ее чувствительность – 79-85% и специфичность 87-92%. Эти данные значительно выше показаний компьютерной томографии с БВКВ (обладающей точностью 75%, чувствительностью 57-68% и специфичностью 76-82%) [8]. Однако, несмотря на высокую точность в определении распространенности рака легкого на лимфатические узлы, существует ряд ограничений данного метода. В 7-35% случаев могут встречаться ложноположительные результаты, которые наиболее часто обусловлены острым или хроническим воспалительными процессами, а также гранулематозными заболеваниями такими как саркоидоз, туберкулез и др. [9]. Реже в 5-20% случаев могут встречаться ложноотрицательные результаты. Примером могут быть лимфогенные метастазы некоторых опухолей, например карциноида легкого, бронхоальвеолярного рака или высокодифференцированной аденокарциномы.

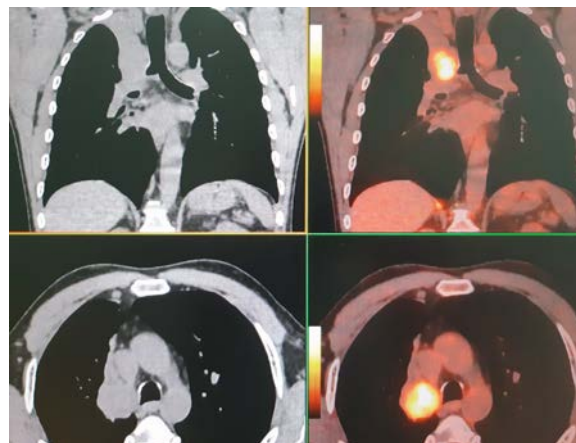


Рис. 3. Метаболически активное (SUVmax10,5) объемное образование правого легкого (с-г) с ателектазом верхней доли

Роль ПЭТ/КТ в стадировании рака легкого по критерию «M». В настоящее время сохраняется высокий риск развития метастазов в отдаленные органы у пациентов с НМРЛ. Наиболее частыми органами-мишенями являются надпочечники, кости, печень или мозг. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, является более точным методом, чем обычная КТ с БВКВ, в выявлении отдаленных метастазов. Сообщается, что у 10% пациентов, прошедших ПЭТ/КТ, были обнаружены метастазы, которые не были выявлены на КТ [10].

В 20% случаев у пациентов с НМРЛ выявляются объемные образования надпочечников. Необходимо применение ПЭТ/КТ в дифференциальной диагностике образований

надпочечников с высокой и низкой метаболической активностью. Следует проявлять осторожность при интерпретации ПЭТ/КТ для небольших узловых образований надпочечников, так как есть риск ложноположительных и ложноотрицательных показателей. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, имеет высокую точность (95%) в диагностике метастатически пораженных надпочечников с помощью ПЭТ/КТ [11].

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ФДГ высокоэффективна в диагностике метастазов в кости, которые визуализируются как «горячие точки» в костях. Диагностическая точность ПЭТ/КТ в определении остеолитических метастазов в кости на порядок выше, чем показатели сцинтиграфии. Кроме того, установлено, что высокая специфичность ПЭТ/КТ позволяет более точно дифференцировать злокачественные изменения костных тканей от дегенеративных и воспалительных. Данные проведенных анализов говорят о чувствительности сцинтиграфии в диапазоне 90%, а специфичности – всего 60%. Это происходит из-за поглощения РФП в местах воспаления и дегенеративных изменений, таких как артрит, остеопороз. Доказано, что ПЭТ/КТ превосходит остеосцинтиграфию в выявлении метастазов в костях с точностью до 96%, с чувствительностью – 90% и специфичностью – 98% [12].

Роль ПЭТ/КТ в оценке ответа на лечение. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, используется для контроля заболевания в динамике, особенно для оценки эффективности химиотерапии и лучевой терапии [13]. При традиционной компьютерной томографии анализ ответа на лечение основан на уменьшении размеров и объема опухоли. ПЭТ/КТ дает возможность оценить уровень поглощения ФДГ и, следовательно, опухолевую активность. Доказано, что снижение поглощения ФДГ на ПЭТ/КТ соответствует улучшению результатов лечения и является показателем эффективной реакции на химиотерапию. Отсутствие изменений в уровне активности опухоли может повлиять на химиотерапевтический подход. Сообщается, что у пациентов после первого курса химиотерапии, с высоким уровнем поглощения ФДГ отмечается более низкая выживаемость, чем у пациентов с низким поглощением ФДГ, 12 месяцев и 34 месяца соответственно [10].

В дополнение к оценке ответа на лечение ПЭТ/КТ также может играть важную роль в

диагностике рецидивов заболевания. Визуализация изображений, полученных методом КТ с БВКВ, может быть осложнена ателектазом, консолидацией и постлучевым фиброзом. В то время как при ПЭТ/КТ рецидивное объемное образование отличается высоким поглощением ФДГ [5]. Следовательно, ПЭТ/КТ может быть полезно для выявления рецидива заболевания у пациентов с подозрительными поражениями.

Несмотря на все вышеуказанные преимущества ПЭТ/КТ, в большинстве случаев она не используется в качестве традиционного метода наблюдения в динамике за пациентами с НМРЛ [14]. Вероятно, это объясняется высокой стоимостью данного метода обследования.

Ограничения использования ПЭТ/КТ. Наряду с вышеописанными преимуществами ПЭТ/КТ в определении распространенности НМРЛ следует отметить ограничения этого метода визуализации. Одним из них является неправильное сопоставление между ПЭТ и КТ из-за изменения положения пациента во время сканирования, связанного с дыхательными движениями пациента [15]. Кроме того, мозг, сердце, желудочно-кишечный тракт, мочеполовой тракт и скелетные мышцы могут демонстрировать повышенное поглощение ФДГ при визуализации ПЭТ и могут симулировать злокачественные поражения или давать ложноположительные результаты, что приводит к дополнительному ненужному исследованию и стрессу пациента. Наконец, существуют некоторые технологические ограничения ПЭТ/КТ: небольшие метастатические поражения (<1 см) могут выглядеть «холодными» на изображении ПЭТ/КТ из-за разрешения сканера. Однако поражения, содержащие микрометастазы, новообразования с низким уровнем метаболизма и высокодифференцированные опухоли, могут быть истолкованы как доброкачественные.

Развитие и перспективы ПЭТ/КТ. В современной лучевой диагностике ПЭТ/КТ является эффективным методом диагностики рака легкого, обладающим высокой чувствительностью и точностью в выявлении первичных очагов, позволяющим более точно судить о распространенности опухолевого процесса. Новые радиофармпрепараты разрабатываются с целью расширения визуализации ПЭТ путем повышения точности диагностики злокачественных новообразований и прогнозирования реакции на специфические методы лечения рака [16]. Например, было выявлено, что ¹¹C-метионин является более специфичным и чувствительным, чем ¹⁸F-ФДГ, в дифференциации доброкачественных и злокачественных образований органов грудной клетки. Считается, что

лиганд, 18F-фтортимидин, который является маркером клеточной пролиферации, более чувствителен, чем 18-ФДГ, при оценке ответа на лечение. Другие лиганды разрабатываются для изучения специфических аспектов биологии опухолей, например анализа экспрессии рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), который, как надеются, обеспечит понимание поведения опухоли и ее чувствительности к конкретным лекарственным препаратам, способствуя тем самым индивидуализированному лечению [16].

Выводы

ПЭТ/КТ с ФДГ в настоящее время играет важную роль в диагностике, стадирова-

нии заболевания, определении тактики лечения пациентов с раком легких, объединяет метаболические и морфологические данные. Позволяет оценить распространенность процесса и вовлеченность лимфатических узлов. Также данный метод может дать прогностическую информацию после неoadъювантной терапии. Все большее значение приобретает ПЭТ/КТ в динамическом наблюдении, и в будущем его роль может возрасти. В заключение следует отметить, что широкое применение ПЭТ/КТ в диагностике НМРЛ позволяет более точно установить распространенность процесса и применять наиболее подходящую тактику лечения.

Сведения об авторах статьи:

Муфазалов Фагим Фанисович – д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины и радиотерапии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: prffm@mail.ru.

Мансуров Камиль Вахитович – аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины и радиотерапии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, врач-рентгенолог ГБУЗ РКОД МЗ РБ. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 73/1. E-mail: kamilvm@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гоголин, Д. Лучевая терапия в лечении немелкоклеточного рака легкого/Д. Гоголин, И. Гулидов, Ю. Рагулин // Врач. – 2016. – № 2. – С. 46-48.
2. Соловьева, Е.П. Факторы эффективности лечения неоперабельного немелкоклеточного рака легкого III стадии (обзор литературы) /Е.П. Соловьева, М.Ю. Вальков// Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 76-89.
3. https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/Globocan_02-e1536765200858.jpg.
4. Feng M. Retrospective analysis for the false positive diagnosis of PET-CT scan in lung cancer patients/ M Feng, X Yang, Ma Q, [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2017. – V.96. – P:7415.
5. Cuaron J. Role of FDG-PET scans in staging, response assessment, and follow-up care for non-small cell lung cancer/ J. Cuaron, M. Dunphy, A. Rimner //Front Oncol. – 2013. – № 2. – P:208.
6. Liu Y. Lung Neoplasms with Low F18-Fluorodeoxyglucose Avidity/ Y. Liu // PET Clin. – 2018. – V.13. – P:11-8.
7. Early-Stage and Locally Advanced (non-metastatic) Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Available online: <http://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Early-Stage-and-Locally-Advanced-non-metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>.
8. Zhou X. Potential clinical value of PET/CT in predicting occult nodal metastasis in T1-T2N0M0 lung cancer patients staged by PET/CT/ X. Zhou, R.Chen, G. Huang //Oncotarget. – 2017. – № 8. – P:82437-45.
9. Liu J. Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT in Surgical Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis/ J. Liu, M. Dong, X. Sun// PloS One. – 2016. – V.11. – P:0146195.
10. Bury T. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer/ T. Bury, A. Barreto, F. Daenen// Eur J Nucl Med. – 1998. – V.25. – P:1244-7.
11. Kirmani B.H. Stage migration: results of lymph node dissection in the era of modern imaging and invasive staging for lung cancer/ B.H. Kirmani, R.C. Rintoul, T. Win // Eur J Cardio. – 2013. – V.43. – P:104-9; discussion 109-10.
12. Taus A Impact of 18F-FDG PET/CT in the treatment of patients with non-small cell lung cancer/ A Taus, R Aguilo, V Curull//Arch Bronconeumol. – 2014. – V.50. – P:99-104.
13. Beslic N. Value of Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET-CT) in Suspected Non-small Cell Lung Cancer Recurrence and Impact on Patient Management/ N. Beslic, A. Sadija, T. Cerić// Acta Inform Med. – 2016. – V.24. – P:296-8.
14. Cuplov V. Issues in quantification of registered respiratory gated PET/CT in the lung/ V. Cuplov, BF Holman, JR McClelland// Phys Med Biol. – 2017. – V.63. – P:015007.
15. Szyszko T.A. The role of new PET tracers for lung cancer/ TA Szyszko, C Yip, P Szlosarek// Lung Cancer. – 2016. – V.94. – P:7-14.
16. Hochhegger B. PET/CT imaging in lung cancer: indications and findings/ B. Hochhegger, GRT Alves, KL Irion// J Bras Pneumol. – 2015. – V.41. –P:264-74.

