

Хирургическая практика

научно-практический журнал

Журнал включен ВАК в перечень рецензируемых изданий

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Э.А. Галлямов — профессор, д.м.н., Москва, РОССИЯ

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

М.А. Агапов — д.м.н., Москва, РОССИЯ

ШЕФ-РЕДАКТОР

Е.В. Савельев — доцент, к.ф.-м.н., Москва, РОССИЯ

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Федосеев А.В., профессор, д.м.н., Рязань, Россия

Кукош М.В., профессор, д.м.н., Нижний Новгород, Россия

Самарцев В.А., профессор, д.м.н., Пермь, Россия

Егизарян К.А., профессор, д.м.н., Москва, Россия

Лазишвили Г.Д., профессор, д.м.н., Москва, Россия

Ратьев А.П., профессор, д.м.н., Москва, Россия

Сорокин Н.И., профессор, д.м.н., Москва, Россия

Севрюков Ф.А., профессор, д.м.н., Нижний Новгород, Россия

Пшихачев А.М., д.м.н., Москва, Россия

Штыров С.В., профессор, д.м.н., Москва, Россия

Бондаренко К.Р., профессор, д.м.н., Москва, Россия

Панина О.Б., профессор, д.м.н., Москва, Россия

Ищенко Р.В., профессор, д.м.н., Москва, Россия

Тер-Ованесов М.Д., профессор, д.м.н., Москва, Россия

Привалов А.В., профессор, д.м.н., Челябинск, Россия

Маркарян Д.Р., к.м.н., Москва, Россия

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА

Абакумова Ф.И., Благодарный, РОССИЯ

УЧРЕДИТЕЛЬ:

Некоммерческое партнерство
"Центр эндоурологии "Эндоцентр"
105064, Москва, тупик Басманный, д. 10/12

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

Москва, Ломоносовский проспект д.27 к.10
каб. 410, тел.: +79163657920
e-mail: Getinfo911@mail.ru

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «Профиль — 2С»
123060, Москва, 1-й Волоколамский проезд,
д. 15/16; тел./факс (499) 196-18-49;
e-mail: sp@profill.ru

Перепечатка опубликованных в журнале материалов допускается только с разрешения редакции. При использовании материалов ссылка на журнал обязательна. Присланные материалы не возвращаются. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за достоверность рекламной информации.

Отпечатано: Типография «КАНЦЛЕР», 150044; г. Ярославль, Полущкина роща 16, стр. 66а.

Подписано в печать 11.06.2020.

Формат 60х90/8

Тираж 1000 экз.

Цена договорная

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-37207 от 26 августа 2009 г.

Подписной индекс 90948 в объединенном каталоге «Пресса России»

Surgical practice

scientific and practical journal

The Journal is included in the list of Russian reviewed scientific journals of the Higher Attestation Commission

CHIEF EDITOR

Eduard Gallymov, Professor, MD, Moscow, RUSSIA

DEPUTY EDITOR

Mikhail Agapov, MD, Moscow, RUSSIA

MANAGING EDITOR

Evgeniy Savelev, associate Professor, Moscow, RUSSIA

EDITORIAL BOARD

Fedoseev A.V., Professor, MD, Ryazan, Russia

Kukosh M.V., Professor, MD, Nizhny Novgorod, Russia

Samartsev V.A., Professor, MD, Perm, Russia

Yeghiazaryan K.A., Professor, MD, Moscow, Russia

Lazishvili G. D., Professor, MD, Moscow, Russia

Ratiev A.P., Professor, MD, Moscow, Russia

Sorokin N.I., Professor, MD, Moscow, Russia

Sevryukov F.A., Professor, MD, Nizhny Novgorod, Russia

Pshikhachev A.M., MD, Moscow, Russia

Shtyrov S.V., Professor, MD, Moscow, Russia

Bondarenko K.R., Professor, MD, Moscow, Russia

Panina O.B., Professor, MD, Moscow, Russia

Ishchenko R.V., Professor, MD, Moscow, Russia

Ter-Avanesov M.D., Professor, MD, Moscow, Russia

Privalov A.V., Professor, MD, Chelyabinsk, Russia

Markarian D.R., PhD, Moscow, Russia

COMPUTER IMPOSITION

Abakumova E.I., Blagodarniy, RUSSIA

FOUNDER:

Non-profit partnership
"Endourology center "Endocenter"
105064, Moscow, pufin Basmany, d. 10/12

ADDRESS OF EDITION:

Moscow, Lomonosovsky Prospekt d. 27 K. 10
room 410 phone: +79163657920
e-mail: Getinfo911@mail.ru

PUBLISHER:

ООО «Профилл — 2S»
123060, Moscow, 1 Volokolamsky pr-d., 5/16;
tel/fax 8(499) 196-18-49; e-mail: sp@profill.ru

Overprinting of published in the journal materials is prohibited without permission of chief editor. In use of the materials the reference to journal is obligatory. Received papers and other materials are not subject to be returned. The authors view point may not coincide with editorial opinion. Editorial office is not responsible for accuracy of advertising information.