REFERENCES

1. Gogolin D., Luchevaya terapiya v lechenii nemelkokletochnogo raka legkogo/D.Gogolin, I.Gulidov, YU.Ragulin // Vrach. – 2016. – № 2. – S. 46-48. (In Russ.).
2. Solov'eva E.P., Val'kov M.YU. Faktory effektivnosti lecheniya neoperabel'nogo nemelkokletochnogo raka legkogo III stadii (obzor literatury) /E.P. Solov'eva, M.YU. Val'kov// Sibirskij onkologicheskij zhurnal. – 2016. – T. 15, №2. – S. 76-89. (In Russ.).
3. https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/Globocan_02-e1536765200858.jpg.
4. Feng M. Retrospective analysis for the false positive diagnosis of PET-CT scan in lung cancer patients/ M Feng, X Yang, Ma Q, [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2017. – V.96. – P: 7415.
5. Cuaron J. Role of FDG-PET scans in staging, response assessment, and follow-up care for non-small cell lung cancer/ J. Cuaron, M. Dunphy, A. Rimner //Front Oncol. – 2013. – № 2. – P:208.
6. Liu Y. Lung Neoplasms with Low F18-Fluorodeoxyglucose Avidity/ Y. Liu // PET Clin. – 2018. – V.13. – P:11-8.
7. Early-Stage and Locally Advanced (non-metastatic) Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Available online: <http://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Early-Stage-and-Locally-Advanced-non-metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>.
8. Zhou X. Potential clinical value of PET/CT in predicting occult nodal metastasis in T1-T2N0M0 lung cancer patients staged by PET/CT/ X. Zhou, R.Chen, G. Huang //Oncotarget. – 2017. – № 8. – P:82437-45.
9. Liu J. Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT in Surgical Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis/ J. Liu, M. Dong, X. Sun// PloS One. – 2016. – V.11. – P:0146195.

10. Bury T. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer/ T. Bury, A. Barreto, F. Daenen// Eur J Nucl Med. – 1998. – V.25. – P:1244-7.
11. Kirmani B.H. Stage migration: results of lymph node dissection in the era of modern imaging and invasive staging for lung cancer/ B.H. Kirmani, R.C. Rintoul, T. Win // Eur J Cardio. – 2013. – V.43. – P:104-9; discussion 109-10.
12. Taus A Impact of 18F-FDG PET/CT in the treatment of patients with non-small cell lung cancer/ A Taus, R Aguilo, V Curull// Arch Bronconeumol. – 2014. – V.50. – P:99-104.
13. Beslic N. Value of Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET-CT) in Suspected Non-small Cell Lung Cancer Recurrence and Impact on Patient Management/ N. Beslic, A. Sadija, T. Ceric// Acta Inform Med. – 2016. – V.24. – P:296-8.
14. Cuplov V. Issues in quantification of registered respiratory gated PET/CT in the lung/ V. Cuplov, BF Holman, JR McClelland// Phys Med Biol. – 2017. – V.63. – P:015007.
15. Szyszko T.A. The role of new PET tracers for lung cancer/ TA Szyszko, C Yip, P Szlosarek// Lung Cancer. – 2016. – V.94. – P:7-14.
16. Hochegger B. PET/CT imaging in lung cancer: indications and findings/ B. Hochegger, GRT Alves, KL Irion// J Bras Pneumol. – 2015. – V.41. – P:264-74.

УДК 617-089.168.1-06-08:33
© Коллектив авторов, 2019

В.М. Тимербулатов, С.В. Федоров, Ш.В. Тимербулатов,
Э.З. Алиев, М.В. Тимербулатов, А.Р. Гафарова
**МЕДИЦИНСКИЕ И ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ
ХИРУРГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

В статье представлены данные отечественной и зарубежной литературы касающийся медицинских и экономических последствий при возникновении послеоперационных осложнений. Приведены данные о частоте хирургических осложнений после экстренных абдоминальных оперативных вмешательств в колоректальной хирургии и ортопедии. Рассмотрены методы повышения качества хирургической помощи, их влияние на длительность стационарного лечения и финансовых затрат, на летальность и частоту повторных госпитализаций. Данные литературы свидетельствуют о существенном влиянии хирургических осложнений на сроки госпитализации, смертность, качество жизни пациентов и значительное увеличение финансовых расходов.

Ключевые слова: хирургические осложнения, медицинские, финансовые последствия, сроки лечения, смертность, частота повторной госпитализации.

V.M. Timerbulatov, S.V. Fedorov, Sh.V. Timerbulatov,
E.Z. Aliev, M.V. Timerbulatov, A.R. Gafarova
MEDICAL AND ECONOMIC CONSEQUENCES OF SURGICAL COMPLICATIONS

The review of domestic and foreign literature regarding the medical and economic consequences in case of postoperative complications is presented. The paper gives data on the frequency of surgical complications after emergency abdominal surgical interventions in colorectal surgery and orthopedics. Methods for improving the quality of surgical care, their impact on the reduction of treatment time, financial costs, mortality and the frequency of repeated hospitalizations are considered. The literature suggests a significant impact of surgical complications on the length of hospitalization, mortality, quality of life of patients and a significant increase in financial costs.

Key words: surgical complications, medical, financial consequences, terms of treatment, mortality, frequency of re-hospitalization.

Хирургические осложнения оказывают негативное влияние на систему здравоохранения. Возникновение осложнений после больших по объему операций является ключевым фактором, определяющим неблагоприятный исход для пациентов, предвосхищающим послеоперационные сопутствующие профили риска и интраоперационные факторы в значимости влияния на краткосрочную и долгосрочную послеоперационную выживаемость [1,2]. Кроме того, осложнения существенно увеличивают затраты на хирургическое лечение, причем большая часть оплачивается сторонними плательщиками [3-7].

Учет последствий послеоперационных осложнений, таких как расходы на повторную госпитализацию, потерянную экономическую выгоду, являющейся следствием нетрудоспо-

собности, инвалидизации пациентов, указывает на увеличение общего финансового бремени для общества [8,9].

Хирургические осложнения всегда представляют серьезные финансовые расходы для пациентов, медицинских организаций и налогоплательщиков [5,7]. Общие подходы в хирургии включают улучшение качества оказания хирургической помощи, которое направлено на снижение числа периоперационных осложнений и смертности. Важным считается эффективное лечение возникших хирургических осложнений, которое в свою очередь является показателем качества работы хирургического стационара [10]. Предупреждение смертности пациентов при возникших осложнениях является особой проблемой клиницистов, требующей улучшения качества медицинской помощи.

Несмотря на распространенность периоперационных осложнений, расходы, связанные с их устранением и лечением, изучены недостаточно, хотя известно, что они значительно увеличивают общую стоимость лечения [5,7,11,12].

Цель исследования – проанализировать данные литературы о частоте хирургических осложнений после экстренных абдоминальных оперативных вмешательств в колоректальной хирургии и ортопедии, рассмотреть методы повышения качества хирургической помощи, их влияние на снижение сроков лечения, финансовых затрат, летальности и частоту повторных госпитализаций.

Во многих исследованиях показано, что сокращение общего числа неблагоприятных событий в процессе лечения хирургических больных приводит к значительной экономии финансовых расходов [3,7,8,11], но при этом даже лучшие больницы и лучшие хирурги имеют определенную частоту осложнений [10]. Поэтому эффективное лечение периоперационных осложнений является важным для сокращения финансового бремени.

Общехирургические вмешательства, выполненные в срочном порядке, сопровождаются осложнениями в 12,3% случаев, в 2,3% – смертностью, а при экстренных оперативных вмешательствах – в 13,8 и 3,7%, при плановых операциях – 6,7 и 0,4% соответственно [13]. Временной фактор при проведении хирургических вмешательств (экстренно, срочно и планово) имеет четкое разделение по профилям осложнений и смертности и может явиться решающим при стратификации риска, анализе результатов хирургического лечения, а также в определении критериев качества хирургической помощи.

Для спасения жизни крайне тяжелых больных тратятся большие финансовые средства (на дополнительные диагностические исследования, консервативные и/или хирургические вмешательства, послеоперационную реабилитацию). Некоторые пациенты с фатальным течением осложнения умирают раньше, без дополнительных затрат. Таким образом, более тщательное изучение финансовых расходов на периоперационные осложнения может помочь больницам и организаторам здравоохранения лучше оценивать экономическую эффективность для улучшения оказания высококачественной и недорогостоящей хирургической помощи [13].

Периоперационные осложнения связаны с увеличением затрат при хирургическом лечении [7].

Также следует отметить тот факт, что в экстренной общей хирургии на результаты лечения пациентов наибольшее влияние оказывают такие осложнения, как кровотечения и пневмония [14].

Для предупреждения несостоятельности анастомозов в колоректальной хирургии предлагаются различные стратегии, включающие предоперационную механическую очистку кишечника и пероральный прием антибиотиков, выполнение интраоперационного теста на герметичность анастомоза и применение проксимальной протективной колостомии [15-17]. Доказанное влияние этих мер на результаты лечения и снижение количества осложнений оправдывает перераспределение ресурсов для улучшения качества медицинской помощи.

Известно, что экстренная лапаротомия сопровождается высокой смертностью [18,19]. В ряде исследований показано, что значительное снижение летальности возможно на принципах доказательной медицины, упрощающих приемы, стандартизирующие уход, улучшающих качество и в конечном итоге снижающих смертность и число осложнений [20-22].

Данные исследования по изучению улучшения качества неотложной лапаротомии (Emergency Laparotomy Pathway Quality Improvement Care – ELPQuiC) показали, что использование определенного набора медицинских мероприятий снижает смертность при этих операциях. Финансовые затраты при реализации пакета ELPQuiC представлены в другом исследовании [23], в частности, стоимость затрат в стационаре на 1 больного при стандартном подходе составила 23058,87 евро, а при использовании пакета ELPQuiC – 18102,37 евро. Увеличение продолжительности жизни на 4 месяца в последней группе была связана с экономией затрат в размере 11410 евро за год с сохранением качества жизни.

Пакет ELPQuiC включает в себя: оперативную оценку с использованием экстренной помощи; раннее применение антибиотиков при диагностике сепсиса; выполнение операции в течение 6 часов после постановки диагноза; применение интраоперационной целенаправленной терапии; лечение в отделении интенсивной терапии для всех пациентов после операции; консультации хирурга и анестезиолога на протяжении всего периода лечения. Кроме того, методология улучшения качества включала в себя постоянную обратную связь, оценку данных и результатов на протяжении всего процесса лечения [24].

При внедрении ELPQuiC при экстренной лапароскопии у 427 больных общий коэффициент смертности, скорректированный с учетом риска, уменьшился с 15,6 до 9,6% (отношение рисков 0,61, 95% ДИ 0,45-0,84, $p=0,002$). Общий уровень смертности в течение 30 дней снизился с 14,0% в контрольной группе до 10,5% в группе реализации проекта [23].

Пациенты, у которых развились осложнения после экстренной лапаротомии ($n=427$), понесли финансовые затраты в размере 10367 – 25031 евро по сравнению с больными, у которых не было осложнений (расходы 3039 – 18163 евро) [23]. Самые высокие расходы были у пациентов, нуждающихся в лечении осложнений в отделении интенсивной терапии (средняя стоимость 25031 евро). Затраты на умерших пациентов составили 15326 евро на I пациента в группе контроля и 10404 евро в группе больных, где применялся пакет ELPQuiC.

В ряде других исследований продемонстрировано повышение показателей осложнений и смертности после экстренных операций [25-29]. Было установлено, что смертность после экстренных операций на органах желудочно-кишечного тракта была в 5 раз выше, чем при плановой хирургии [30]. Эта разница была связана с наличием сопутствующих заболеваний и расстройствами функций организма вследствие острых патологических процессов [29]. В другом подобном исследовании показано [27], что высокая частота осложнений и смертности после экстренных операций не связана с преоперационными сопутствующими заболеваниями и физиологическим статусом пациентов. В следующем исследовании продемонстрированы более высокие показатели осложнений у пациентов, перенесших срочные оперативные вмешательства, по сравнению с плановыми вмешательствами и независимо от преоперационных факторов риска [13]. В то же время у больных с преоперационными сопутствующими заболеваниями, высокими баллами риска по шкале ASA, возрастом более 65 лет и инфицированными хирургическими ранами в целом повышен риск возникновения осложнений и смертности. Курение не является основным фактором для возникновения летальных исходов после операций, но увеличивает число послеоперационных осложнений.

К примеру, только в США ежегодно выполняется более 300 тыс. аппендэктомий (АЭ) [31]. Поскольку АЭ является общей хирургической процедурой, хирурги выполняют её часто на ранней стадии обучения [32-34]. Данная операция является идеальным хирургическим вмешательством под руководством

более опытного хирурга. Степень самостоятельности, предоставляемой начинающим общим хирургам (резидентам) при выполнении АЭ, резко варьирует в различных больницах и странах [35-37].

Исследования, посвященные влиянию опыта хирурга на результаты АЭ, единичны [38-41]. В исследовании I. Mizrahi et al. (2013) по результатам АЭ у детей, выполненной опытными и начинающими хирургами, было указано на более короткие предоперационный период и время пребывания в стационаре без существенной разницы в частоте ранних и поздних осложнений и повторных госпитализаций. В другом ретроспективном исследовании 1538 АЭ, выполненных хирургами-резидентами, также не выявлено увеличений числа осложнений или отрицательного влияния на качество лечения [42]. В многоцентровом проспективном исследовании 2867 АЭ не было установлено дополнительных осложнений у пациентов, оперированных хирургами-резидентами, по сравнению с опытными хирургами [43].

В ретроспективном анализе результатов АЭ за 2008 – 2012 гг. и 2012 – 2015 гг. [44], в первый период резидентами выполнено 548 операций без участия опытного (старшего) хирурга, а во второй период – с обязательным участием старшего хирурга прооперировано 1101 пациент. Не выявлено существенной разницы во времени от момента поступления до операции (10,04 и 12,6%, $p=0,53$), однако продолжительность АЭ была значительно короче во втором случае, чем в первом (39,9 и 48,6 минут, $p<0,001$). Нет особой разницы в сроках пребывания, продолжительности антибиотикотерапии и в частоте развития ранних и поздних послеоперационных осложнений.

После традиционных и малоинвазивных хирургических вмешательств на желчных путях ведущее место занимают послеоперационный перитонит (0,3-1,5%), желчеистечение (до 4,6%) и кровотечение (до 4%) [45-49].

Увеличение количества и диапазона оперативных вмешательств на органах брюшной полости за последние десятилетия сопровождается и ростом частоты послеоперационных осложнений [48,50-53].

Периоперационные осложнения (ПОО) были изучены в 4-х группах пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава (I гр.), колэктомия (II гр.), резекцию легких (III гр.) и протезирование аорты (IV гр.) [54].

Частота ПОО в I группе составляла 4,9%, самая высокая – во II группе пациентов –

25,1% соответственно. Смертность соответственно 3,4% (I группа), 17,7% (II группа) и 18,0% (III группа). В последовательной модели средние показатели общей 30-дневной смертности колебались от 0,3% после эндопротезирования тазобедренного сустава до 6,2% после колэктомии. Средние выплаты по Medicare были выше у пациентов с ПОО, чем у пациентов без осложнений. У пациентов с ПОО и у выживших была более высокая стоимость лечения, чем у умерших (37746,57 долл. США против 36793,16 при протезировании аневризмы абдоминальной аорты [$p=0,42$], 36369 и 31949,96 при колэктомии [$p<0,001$], 38093,1 и 34030,70 при резекции легких [$p<0,001$] и 28278,32 против 26801,74 при эндопротезировании тазобедренного сустава [$p=0,003$]. Для изученных 4-х групп оперативных вмешательств индекс госпитализации составлял основную часть всех платежей Medicare среди пациентов, умерших после осложнений, по сравнению с выжившими.

Как известно, неустойчивый уровень качества оказания хирургической помощи приводит к более высоким затратам [7,12], а неэффективное лечение периоперационных осложнений ведет к более высоким расходам на здравоохранение [54]. По сводным отчетам Министерства здравоохранения и социальных служб США малые больницы по платежам Medicare (программа медицинского страхования нашей страны для лиц в возрасте 65 лет и старше) имеют расходы в три раза ниже, чем крупные клиники, при достаточно высоком качестве лечения, что свидетельствует о возможности сокращения расходов в хирургии.

Анализ среднего взноса больниц в Medicare показал, что величина расходов по устранению ПОО в крупных больницах в 2-3 раза выше, чем в малых (при эндопротезировании тазобедренного сустава 41354 против 19028 долл. США, при колэктомии 56787 и 22853, при резекции легких – 63117 и 21325 и при протезировании аневризмы абдоминального отдела аорты 60456 против 23261 долл. США соответственно (во всех группах – $p<0,001$) [54].

Важно отметить, что в крупных больницах более высокие по стоимости ставки Medicare, более высокие показатели риска и общего числа осложнений по сравнению с малыми больницами (lowestcost-of-rescuehospitals): для протезирования аорты (относительный риск (RR), 1,25, 95% ДИ, 1,21 – 1,33), колэктомии (RR 1,40, 95% ДИ, 1,36 – 1,45), резекции легких (RR 1,26, 95% ДИ, 1,20 – 1,32) и эндопротезировании тазобедренных суставов (RR, 1,27, 95% ДИ, 1,16 – 1,37). Таким образом, крупные

больницы не улучшили ситуацию, а по некоторым показателям они были даже хуже (например, показатели 30-дневной смертности при протезировании аневризмы абдоминальной аорты и при колэктомии).

В целях снижения клинического и экономического бремени, вызванного хирургическими осложнениями, с 2006 года центрами Medicare и Medicaid Services (CMS) совместно с медицинскими организациями реализуется Проект по улучшению хирургической помощи (SCIP) [43]. Он направлен на профилактику специфических послеоперационных осложнений: инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ), венозной тромбоэмболии, инфаркта миокарда и катетерной инфекции мочевых путей [30].

Были проанализированы результаты 26682 плановых резекций ободочной кишки, из них 15088 (56,5%) были выполнены больным моложе 65 лет, наиболее частыми осложнениями были кишечная непроходимость (3140, 11,8%), кровотечение (2032, 7,6%) и инфекция области хирургического вмешательства (1873, 7,0%) [14]. Несостоятельность анастомозов была связана с развитием органной дисфункции, смертности, повторной операции и повторной госпитализации, причем оценочные доли для каждого из них составляли соответственно 33,3% (95% ДИ, 29,6 – 36,8), 20,0% (95% ДИ, 14,0 – 25,7), 48,4% (95% ДИ, 45,7 – 51,0) и 20,6 (95% ДИ, 19,1 – 22,1).

Несостоятельность межкишечных анастомозов – наиболее значимый фактор в оценке результатов операции, поэтому полное предотвращение этого состояния привело бы к снижению хирургических осложнений на 33,3%, смертности на 20%, частота повторных операций на 48,4%, необходимость повторной госпитализации на 20,6% при плановой резекции толстой кишки [14]. Следовательно, любые усилия по сокращению осложнений в колоректальной хирургии должны быть нацелены на предупреждение несостоятельности анастомоза.

Послеоперационные осложнения встречаются примерно у 50% пациентов, перенесших экстренные хирургические вмешательства [12,27,28]. Кроме того, послеоперационные осложнения тесно связаны с пребыванием больных в реанимационном отделении [56-58].

Важное значение в финансовых расходах имеет частота повторных госпитализаций после оперативных вмешательств. В исследовании J.M. Havens и др., 2017 [59] проанализированы некоторые показатели при лечении 177511 пациентов, которым выполнялись лапароскопическая аппендэктомия (35,2%), ла-

пароскопическая холецистэктомия (19,3%). Общий показатель повторной 30-дневной госпитализации составил 5,91%. Данные показатели варьировали от 4,1% (при операциях на верхних отделах желудочно-кишечного тракта) до 16,8% (при кардиоторакальных вмешательствах). 16,8% больных переводились в другие больницы. Наиболее частыми причинами повторной госпитализации были инфекции в области хирургического вмешательства (16,9%), гастроинтестинальные осложнения (11,3%) и легочные осложнения (3,6%).

Показатели повторной госпитализации после экстренных операций были выше у пациентов старше 65 лет (10,59%) с высоким показателем коморбидности Charlson (17,11%) [27], у пациентов моложе 65 лет основной причиной повторной госпитализации были инфекции в области хирургического вмешательства (20,74%), желудочно-кишечные осложнения (11,67%, а у лиц старше 65 лет – 9,27% и 10,4% соответственно). Повторные госпитализации у больных старческого возраста происходила из-за проблем с питанием, мочеиспусканием, а также из-за сердечно-сосудистых и респираторных причин ($p < 0,001$). Увеличение общей продолжительности госпитализации в среднем составило 5,4 дня, а у 16,87% пациентов выполнялась операция при повторной госпитализации, 16,8% пациентов переводились в другие больницы.

Экстренная общая хирургия остается разделом медицины с высоким риском развития осложнений после операций и врачебных ошибок [27,28,30,60].

Важно, что пациенты с неотложными хирургическими заболеваниями, имели большую частоту сопутствующих заболеваний, более продолжительные сроки стационарного лечения и чаще повторно госпитализировались в течение 30 суток [27]. Такая же картина наблюдалась у пациентов после плановых хирургических вмешательств [61]. Несмотря на то, что некоторые из этих показателей довольно широко варьируют, они являются маркерами пациентов с высоким риском, требующих более интенсивного (агрессивного) лечения для сокращения частоты повторных

госпитализаций, совершенствования наблюдения и ухода, эффективного выздоровления и амбулаторного лечения [62].