Sent for press 11.06.2020.
Format 60x90/8
Circulation 1000 copy
The price contractual

The certificate on registration of mass media ПИ №ФС77-37207
from August, 26, 2009

Subscription index 90948 in the incorporated catalogue «Press of Russia»

СОДЕРЖАНИЕ

ИЩЕНКО Р.В., ЛЫСЕНКО А.О. ARTERY-FIRST APPROACH ПРИ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНЫХ РЕЗЕКЦИЯХ. БЕЗОПАСНОСТЬ И ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ОБОСНОВАННОСТЬ	5
ГАЛЛЯМОВ Э.А., АГАПОВ М.А., БИКТИМИРОВ Р.Г., СЕРГЕЕВ В.П., САНЖАРОВ А.Е., КОЧКИН А.Д., ВОЛОДИН Д.И., МАЛАХОВ П.С., ГОЛОЛОБОВ Г.Ю., КАКОТКИН В.В. ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ТАЗОВЫЕ ЭВИСЦЕРАЦИИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН	15
КУБЫШКИН В.А., ГАЛЛЯМОВ Э.А., АГАПОВ М.А., КАКОТКИН В.В., ДАВЛЯТОВ М.Р. ЗНАЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ СТРУКТУРЫ И МЕТАБОЛИЗМА ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГРЫЖ БРЮШНОЙ СТЕНКИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	24
ИЩЕНКО Р.В., СОВПЕЛЬ И.В., ГРИНЦОВ А.Г., СОВПЕЛЬ О.В. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СЕТЧАТЫХ ИМПЛАНТОВ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ПЛАСТИКЕ ГРЫЖ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ	33
ЛАЗИШВИЛИ Г.Д., ЕГИАЗАРЯН К.А., НИКИШИН Д.В., ВОРОНЦОВ А.А., ШПАК М.А., КЛИНОВ Д.В., СИРОТИН И.В. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОЛЛАГЕНОВЫХ МЕМБРАН ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ ПОЛНОСЛОЙНЫХ ДЕФЕКТОВ ГИАЛИНОВОГО ХРЯЩА	45
КАМАЛОВ А.А., СОРОКИН Н.И., ДЫМОВ А.М., КИСЛЯКОВ Д.А., КАМАЛОВ Д.М., ДЗИТИЕВ В.К., ПШИХАЧЕВ А.М., СТРИГУНОВ А.А., АФАНАСЬЕВСКАЯ Е.В., ТИВТИКЯН А.С., НЕСТЕРОВА О.Ю. ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛАЗЕРНОЙ EN VLOS РЕЗЕКЦИЯ СТЕНКИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ С ОПУХОЛЬЮ ПРИ МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ	53
ЛОВПАЧЕ З.Н., КЕРИМОВ М.Б., НАЛЬЧИКОВА М.Т., ТЕУВОВА А.А. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РИНИТОВ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМИ ДЕРМАТИТАМИ	59
КАЛАШНИК А.А., ЩЕРБАКОВА Л.Н., АЛЕКСЕЕНКОВА М.В., ПАНИНА О.Б. ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ПАЦИЕНТОК С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ	64

CONTENTS

ISHENKO R.V., LYSENKO A.O. ARTERY-FIRST APPROACH FOR PANCREATODUODENAL RESECTIONS. SAFETY AND ONCOLOGICAL BENEFIT	5
GALLIAMOV E.A., AGAPOV M.A., BIKTIMIROV R.G., SERGEEV V.P., SANZHAROV A.E., KOCHKIN A.D., VOLODIN D.I., MALAHOV P.S., GOLOLOBOV G.YU., KAKOTKIN V.V. LAPAROSCOPIC PELVIC EVISCERATION IN MALE AND FEMALE PATIENTS	15
KUBYSHKIN V.A., GALLIAMOV E.A., AGAPOV M.A., KAKOTKIN V.V., DAVLYATOV M.R. SIGNIFICANCE OF THE STRUCTURE AND METABOLISM OF THE EXTRACELLULAR MATRIX IN THE PATHOGENESIS OF ABDOMINAL HERNIAS. REVIEW	24
ISHENKO R.V., SOVPEL I.V., GRINTCOV A.G., SOVPEL O.V. THE EFFECTIVENESS OF MESH REINFORCEMENT DURING LAPAROSCOPIC HIATAL HERNIA REPAIR	33
LAZISHVILI G.D., EGIAZARYAN K.A., NIKISHIN D.V., VORONCOV A.A., SHPAK M.A., KLINOV D.V., SIROTIN I.V. EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF THE USE OF COLLAGEN MEMBRANES FOR THE RECONSTRUCTION OF FULL-THICKNESS DEFECTS IN HYALINE CARTILAGE	45
KAMALOV A.A., SOROKIN N.I., DYMOV A.M., KISLYAKOV D.A., KAMALOV D.M., DZITIEV V.K., PSHIHACHEV A.M., STRIGUNOV A.A., AFANASYEVSKAYA E.V., TIVTIKYAN A.S., NESTEROVA O.Y. TECHNICAL ASPECTS OF LASER EN BLOC RESECTION OF THE BLADDER TUMOR FOR NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER	53
LOVPACHE Z.N., KERIMOV M.B., NALCHIKOVA M.T., TEUVOVA A.A. DIAGNOSTIC CRITERIA FOR ALLERGIC RHINITIS IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS	59
KALASHNIK A.A., SHCHERBAKOVA L.N., ALEXEENKOVA M.V., PANINA O.B. THE FEATURES OF PRETERM PERIOD AND DELIVERY IN PPATIENTS WITH BENIGN OVARIAN NEOPLASMS	64