В литературе описан ряд исследований, посвященных причинам повторных госпитализаций [8,63-65]. Они часто возникают в результате послеоперационных осложнений и инфекций [57]. Возраст больных старше 65 лет является фактором риска [27]. Хирургические больные чаще всего повторно госпитализируются из-за осложнений после оперативных вмешательств, а пациенты терапии – ввиду прогрессирования заболевания [56,66]. При плановых хирургических вмешательствах существуют варианты дооперационной оптимизации медицинской помощи для снижения риска повторной госпитализации [56], что невыполнимо для экстренных хирургических больных.

Снижению уровня осложнений способствует Национальная программа повышения качества хирургии (National Surgical Quality Improvement Program) [57,58]. Снижение частоты осложнений должно привести к последующему снижению числа повторных госпитализаций.

Оценка частоты повторных госпитализаций как критерий качества хирургической помощи остается неоднозначной [57,68]. В качестве аргумента противников оценки частоты повторных госпитализаций является развитие многих осложнений после выписки из стационара, что зависит от качества ухода, наблюдения больных в амбулаторных условиях. Кроме того, трудно судить об истинной частоте повторных госпитализаций, поскольку больные могут поступать в различные больницы [69]. Данные исследований ряда авторов свидетельствуют о том, что результаты хирургического лечения при повторной госпитализации в другую больницу или переводе в другое лечебное учреждение, хуже, чем при лечении в одной больнице [70], но они могут иметь худшие рейтинги качества хирургической помощи из-за высокой частоты повторных госпитализаций.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Сведения об авторах статьи:

Тимербулатов Виль Мамилович – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timervil@yandex.ru.

Федоров Сергей Владимирович – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: fedorow@mail.ru.

Тимербулатов Шамиль Вилевич – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timersh@yandex.ru.

Алиев Эльчин Зульфучирович – аспирант кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: elvin.ali.87@mail.ru.

Тимербулатов Махмуд Вилевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timerm@yandex.ru.
Гафарова Айгуль Радиковна – аспирант кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: argafarova@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ; Participants in the VA National Surgical Quality Improvement Program. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg.* 2005;242(3):326-341.
2. Silber JH, Rosenbaum PR, Trudeau ME. [et al.] Changes in prognosis after the first postoperative complication. *Med Care.* 2005;43(2):122-131.
3. Dimick JB, Chen SL, Taheri PA, Henderson WG, Khuri SF, Campbell DA Jr. Hospital costs associated with surgical complications: a report from the private-sector National Surgical Quality Improvement Program. *J Am Coll Surg.* 2004;199(4):531-537.
4. Carey K, Stefos T, Shibe Zhao, Borzecki AM, Rosen AK. Excess costs attributable to postoperative complications. *Med Care Res Rev.* 2011;68(4):490-503.
5. Vonlanthen R, Slankamenac K, Breitenstein S. [et al.] The impact of complications on costs of major surgical procedures: a cost analysis of 1200 patients. *Ann Surg.* 2011;254(6):907-913.
6. Dimick JB, Weeks WB, Karia RJ, Das S, Campbell DA Jr. Who pays for poor surgical quality? Building a business case for quality improvement. *J Am Coll Surg.* 2006;202(6):933-937.
7. Birkmeyer JD, Gust C, Dimick JB, Birkmeyer NJ, Skinner JS. Hospital quality and the cost of inpatient surgery in the United States. *Ann Surg.* 2012;255(1):1-5.
8. Lawson EH, Hall BL, Louie R. [et al.] Association between occurrence of a postoperative complication and readmission: implications for quality improvement and cost savings. *Ann Surg.* 2013;258(1):10-18.
9. Regenbogen SE, Veenstra CM, Hawley ST. [et al.] The personal financial burden of complications after colorectal cancer surgery. *Cancer.* 2014;320(19):3074-3081.
10. Chaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Variation in hospital mortality associated with inpatient surgery. *N Engl J Med.* 2009; 361(14):1368-1375.
11. Nathan H, Atoria CL, Bach PB, Elkin EB. Hospital volume, complications, and cost of cancer surgery in the elderly. *J Clin Oncol.* 2015; 33(1):107-114.
12. Patel AS, Bergman A, Moore BW, Haglund U. The economic burden of complications occurring in major surgical procedures: a systematic review. *Appl Health Econ Health Policy.* 2013; 11(6):577-592.
13. Mullen MG, Michaels AD, Mehaffey JH et al. Risk Associated With Complications and Mortality After Urgent Surgery vs Elective and Emergency Surgery Implications for Defining «Quality» and Reporting Outcomes for Urgent Surgery. *JAMA Surg.* 2017;152(8):768-774. DOI: 10.1001/jamasurg.2018.0918
14. Scarborough JE, Schumacher J, Pappas TN. [et al.] Which complications matter most? Prioritizing quality improvement in emergency general surgery. *J Am Coll Surg.* 2016;222(4):515-524.
15. Scarborough JE, Mantyh CR, Sun Z, Migaly J. Combined mechanical and oral antibiotic bowel preparation reduces incisional surgical site infection and anastomotic leak rates after elective colorectal resection: an analysis of Colectomy-Targeted AC5 NSQIP. *Ann Surg.* 2015;262(2):331-337.
16. Kwon S, Morris A, Billingham R, [et al.]; Surgical Care and Outcomes Assessment Program (SCOAP) Collaborative. Routine leak testing in colorectal surgery in the Surgical Care and Outcomes Assessment Program. *Arch Surg.* 2012;147(4):345-351
17. Gu WL, Wu SW. Meta-analysis of defunctioning stoma in low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer: evidence based on thirteen studies. *World J Surg Oncol.* 2015;13:9.
18. Barrow E, Anderson ID, Varley S, Pichel AC, Peden C, Saunders DI et al. Current UK practice in emergency laparotomy. *Ann R Coll Surg Engl* 2013; 95: 599-603.
19. NELA. The Second Patient Report of the National Emergency Laparotomy Audit (NELA). December 2014 to November 2015; July 2016. <http://www.nela.org.uk/reports> [accessed 3 March 2017].
20. Huddart S, Peden CJ, Swart M, McCormick B, Dickinson M, Mohammed MA et al.; ELPQIC Collaborator Group. Use of a pathway quality improvement care bundle to reduce mortality after emergency laparotomy. *Br J Surg* 2015; 102:57-66.
21. Rotter T, Kinsman L, James E, Machotta A, Gothe H, Willis J [et al.] Clinical pathways: effects on professional practice, patient outcomes, length of stay and hospital costs. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (3)CD006632.
22. Moller MH, Adamsen S, Thomsen RW, Moller AM; Peptic Ulcer Perforation (PULP) trial group. Multicentre trial of a perioperative protocol to reduce mortality in patients with peptic ulcer perforation. *Br J Surg* 2011;98:802-810.
23. Ebm C, Aggarwal G, Huddart S. Cost-effectiveness of a quality improvement bundle for emergency laparotomy. *BJS. Open.* 2018;22. DOI:10.1002/bjs5.62
24. Evans-Lacko S, Jarrett M, McCrone P, Thornicroft G. Facilitators and barriers to implementing clinical care pathways. *BMC Health Serv. Res* 2010; 10: 182.
25. Smith M, Hussain A, Xiao J, [et al.] The importance of improving the quality of emergency surgery for a regional quality collaborative. *Ann Surg.* 2013;257(4):596-602.
26. Sheetz KH, Waits SA, Krell RW, Campbell DA Jr, Englesbe MJ, Ghaferi AA. Improving mortality following emergent surgery in older patients requires focus on complication rescue. *Ann Surg.* 2013;258(4):614-617.
27. Havens JM, Peetz AB, Do WS, [et al.] The excess morbidity and mortality of emergency general surgery. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015; 78(2):306-311.
28. Kwan TL, Lai F, Lam CM et al. Population-based information on emergency colorectal surgery and evaluation on effect of operative volume on mortality. *World J Surg.* 2008;32(9):2077-2082.
29. Shafi S, Aboutanos MB, Agarwal S [et al.] AAST Committee on Severity Assessment and Patient Outcomes. Emergency general surgery: definition and estimated burden of disease. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013; 74(4):1092-1097.
30. Sorensen LT, Malaki A, Wille-Jorgensen P [et al.] Risk factors for mortality and postoperative complications after gastrointestinal surgery. *J Gastrointest Surg.* 2007; 11(7):903-910.
31. Wu JX, Dawes AJ, Sacks GD, Brunicki FC, Keeler EB. Cost effectiveness of nonoperative management versus laparoscopic appendectomy for acute uncomplicated appendicitis. *Surgery.* 2015; 158(3):712-721.
32. Richards MK, McAteer JP, Drake FT, Goldin AB, Khandelwal S, Gow KW. A national review of the frequency of minimally invasive surgery among general surgery residents: assessment of ACGME case logs during 2 decades of general surgery resident training. *JAMA Surg.* 2015; 150(2):169-172.
33. Shabtai M, Rosin D, Zmora O, [et al.] The impact of a resident's seniority on operative time and length of hospital stay for laparoscopic appendectomy: outcomes used to measure the resident's laparoscopic skills. *Surg Endosc.* 2004;18(9):1328-1330.
34. Malangoni MA, Biester TW, Jones AT, Klingensmith ME, Lewis FR Jr. Operative experience of surgery residents: trends and challenges. *J Surg Educ.* 2013;70(6):783-788.

35. Somme S, To T, Langer JC. Effect of subspecialty, training on outcome after pediatric appendectomy. *Pediatr Surg.* 2007;42(1):221-226.
36. Whisker L, Luke D, Hendrickse C, Bowley DM, Lander A. Appendicitis in children: a comparative study between a specialist paediatric centre and a district general hospital. *J Pediatr Surg.* 2009;44 (2):362-367.
37. Wong K, Duncan T, Pearson A. Unsupervised laparoscopic appendectomy by surgical trainees is safe and time-effective. *Asian J Surg.* 2007;3(3):161-166.
38. Hwang CS, Pagano CR, Wichterman KA, Dunnington GL, Alfrey EJ. Resident versus no resident: a single institutional study on operative complications, mortality, and cost. *Surgery.* 2008; 144(2):339-344.
39. Hutter MM, Glasgow RE, Mulvihill SJ. Does the participation of a surgical trainee adversely impact patient outcomes? a study of major pancreatic resections in California. *Surgery.* 2000;128(2):286-292.
40. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, GoodneyPP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2003;349(22):2117-2127.
41. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg.* 1998;228 (3):320-330.
42. Graat LJ, Bosma E, Roukema JA, Heisterkamp J. Appendectomy by residents is safe and not associated with a higher incidence of complications: a retrospective cohort study. *Ann Surg.* 2012;255(4):715-719.
43. Singh P, Turner EJ, Cornish J, Bhangu A. National Surgical Research Collaborative. Safety assessment of resident grade and supervision level during emergency appendectomy: analysis of a prospective study. *Surgery.* 2014;156 (1):28-38.
44. SiamB, Al-KurtA, SimanovskyNetal. Comparison of Appendectomy Outcomes Between Senior General Surgeons and General Surgery Residents. *JAMA Surg.* 2017; 152(7): 679-685. DOI: 10.1001/jamasurg.
45. Атаджанов, Ш.К. Анализ осложнений лапароскопических холецистэктомий и пути их профилактики/ Ш.К. Атаджанов// Журн. теорет. и клин.мед. – 2005. – № 2. – С.89-93.
46. Аппаратная реинфузия крови при внутрибрюшных кровотечениях/ А.С. Ермолов [и др.] // Хирургия. – 2009. – № 9. – С. 24-28.
47. Малиновский, Н.Н. История развития физических методов гемостаза в хирургии /Н.Н. Малиновский, Е.И. Брехов // Хирургия. – 2006. – № 6. – С. 29-33.
48. Berger. D. Management of abdominal sepsis / Berger O, Buttenschoen K.// *langenbecks Arch. Chir.* – 2000. – Bd. 383. – N1. – S. 35-43.
49. Daskalakis, K. Laparoscopic cholecystectomy. An eight year experience in 1365 patients / Daskalakis K., S. Kapisir. E. Varada [et al.] // 5 World Congress of the International Hepato-pancreato-biliary Association. – Japan. – 2002. – P. 326.
50. Даминова, Н.М. Видеолапароскопические вмешательства в диагностике и лечении осложнений оперативных вмешательств на печени и желчных путях/ Н.М. Даминова, К.М. Курбонов, Х.Ю. Шарипов // *Анналы хирургич. гепатологии.* – 2008 – Т.13 №3. – С. 118.
51. Кригер, А.Г. Диагностика и лечение послеоперационных внутрибрюшных осложнений/ А.Г. Коттер, Б.К. Шуркалин, П.С. Глушков, И.Л. Андрейцев // *Хирургия.* – 2003. – № 8. – С. 19-23.
52. Тимошин, А.Д. Результаты мини-инвазивных операций в хирургии желчных путей/А.Д. Тимошин, А.Л. Шестаков, С.А. Колесников [и др.] // *Анналы хир. гепатол.* – 2006. – Т.11, № 1. – С. 34-38.
53. Bartels H. Interventionelle Therapie des intraabdominalen Abzesses: Ergebnisse und Grenzen/ Bartels H, Thisen J, Berger H, Siewert JR // *Langenbecks Arch. Chir/* – 1999/ – Bd. 114 – S. 956-958.
54. Pradarelli JC, Healy MA, Osborne NH [et al.] Variation in Medicare Expenditures for Treating Perioperative Complications. *JAMA Surg.* 2016; 151(12):e163340. DOI:10.1001/jamasurg.2016.3340
55. Bratzler DW, Hunt DR. The surgical infection prevention and surgical care improvement projects: national initiatives to improve outcomes for patients having surgery. *Clin Infect Dis.* 2006;43(3):322-330.
56. Kassin MT, Owen RM, Perez SD et al. Risk factors for 30-day hospital readmission among general surgery patients. *J Am Coll Surg.* 2012;215(3) :322-330.
57. Morris MS, Deierhoi RJ, Richman JS, Altom LK, Hawn MT. The relationship between timing of surgical complications and hospital readmission. *JAMA Surg.* 2014;149(4):348-354.
58. Glance LG, Kellermann AL, Osler TM. [et al.] Hospital readmission after noncardiac surgery: the role of major complications. *JAMA Surg.* 2014;149(5):439-445.
59. Gawande AA, Studdert DM, Orav EJ, Brennan TA, Zinner MJ. Risk factors for retained instruments and sponges after surgery. *N Engl J Med.* 2003;348(3):229-235.
60. Schneider EB, Hyder O, Brooke BS. [et al.] Patient readmission and mortality after colorectal surgery for colon cancer: impact of length of stay relative to other clinical factors. *J Am Coll Surg.* 2012;214(4):390-398.
61. Dawes AL, Sacks GD, Russell MM. [et al.] Preventable readmissions to surgical services: lessons learned and targets for improvement. *J Am Coll Surg.* 2014;219(3):382-389.
62. Wang TS, Yen TW. Readmission after thyroidectomy and parathyroidectomy: what can we learn from NSQIP? *Surgery.* 2014;156(6):1419-1422.
63. Lucas DJ, Sweeney JF, Pawlik TM. The timing of complications impacts risk of readmission after hepatopancreatobiliary surgery. *Surgery.* 2014;153(5):945-953.
64. Kim BD, Smith TR, Lim S, Cybulski GR, Kim JY. Predictors of unplanned readmission in patients undergoing lumbar decompression: multi-institutional analysis of 7016 patients. *J Neurosurg Spine.* 2014;20(6):606-616.
65. Anderson GF, Steinberg EP. Hospital readmissions in the Medicare population. *N Engl J Med.* 1984;311(21):1349-1353.
66. Neumayer L. How do (and why should) I use the National Surgical Quality Improvement Program? *Am J Surg.* 2009 ;198(5)(suppl):536-540.
67. Hall BL, Hamilton BH, Richards K, Bilimoria KY, Cohen ME, Ko CY. Does surgical quality improve in the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program: an evaluation of all participating hospitals. *Ann Surg.* 2009;250(3):363-376.
68. Atkinson G, Giovanis T. Conceptual errors in the CMS refusal to make socioeconomic adjustments in readmission and other quality measures. *J Ambul Care Manage.* 2014;37(3):269-272.
69. Gonzalez AA, Shih T, Dimick JB, Ghaferi AA. Using same-hospital readmission rates to estimate all-hospital readmission rates. *J Am Coll Surg.* 2010; 219(4):656-663.
70. Tsai TC, Orav EJ, Jha AK. Care fragmentation in the postdischarge period: surgical readmissions distance of travel and postoperative mortality. *JAMA Surg.* 2015;150(1):59-64

REFERENCES

1. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ; Participants in the VA National Surgical Quality Improvement Program. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg.* 2005;242(3):326-341.
2. Silber JH, Rosenbaum PR, Trudeau ME. [et al.] Changes in prognosis after the first postoperative complication. *Med Care.* 2005;43(2):122-131.
3. Dimick JB, Chen SL, Taheri PA, Henderson WG, Khuri SF, Campbell DA Jr. Hospital costs associated with surgical complications: a report from the private-sector National Surgical Quality Improvement Program. *J Am Coll Surg.* 2004;199(4):531-537.
4. Carey K, Stefos T, Shih Z, Zhao, Borzecki AM, Rosen AK. Excess costs attributable to postoperative complications. *Med Care Res Rev.* 2011;68(4):490-503.

5. Vonlanthen R, Slankamenac K, Breitenstein S. [et al.] The impact of complications on costs of major surgical procedures: a cost analysis of 1200 patients. *Ann Surg.* 2011;254(6):907-913.
6. Dimick JB, Weeks WB, Karia RJ, Das S, Campbell DA Jr. Who pays for poor surgical quality? Building a business case for quality improvement. *J Am Coll Surg.* 2006;202(6):933-937.
7. Birkmeyer JD, Gust C, Dimick JB, Birkmeyer NJ, Skinner JS. Hospital quality and the cost of inpatient surgery in the United States. *Ann Surg.* 2012;255(1):1-5.
8. Lawson EH, Hall BL, Louie R. [et al.] Association between occurrence of a postoperative complication and readmission: implications for quality improvement and cost savings. *Ann Surg.* 2013;258(1):10-18.
9. Regenbogen SE, Veenstra CM, Hawley ST. [et al.] The personal financial burden of complications after colorectal cancer surgery. *Cancer.* 2014;320(19):3074-3081.
10. Chaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Variation in hospital mortality associated with inpatient surgery. *N Engl J Med.* 2009; 361(14):1368-1375.
11. Nathan H, Atoria CL, Bach PB, Elkin EB. Hospital volume, complications, and cost of cancer surgery in the elderly. *J Clin Oncol.* 2015; 33(1):107-114.
12. Patel AS, Bergman A, Moore BW, Haglund U. The economic burden of complications occurring in major surgical procedures: a systematic review. *Appl Health Econ Health Policy.* 2013; 11(6):577-592.
13. Mullen MG, Michaels AD, Mehaffey J, et al. Risk Associated With Complications and Mortality After Urgent Surgery vs Elective and Emergency Surgery Implications for Defining «Quality» and Reporting Outcomes for Urgent Surgery. *JAMA Surg.* 2017;152(8):768-774. DOI: 10.1001/jamasurg.2018.0918
14. Scarborough JE, Schumacher J, Pappas TN. [et al.] Which complications matter most? Prioritizing quality improvement in emergency general surgery. *J Am Coll Surg.* 2016;222(4):515-524.
15. Scarborough JE, Mantyh CR, Sun Z, Migaly J. Combined mechanical and oral antibiotic bowel preparation reduces incisional surgical site infection and anastomotic leak rates after elective colorectal resection: an analysis of Colectomy-Targeted AC5 NSQIP. *Ann Surg.* 2015;262(2):331-337.
16. Kwon S, Morris A, Billingham R. [et al.]; Surgical Care and Outcomes Assessment Program (SCOAP) Collaborative. Routine leak testing in colorectal surgery in the Surgical Care and Outcomes Assessment Program. *Arch Surg.* 2012;147(4):345-351
17. Gu WL, Wu SW. Meta-analysis of defunctioning stoma in low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer: evidence based on thirteen studies. *World J Surg Oncol.* 2015;13:9.
18. Barrow E, Anderson ID, Varley S, Pichel AC, Peden C, Saunders DI, et al. Current UK practice in emergency laparotomy. *Ann R Coll Surg Engl.* 2013; 95: 599-603.
19. NELA. The Second Patient Report of the National Emergency Laparotomy Audit (NELA). December 2014 to November 2015; July 2016. <http://www.nela.org.uk/reports> [accessed 3 March 2017].
20. Huddart S, Peden CJ, Swart M, McCormick B, Dickinson M, Mohammed MA [et al.]; ELPQuiC Collaborator Group. Use of a pathway quality improvement care bundle to reduce mortality after emergency laparotomy. *Br J Surg.* 2015; 102:57-66.
21. Rotter T, Kinsman L, James E, Machotta A, Gothe H, Willis J [et al.] Clinical pathways: effects on professional practice, patient outcomes, length of stay and hospital costs. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (3):CD006632.
22. Moller MH, Adamsen S, Thomsen RW, Moller AM; Peptic Ulcer Perforation (PULP) trial group. Multicentre trial of a perioperative protocol to reduce mortality in patients with peptic ulcer perforation. *Br J Surg.* 2011;98:802-810.
23. Ehm C, Aggarwal G, Huddart S. Cost-effectiveness of a quality improvement bundle for emergency laparotomy. *BJS. Open.* 2018;22. DOI:10.1002/bjs5.62
24. Evans-Lacko S, Jarrett M, McCrone P, Thornicroft G. Facilitators and barriers to implementing clinical care pathways. *BMC Health Serv. Res.* 2010; 10: 182.
25. Smith M, Hussain A, Xiao J. [et al.] The importance of improving the quality of emergency surgery for a regional quality collaborative. *Ann Surg.* 2013;257(4):596-602.
26. Sheetz KH, Waits SA, Krell RW, Campbell DA Jr, Englesbe MJ, Ghaferi AA. Improving mortality following emergent surgery in older patients requires focus on complication rescue. *Ann Surg.* 2013;258(4):614-617.
27. Havens JM, Peetz AB, Do WS. [et al.] The excess morbidity and mortality of emergency general surgery. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015; 78(2):306-311.
28. Kwan TL, Lai F, Lam CM [et al.] Population-based information on emergency colorectal surgery and evaluation on effect of operative volume on mortality. *World J Surg.* 2008;32(9):2077-2082.
29. Shafi S, Aboutanos MB, Agarwal S [et al.] AAST Committee on Severity Assessment and Patient Outcomes. Emergency general surgery: definition and estimated burden of disease. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013; 74(4):1092-1097.
30. Sorensen LT, Malaki A, Wille-Jorgensen P [et al.] Risk factors for mortality and postoperative complications after gastrointestinal surgery. *J Gastrointest Surg.* 2007; 11(7):903-910.
31. Wu JX, Dawes AJ, Sacks GD, Brunicki FC, Keeler EB. Cost effectiveness of nonoperative management versus laparoscopic appendectomy for acute uncomplicated appendicitis. *Surgery.* 2015; 158(3):712-721.
32. Richards MK, McAteer JP, Drake FT, Goldin AB, Khandelwal S, Gow KW. A national review of the frequency of minimally invasive surgery among general surgery residents: assessment of ACGME case logs during 2 decades of general surgery resident training. *JAMA Surg.* 2015; 150(2):169-172.
33. Shabtai M, Rosin D, Zmora O. [et al.] The impact of a resident's seniority on operative time and length of hospital stay for laparoscopic appendectomy: outcomes used to measure the resident's laparoscopic skills. *Surg Endosc.* 2004;18(9):1328-1330.
34. Malangoni MA, Biester TW, Jones AT, Klingensmith ME, Lewis FR Jr. Operative experience of surgery residents: trends and challenges. *J Surg Educ.* 2013;70(6):783-788.
35. Somme S, To T, Langer JC. Effect of subspecialty, training on outcome after pediatric appendectomy. *Pediatr Surg.* 2007;42(1):221-226.
36. Whisker L, Luke D, Hendrickse C, Bowley DM, Lander A. Appendicitis in children: a comparative study between a specialist paediatric centre and a district general hospital. *J Pediatr Surg.* 2009;44(2):362-367.
37. Wong K, Duncan T, Pearson A. Unsupervised laparoscopic appendectomy by surgical trainees is safe and time-effective. *Asian J Surg.* 2007;3(3):161-166.
38. Hwang CS, Pagano CR, Wichterman KA, Dunnington GL, Alfrey EJ. Resident versus no resident: a single institutional study on operative complications, mortality, and cost. *Surgery.* 2008; 144(2):339-344.
39. Hutter MM, Glasgow RE, Mulvihill SJ. Does the participation of a surgical trainee adversely impact patient outcomes? a study of major pancreatic resections in California. *Surgery.* 2000;128(2):286-292.
40. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2003;349(22):2117-2127.
41. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg.* 1998;228(3):320-330.
42. Graat LJ, Bosma E, Roukema JA, Heisterkamp J. Appendectomy by residents is safe and not associated with a higher incidence of complications: a retrospective cohort study. *Ann Surg.* 2012;255(4):715-719.

43. Singh P, Turner EJ, Cornish J, Bhangu A. National Surgical Research Collaborative. Safety assessment of resident grade and supervision level during emergency appendectomy: analysis of a prospective study. *Surgery*. 2014;156 (1):28-38.
44. SiamB, Al-KurtA, SimanovskyNetal. Comparison of Appendectomy Outcomes Between Senior General Surgeons and General Surgery Residents. *JAMA Surg*. 2017; 152(7): 679-685. DOI: 10.1001/jamasurg.
45. Atadzhanov, SH.K. Analiz oslozhnenij laparoskopicheskikhkolecistektomij i puti ih profilaktiki/ SH.K. Atadzhanov// ZHurn. teoret. i klin.med.- 2005.- №2.-S.89-93. (In Russ.).
46. Apparatnaya reinfuziya krovi pri vnutribryushnyh krovotecheniyah/ A.S. Ermolov [i dr.] // *Hirurgiya*. – 2009. - № 9. – S. 24-28. (In Russ.).
47. Malinovskij, N.N. Istoriya razvitiya fizicheskikh metodov gemostaza v hirurgii /N.N. Malinovskij, E.I. Brekhov // *Hirurgiya*. – 2006. №6 – S. 29-33. (In Russ.).
48. Berger. D. Management of abdominal sepsis / Berger O, Buttenschoen K.// *langenbecks Arch. Chir.* -2000. –Bd. 383. – N1. – S. 35-43.
49. Daskalakis, K. Laparoscopic cholecystectomy. An eight year experience in 1365 patients / Daskalakis K., S. Kapisir. E. Varada [et al.] // 5 World Congress of the International Hepato-pancreato-biliary Association. -Japan.-2002.-P. 326.
50. Daminova, N.M. Videolaparoskopicheskie vmeshatel'stva v diagnostike i lechenii oslozhnenij operativnyh vmeshatel'stv na pecheni i zhelchnyh putyah/ N.M. Daminova, K.M. Kurbonov, H.YU. SHaripov // *Annaly hirurgich. gepatologii*. – 2008 – T.13 №3. – s. 118. (In Russ.).
51. Kriger, A.G. Diagnostika i lechenie posleoperacionnyh vnutribryushnyh oslozhnenij./ A.G. Kotger, B.K. SHurkalin, P.S. Glushkov, I.L. Andrejcev // *Hirurgiya*. – 2003. –№8. – S. 19-23. (In Russ.).
52. Timoshin, A.D. Rezul'taty miniinvazivnyh operacij v hirurgii zhelchnyh putej/A.D. Timoshin, A.L. SHestakov, S.A. Kolesnikov [i dr.] // *Annaly hir. gepatol.* - 2006.- T.11.-№ 1.-S. 34-38. (In Russ.).
53. Bartels H. Interventionelle Therapie des intraabdominellen Abzesses: Ergebnisse und Grenzen/ Bartels H, Thisen J, Berger H, Siewert JR // *Langenbecks Arch. Chir/-* 1999/ - Bd. 114 – S. 956-958.
54. Pradarelli JC, Healy MA, Osborne NH [et al.] Variation in Medicare Expenditures for Treating Perioperative Complications. *JAMA Surgery*. 2016; 151(12):e163340. DOI:10.1001/jamasurg.2016.3340
55. Bratzler DW, Hunt DR. The surgical infection prevention and surgical care improvement projects: national initiatives to improve outcomes for patients having surgery. *ClinInfectDis*. 2006;43(3):322-330.
56. Kassin MT, Owen RM, Perez SD [et al.] Risk factors for 30-day hospital readmission among general surgery patients. *J Am Coll Surg*. 2012;215(3) :322-330.
57. Morris MS, Deierhoi RJ, Richman J S, Altom LK, Hawn MT. The relationship between timing of surgical complications and hospital readmission. *JAMA Surg*. 2014;149(4):348-354.
58. Glance LG, Kellermann AL. Osler TM. [et al.] Hospital readmission after noncardiac surgery: the role of major complications. *JAMA Surg*. 2014;149(5):439-445.
59. Gawande AA, Studdert DM,Orav EJ, Brennan TA. Zinner MJ. Risk factors for retained instruments and sponges after surgery. *N Engl J Med*. 2003;348(3):229-235.
60. Schneider EB,Hyder O, Brooke BS. [et al.] Patient readmission and mortality after colorectal surgery for colon cancer: impact of length of stay relative to other clinical factors. *J Am Coll Surg*. 2012;214(4):390-398.
61. Dawes AL. Sacks GD. Russell MM. [et al.] Preventable readmissions to surgical services: lessons learned and targets for improvement. *J Am Coll Surg*. 2014;219(3):382-389.
62. Wang TS, Yen TW. Readmission after thyroidectomy and parathyroidectomy: what can we learn from NSQIP? *Surgery*. 2014;156(6):1419-1422.
63. Lucas DJ, Sweeney JF, Pawlik TM. The timing of complications impacts risk of readmission after hepatopancreatobiliary surgery. *Surgery*. 2014;153(5):945-953.
64. Kim BD, Smith TR, Lim S, Cybulski GR, Kim JY. Predictors of unplanned readmission in patients undergoing lumbar decompression: multi-institutional analysis of 7016 patients. *J Neurosurg Spine*. 2014;20 (6):606-616.
65. Anderson GF, Steinberg EP. Hospital readmissions in the Medicare population. *N Engl J Med*. 1984;311(21):1349-1353.
66. Neumayer L. How do (and why should) I use the National Surgical Quality Improvement Program? *Am J Surg*.2009 :198(5) (suppl): 536-540.
67. Hall BL, Hamilton BH, Richards K,Bilimoria KY, Cohen ME,Ko CY. Does surgical quality improve in the American College of Surgeons National Surgical Quality improvement Program: an evaluation of allparticipating hospitals.*Ann Surg*. 2009;250(3):363-376.
68. Atkinson G, Giovanis T. Conceptual errors in the CMS refusal to make socioeconomic adjustments in readmission and other quality measures. *J Ambul Care Manage*. 2014;37(3):269-272.
69. Gonzalez AA, Shih T, Dimick JB, Ghaferi AA. Using same-hospital readmission rates to estimateall-hospital readmission rates. *J Am Coll Surg*. 20M: 219(4):656-663.
70. Tsai TC, Orav EJ, Jha AK. Care fragmentation in the postdischarge period: surgical readmissions distance of travel and postoperative mortality. *JAMA.Surg*. 2015;150(1):59-64.

ЮБИЛЕЙ

ВЛАДИМИР ЛАБИБОВИЧ ЮЛДАШЕВ (К 65-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



21 сентября 2019 года исполнилось 65 лет заведующему кафедрой психиатрии и наркологии с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета, профессору Владимиру Лабибовичу Юлдашеву.

За годы работы Владимир Лабибович стал учителем для тысяч студентов и врачом для многих больных. Гуманность и чуткость, профессионализм, внимание к коллегам характеризуют его профессиональную деятельность.

Владимир Лабибович окончил Башкирский государственный медицинский институт (БГМИ) в 1978 году. С 1978 по 1980 год он обучался в клинической ординатуре при кафедре психиатрии БГМИ, после окончания которой работал врачом-ординатором в Республиканской психиатрической больнице. С 1981 года работает на кафедре психиатрии. В 1981-1993 гг. был ассистентом кафедры, с апреля 1993 года – доцентом, с декабря 1995 года по настоящее время заведует кафедрой, с 2002 по 2012 год работу заведующего кафедрой совмещал с деятельностью проректора по воспитательной и социальной работе со студентами университета.

В.Л. Юлдашев – автор более 400 статей, монографий, научно-методических пособий. Его основные научные интересы были связаны с изучением алкоголизма, наркомании и токсикомании у подростков, а также проблем девиантного поведения молодых людей. В 1989 году В.Л. Юлдашев защитил кандидатскую диссертацию в Государственном научном центре медико-биологических проблем наркологии в г. Москве по формированию наркоманий и токсикоманий у девиантных девочек-подростков. Работа была новаторской и получила много хвалебных отзывов. В 1997 году он защитил докторскую диссертацию в Государственном научном центре наркологии (г. Москва) под руководством известного психиатра-нарколога профессора М.Л. Рохлиной на тему «Социально-психологические и биологические факторы формирования аддиктивного поведения подростков».

В 1982-1985 гг. по инициативе В.Л. Юлдашева на базе клинического отделения Башкирской республиканской психиатрической больницы были выделены 10 коек для лечения и реабилитации подростков, страдающих зависимостью от алкоголя, наркотиков и токсикоманических веществ.

На протяжении 10 лет профессор В.Л. Юлдашев являлся научным руководителем Медико-педагогического центра «Подросток», организованного одним из первых в России. В центре были внедрены и реализованы вопросы ранней диагностики нарушенных форм поведения у детей и подростков, а также вопросы первичной профилактики наркоманий и токсикоманий у несовершеннолетних. В течение многих лет В.Л. Юлдашев являлся научным консультантом Республиканского центра социально-психологической помощи семье, детям, молодежи.

С 1995 года В.Л. Юлдашев является президентом Ассоциации психиатров-наркологов Республики Башкортостан, председателем сертификационной комиссии по психиатрии и наркологии в РБ, членом аттестационной комиссии по психиатрии и наркологии, членом учебно-методической комиссии при Минздраве России.

За достигнутые успехи в лечебной, учебной, научной и общественной работе В.Л. Юлдашеву присвоено звание «Заслуженный врач Республики Башкортостан», награжден почетным знаком «Отличник здравоохранения Республики Башкортостан», медалями «За противодействие наркотикам», «100 лет профсоюзам России».

Поздравляем Владимира Лабибовича Юлдашева с юбилеем, желаем ему здоровья, счастья и творческих успехов!

*Ректорат ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
Коллектив кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО
Редакция научно-практического журнала
«Медицинский вестник Башкортостана»
Ученики и коллеги*

НЕКРОЛОГ

ДИНА НАУМОВНА ЛАЗАРЕВА



Отечественная фармакология понесла тяжелую утрату. 11 сентября 2019 года, в день своего рождения, в возрасте 97 лет ушла из жизни профессор Дина Наумовна Лазарева, лауреат Государственной премии РФ, заслуженный деятель науки РФ и РБ. Ее имя широко известно фармакологам России и республик бывшего СССР.

Дина Наумовна родилась в городе Миасс Челябинской области. Училась в Харьковском, а затем в Башкирском медицинских институтах. После завершения учебы в 1943 г. была принята в аспирантуру при кафедре фармакологии. В те годы кафедру возглавлял талантливый педагог и ученый профессор Исай Абрамович Лерман, добрую память о котором Дина Наумовна сохранила на всю свою жизнь.

В 1946 г. Дина Наумовна защитила кандидатскую диссертацию, а с 1954 г., после внезапной смерти профессора И.А. Лермана, стала заведовать кафедрой. В 1961 г. защитила докторскую диссертацию. Дина Наумовна создала школу фармакологов Башкирии. Под ее руководством выполнены 12 докторских и 45 кандидатских диссертаций. Ее ученики успешно трудятся во многих городах России и за рубежом.

Для профессора Д.Н. Лазаревой характерна необычайная широта научных интересов. В разное время она с учениками эффективно работала в самых различных направлениях – фармакология сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, воспаления, бронхорасширяющих средств.

Много внимания Дина Наумовна уделяла изучению дикорастущей флоры Башкирии. Ею исследованы фармакологические свойства растений семейства норичниковых – марьянника, копытня европейского и горицвета сибирского. По этой тематике изданы 5 монографий.

Результаты изысканий в области патологической фармакологии, обобщенные в книге «Действие лекарственных веществ при патологических состояниях», являются классическими.

Значителен вклад Дины Наумовны в изучение комбинированного применения лекарственных средств, в проблему фармакологической коррекции гнойных инфекций. Эти работы завершились монографиями.

Д.Н. Лазарева стояла у истоков иммунофармакологии. В рамках этого направления проведены обширные исследования, результаты которых отражены в 4 монографиях. Книга «Стимуляторы иммунитета» стала первым монографическим обобщением данных по иммуностимуляции. Создан новый оригинальный стимулятор иммунитета с выраженной антиоксидантной активностью оксиметил-урацил (иммуре), разрешенный МЗ РФ применению в медицине.

В последние годы Дина Наумовна проявляла интерес к онкофармакологии. Она является соавтором монографии «Клиническая фармакология в онкологии».

В 1972 г. совместно с академиком Г.А. Толстиком (Институт органической химии УНЦ РАН) Дина Наумовна создает лабораторию новых лекарственных средств, которая продолжает функционировать и сегодня. В лаборатории изучены ряд противовоспалительных средств: доксилан, бисульфамин, метилен, комплексное соединение аспирина с глицирризиновой кислотой, медицинские клеи-сульфакрилат и силакрилат, а также синтетические аналоги простагландинов – эстуфалан и клатрапростин. За работу по простагландинам вместе с группой химиков УНЦ РАН Дина Наумовна удостоена Государственной премии РФ.

Преданность науке, большой талант, помноженный на феноменальную работоспособность, обеспечили результативность столь разнообразных исследований. Дина Наумовна была великолепным экспериментатором, владевшим обширным арсеналом современных методик фармакологических исследований.

Перу профессора Д.Н. Лазаревой принадлежат свыше 360 работ, в том числе 25 монографий, с благодарностью встреченных научной общественностью. Она автор и соавтор 132 изоб-

ретений. За выдающийся вклад в развитие фармакологической науки она награждена медалью Н.П. Кравкова, награждена также орденом Дружбы народов и медалью «За доблестный труд».

Дина Наумовна – замечательный педагог. Она преподавала на разных факультетах в течение 56 лет, из них 36 лет заведовала кафедрой. Глубокое понимание фармакологии и ораторские способности делали ее лекции яркими и запоминающимися. Будучи великолепным методистом, она воспитала не одно поколение преподавателей.

Д.Н. Лазарева в течение 7 лет была проректором по научной работе БГМИ. Организовала первый курс клинической фармакологии в Башгосмедуниверситете.

Научную и учебную деятельность всегда сочетала с активной общественной работой. Многие годы являлась председателем совета научных медицинских обществ при МЗ РБ, была членом 3 проблемных комиссий, членом научного совета по сераорганическим соединениям КГНТ, членом 3 диссертационных советов (Казань, Уфа, Челябинск). До 85 лет руководила обществом фармакологов Республики Башкортостан, была членом правления Российского научного общества фармакологов, членом редакционного совета журнала «Экспериментальная и клиническая фармакология».

Дина Наумовна была добрым и чутким человеком, всегда готовым помочь, дать дельный совет и не только по вопросам науки.

Светлая память о Дине Наумовне Лазаревой, большом ученом и прекрасном человеке, всегда будет согревать сердца ее учеников и коллег.

*Ректорат Башкирского государственного медицинского университета,
Коллектив кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии БГМУ,
Редакция научно-практического журнала «Медицинский вестник Башкортостана»,
ученики и коллеги*

СТРАНИЦЫ ПАМЯТИ

К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ДАВИДА АРОНОВИЧА СИГАЛЕВИЧА

В.В. Харченко, Л.М. Рязева, В.С. Польской, В.А. Иванов, И.Н. Яшина

Курский государственный медицинский университет, г. Курск



Каждый человек после ухода из жизни оставляет след: у одних он едва заметный, у других память о нём и чувство благодарности сохраняются у многих последующих поколений. К таким людям относится Давид Аронович Сигалевич – доктор наук, профессор, большой профессионал в педагогической деятельности, фанатически преданный изучению анатомии человека вплоть до микроскопического уровня. В 2019 году ему бы исполнилось 100 лет.

Д.А. Сигалевич родился в городе Симферополе 20 мая 1919 года. Детство его проходило в тяжелых послереволюционных условиях: страна только становилась на социалистические рельсы и меняла политические и экономические уклады жизни. Эти голодные и социально-проблемные годы не сломили целеустремленный и настойчивый характер юного Сигалевича. В 1937 году он окончил школу с отличием. В этом же году он поступил в Крымский медицинский институт. Но судьба приготовила будущему молодому специалисту очередные трудности – началась Великая Отечественная война. В 1941 году, в самом начале Великой Отечественной войны, Давид Аронович был эвакуирован вместе с институтом в г. Армавир, где и окончил его в 1942 году. Сразу со студенческой скамьи юного доктора призывали в действующие войска Красной Армии, освобождающей республики, входящие в состав СССР. Д.А. Сигалевич участвовал в боях на Северокавказском фронте. В октябре 1942 года был тяжело ранен. До марта 1943 года находился на излечении в военных госпиталях в городах Гагры, Сухуми и Ереван. В марте 1943 года был демобилизован из частей Красной Армии как инвалид Великой Отечественной войны. С июня 1943 по июнь 1944 года он работал в с. Сарканд Алма Алма-Атинской области заместителем главного врача районной больницы. В июле 1944 года после освобождения Крыма от немецких войск вернулся в город Симферополь, где работал начальником отделения эвакуационного госпиталя № 5411 с августа 1944 по июль 1945 года. Этот год оказался знаменательным в жизни Д.А. Сигалевича – Указом Президиума Верховного Совета СССР он был награжден двумя медалями «За победу над Германией в Великой Отечественной войне» и «За доблестный труд во время Великой Отечественной войны». Глубокая преданность отечеству, внимательное отношение ко всем порученным обязанностям, самоотверженная работа врачом в военное время не остались незамеченными – еще достаточно молодой Д.А. Сигалевич по рекомендации вышестоящих административных структур в 1945 году вступил в члены Коммунистической партии Советского Союза. В этом же году он был назначен директором областного санатория инвалидов Великой Отечественной войны и главным врачом Сакской районной больницы. Несмотря на большой опыт работы с ранеными на поле боя, знания, полученные при работе с больными, проходившими реабилитацию в санаториях, в госпиталях и больницах, он стремился к детальному изучению строения тела человека и в октябре 1946 года был избран по конкурсу ассистентом кафедры нормальной анатомии медицинского института города Симферополя. Талант педагога проявился с первых шагов его работы со студентами. В 1949 году Д.А. Сигалевич был награжден грамотой Верховного Совета СССР «За доблестный труд в подготовке кадров».

Помимо учебного процесса, к которому молодой педагог относился с большой ответственностью, он фанатически увлекся научными изысканиями, часами и сутками проводил время за микроскопом. Такое рвение завершилось блестящей защитой диссертации (май 1952 года) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Нервы твёрдой оболочки головного мозга человека и некоторых млекопитающих животных».

С 1959 по 1964 годы Давид Аронович продолжает работать на кафедре нормальной анатомии человека Крымского медицинского института в должности доцента. Увлеченность и целеустремленность подтолкнули его к дальнейшим морфологическим исследованиям, которые в

1964 году увенчались не менее успешной защитой докторской диссертации «Нервный аппарат оболочек нервных стволов конечностей человека».

После получения звания доктора медицинских наук Д.А. Сигалевич направляется в город Оренбург. С 1964 по 1966 годы он возглавлял кафедру нормальной анатомии Оренбургского медицинского института. На новом месте он продолжил научную работу. Набирает группу из числа выпускников для выполнения диссертационных исследований. Молодые исследователи под руководством требовательного научного руководителя продолжают углубляться в изучение периферических нервов, по результатам которого публикуется ряд работ. Его назначают проректором по научной работе. В начале 1966 года Д.А. Сигалевич был утверждён в звании профессора.

В январе 1966 года Давид Аронович направлен для работы в Курский медицинский институт, в котором с 1966 по 1987 годы работал в должности заведующего кафедрой нормальной анатомии. Находясь уже в Курске, он довел до финального защитного этапа своих диссертантов из Оренбургского медицинского института. Опыт, полученный ранее в Крымской морфологической научной школе, определил его дальнейший путь не только как педагога, но и как состоявшегося ученого.

На новом месте он тщательно подобрал работоспособный коллектив кафедры, который продолжил изучение строения и иннервации оболочек периферических нервов человека и животных в норме, при патологии и в эксперименте. Эксперименты подразумевали искусственное создание экстремальных факторов, присутствовавших во многих отраслях развивающейся промышленности, и требовали досконального изучения их влияния на организм и, в частности, на нервную систему на всех уровнях ее организации как систему, обеспечивающую руководство всеми процессами, протекающими в организме. К таким факторам относились: вибрация, гиподинамия, повышенные физические нагрузки, гравитационные перегрузки, особенно актуальные в период взлета космических изысканий. Для обеспечения материальной базы с целью проведения данных экспериментов Д.А. Сигалевичем были заказаны для индивидуального изготовления вибростенд, гравитационная центрифуга и другие приспособления. В научную работу внедрены новые современные методы гистологического и гистохимического исследований различных тканей организма. Практически каждый год пребывания Д.А. Сигалевича в Курском государственном медицинском институте знаменовался защитой диссертаций аспирантами и соискателями, работающими под его руководством. Всего было защищено 23 кандидатские и две докторские диссертации.

Все годы своей профессиональной деятельности Давид Аронович поддерживал тесные научные и дружеские связи со своим учителем Виктором Владимировичем Бобиным (а в дальнейшем с его сыном) и коллегами по обучению в Крымском медицинском институте В.И. Зябловым, В.В. Ткачом, П.Ф. Степановым и многими другими морфологами. Профессор Д.А. Сигалевич регулярно принимал участие во всесоюзных и республиканских конференциях, выступая с научными докладами, отражающими основное направление собственной исследовательской деятельности и работы его коллектива. Им опубликовано более 100 статей как в российских сборниках, так и в печатных изданиях дружественных республик.



Давид Аронович Сигалевич с участниками пленума ВНОАГЭ, 1972 год

Под руководством Давида Ароновича преподавательский состав кафедры выполнял научные исследования по специальному заказу Железнодорожного горно-обогатительного комбината с целью того, как влияет железорудная пыль и вибрация на различные системы организма. Данная работа была высоко оценена правительством СССР. Большую работу в изучении воздействия профессиональных факторов на биологические ткани человека провела кафедра анатомии человека.

Будучи высокообразованным, начитанным человеком Д.А. Сигалевич глубоко изучил музейное дело и произвел значительную реставрацию анатомического музея, изменив не только дизайн стеллажей, но и организовав полную реставрацию самих препаратов, являющихся биологическим материалом и представляющих собой огромную ценность в учебном процессе. Кроме того, Д.А. Сигалевич собрал большое количество художественных экспозиций по истории анатомии, которые были систематизированы и оформлены профессиональными художниками в виде росписей на стенах анатомического музея. Данное уникальное оформление до сих пор является гордостью сотрудников университета. Экспозиция представлена в виде природного пейзажа, перекликающегося с анатомическими объектами, отражающими костную и мышечную системы организма человека, на фоне пейзажа – яркая галерея портретов великих анатомов различных эпох.

Лекции Д.А. Сигалевича всегда проходили на высоком научном, идейно-теоретическом и методическом уровне. Они вызвали большой интерес у аудитории студентов и преподавателей, так как язык их был прост и доступен. Умелый организатор учебного процесса, компетентный методист Давид Аронович проделал большую работу по оснащению кафедры новейшей аппаратурой, учебно-наглядными и методическими пособиями для самостоятельной работы студентов, а также по повышению педагогического мастерства преподавателей. Были разработаны графы логических структур по каждой теме курса и предмета в целом, создана и внедрена тест-эталонная система контроля знаний студентов. Логическим завершением организационной структуры явились составление рабочих программ и оформление учебно-методического комплекса, соответствующего единой методической системе, принятой в институте. За высококвалифицированную подготовку врачебных кадров приказом министра здравоохранения СССР Д.А. Сигалевич в 1980 году награжден нагрудным знаком "Отличник здравоохранения".

Давид Аронович возродил на кафедре профориентационную деятельность: был организован кружок «Юный анатом», в котором занимались школьники выпускных классов. Занятия с ними проводили аспиранты, получая при этом опыт педагогической работы и одновременно обеспечивая подготовку будущих абитуриентов по предмету «анатомия человека».

Сотрудники кафедры анатомии человека с особым почтением вспоминают своего научного руководителя профессора Давида Ароновича Сигалевича, человека, который обладал эрудицией, удивительной способностью обучать педагогической профессиональной деятельности и научным подходам к выполнению диссертационных исследований. Давид Аронович своей требовательностью, пунктуальностью, скрупулёзностью и большой выдержанностью и тактичностью воспитывал эти качества у своих учеников.

Д.А. Сигалевич принимал активное участие в общественной жизни института – являлся председателем цикловой методической комиссии теоретических кафедр, председателем экспертной комиссии по разрешению к открытой публикации материалов, выполненных профессорско-преподавательским составом и студентами института, председателем областного научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов (АГЭ) и членом правления Всесоюзного научного общества АГЭ.

Д.А. Сигалевич умер 15 октября 1987 года на 69-м году жизни в плодотворном возрасте, полный научных идей, которые не успел осуществить. Ученики Давида Ароновича Сигалевича с огромным почтением хранят добрую память о своем учителе и научном руководителе.

Сведения об авторах статьи:

Харченко Владимир Васильевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: г. Курск, ул. Карла Маркса, 3. Тел. 8 (4712) 58-77-30.

Рязева Лидия Максимовна – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: г. Курск, ул. Карла Маркса, 3. Тел. 8 (4712) 58-77-30.

Польской Виктор Стефанович – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: г. Курск, ул. Карла Маркса, 3. Тел. 8 (4712) 58-77-30.

Иванов Виктор Афанасьевич – д.м.н., профессор кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: г. Курск, ул. Карла Маркса, 3. Тел. 8 (4712) 58-77-30.

Яшина Ирина Николаевна – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: г. Курск, ул. Карла Маркса, 3. E-mail: bik2709@rambler.ru.

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»

«Медицинский вестник Башкортостана» – регулярное рецензируемое научно-практическое медицинское издание, в котором публикуются оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, лекции, дискуссии, нормативные документы. Тематика всех указанных разделов отражает медицинскую специфику.

Редакция будет руководствоваться положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», так называемым Ванкуверским стилем. В связи с этим к печати будут приниматься статьи, оформленные в соответствии только с этими требованиями.

В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:

- 1. Официальное направление от учреждения**
- 2. Статья (три экземпляра)**
- 3. Резюме и ключевые слова**
- 4. Сведения об авторах**
- 5. Иллюстрации (при их наличии в статье)**
- 6. CD-R(W) с информацией, указанной в пунктах 2-5**

Требования к оформлению документов

1. Статья должна сопровождаться направлением на имя главного редактора журнала на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

2. Оформление статьи.

- На первой странице одного экземпляра статьи в верхнем левом углу должна быть виза руководителя подразделения («в печать»), на последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Башкортостана».

- Объем оригинальной статьи не должен превышать 8 страниц машинописи. Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 пт (в таблицах междустрочный интервал 1 пт), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные поля – 20 мм.

- Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) инициалы и фамилию автора(ов); 3) название статьи (заглавными буквами); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) резюме (рус./англ.); 6) ключевые слова (рус./англ.); 7) введение; 8) материал и методы; 9) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 10) заключение (выводы); 11) список литературы. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

- Другие типы статей, такие как описание клинических наблюдений, обзоры и лекции, могут оформляться иначе.

- Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Исправления и пометки от руки не допускаются. Должна использоваться международная система единиц СИ.

- Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

- Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

- **Список литературы следует размещать в конце текста рукописи. Рекомендуется использовать не более 15 литературных источников за последние 10 лет. Ссылку на литературный источник в тексте приводят в виде номера в квадратных скобках (например**

[3]). Обязательным является оформление списка References, последовательность в котором должна совпадать с русскоязычным списком.

3. Оформление резюме осуществляется на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице (объем от 130 до 150 слов). Текст резюме на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту. В начале страницы следует поместить название статьи, инициалы и фамилии авторов. Резюме должно быть достаточно информативным, чтобы по нему можно было судить о содержании статьи. Резюме должно отражать цели и задачи исследования, материал и методы, основные результаты (в том числе с цифровыми показателями) и выводы. Все аббревиатуры в резюме нужно раскрывать (несмотря на то, что они были раскрыты в основном тексте статьи). Под резюме после обозначения «ключевые слова» помещают от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний.

4. Сведения об авторах.

На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество, место работы, должность, звание, полный адрес организации (кафедры), телефоны для оперативной связи и E-mail (при наличии) каждого автора. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

5. Требования к иллюстрациям.

- Таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии помещаются в текст статьи с соответствующими названиями (подрисуночными подписями), нумерацией и обозначениями. Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста, и наоборот.

- Иллюстрации публикуются в черно-белом варианте. Однако возможно их цветное исполнение по согласованию с редакцией. Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными.

- Дополнительно фотографии, отпечатанные на фотобумаге размером 10×15 см, представляются в 2-х экземплярах. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка, верх и низ обозначаются словами «верх» и «низ» в соответствующих местах.

- Кроме того, на CD-R(W) записывается электронный вариант фотографий (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC - *.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение *.jpg) в натуральную величину с расширением 300 dpi.

6. На CD-R(W) записывается электронная версия статьи (идентичная печатной) в формате rtf (название файла – фамилия первого автора), а также фотографии отдельными файлами.

- ✓ Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.

- ✓ Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи не возвращаются.

- ✓ Датой поступления статьи в редакцию считается дата поступления и регистрации в редакции печатной версии окончательного авторского оригинала с учетом всех внесенных изменений по замечаниям научного редактора.

- ✓ В одном номере публикуется не более двух статей одного автора.

- ✓ Стоимость публикации составляет 500 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Оплата за статью производится после положительного решения редакционной коллегии и уведомления авторов со стороны редакции.

- ✓ На страницах журнала предполагается размещение информации о медицинских и оздоровительных организациях, сведений о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.

- ✓ Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

✓ С примерами оформления статей и списка литературы (References) можно ознакомиться на сайте <http://www.mvb-bsmu.ru>

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.

Дата выхода 31.10.2019 г.

Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 10,35. Тираж 500 экз. Заказ № 65.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России