DOI:

УДК: 617-089

© Ищенко Р.В., Лысенко А.О., 2020

ARTERY-FIRST APPROACH ПРИ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНЫХ РЕЗЕКЦИЯХ. БЕЗОПАСНОСТЬ И ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ОБОСНОВАННОСТЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ИЩЕНКО Р.В.^{1, а}, ЛЫСЕНКО А.О.^{1, б}¹ ФГБУ Федеральный научно-клинический центр ФМБА России. Город Москва, Ореховый бульвар, д.28, 115682

Резюме: Результаты лечения пациентов со злокачественными новообразованиями билиопанкреатодуоденальной зоны остаются неудовлетворительными. При данной локализации единственным радикальным хирургическим вмешательством остается панкреатодуоденальная резекция (ПДР). При наличии артериальной инвазии в магистральные сосуды в настоящий момент целесообразней начинать с нехирургических методов лечения. Это послужило толчком для разработки доступов, позволяющих определить наличие инвазии опухоли в верхнюю брыжеечную артерию на начальном этапе операции. Хирургической целью оперативного вмешательства остается минимизация контакта с опухолью до ее мобилизации и перевязки питающих сосудов, а также увеличения отступа от края резекции вокруг верхней брыжеечной артерии. Для решения этой цели рядом исследователей были предложены различные доступы к верхней брыжеечной артерии при выполнении панкреатодуоденальной резекции, объединенные в термин «artery-first approach».

Проведен анализ существующих методик «artery-first» при панкреатодуоденальных резекциях, а также их влияние на результаты лечения пациентов со злокачественными новообразованиями периапулярной зоны. При проведении литературного поиска использовались базы данных Pubmed, Cochrane, EMBASE с применением ключевых слов MESH «Pancreaticoduodenectomy» в комбинации со словосочетанием «artery first». При данном поиске обнаружено 157 статей. После дальнейшего анализа в обзор литературы было включено 53 научных работы.

В настоящий момент современные исследования демонстрируют снижение интраоперационной кровопотери, уменьшение частоты послеоперационных панкреатических фистул и гастростаза, а также увеличение частоты R0-резекции при соблюдении данного подхода. Для однозначного вывода об эффективности доступов «artery first» при выполнении панкреатодуоденальной резекции требуются дальнейшие хорошо спланированные рандомизированные клинические исследования с большим количеством пациентов.

Ключевые слова: панкреатодуоденальная резекция, artery first approach.

ARTERY-FIRST APPROACH FOR PANCREATODUODENAL RESECTIONS. SAFETY AND ONCOLOGICAL BENEFIT (LITERATURE REVIEW)

ISCHENKO R.V.^{1, а}, LYSENKO A.O.^{1, б}¹ Federal State Budgetary Unit «Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency», Moscow

Abstract: The results of treatment of patients with malignant neoplasms of the biliopancreatoduodenal zone remain unsatisfactory. With this localization, pancreaticoduodenal resection (PDR) remains the only radical surgical intervention. It is more advisable to start with non-surgical treatment, in the presence of arterial invasion of magistral vessels. This served as an impetus for the development of approaches to determine the presence of tumor invasion in the superior mesenteric artery at the early stage of the operation. The surgical goal of PDR remains to minimize contact with the tumor prior to mobilization and ligation of the supply vessels, as well as to increase the edge of the resection around the superior mesenteric artery. To achieve this goal, a number of researchers have proposed various approaches to the superior mesenteric artery during pancreaticoduodenal resection, combined “artery-first approach”.

An analysis of the existing artery-first techniques for pancreaticoduodenal resections, as well as their effect on the treatment results of patients with periampullary malignant neoplasms, is carried out. When conducting literary searches, the databases Pubmed, Cochrane, EMBASE were used using the MESH keywords “Pancreaticoduodenectomy” in combination with the phrase “artery first”. During this search, 157 articles were found. After further analysis, 53 scientific papers were included in the literature review.

Modern studies show a decrease in intraoperative blood loss, a decrease in the frequency of postoperative pancreatic fistulas and gastrostasis, as well as an increase in the frequency of R0 resection when this approach is followed. An unambiguous conclusion about the effectiveness of the artery first accesses when performing pancreaticoduodenal resection requires further well-planned randomized clinical trials with a large number of patients.

Key words: pancreaticoduodenal resection, artery first approach.

^а E-mail: ishenkov@rambler.ru^б E-mail: Lysenko.a.surgery@gmail.com

Введение

Повышение радикализма в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной по-прежнему остается актуальной проблемой. В настоящий момент хирургическое лечение остается важным компонентом лечения данной группы пациентов. При резектабельных новообразованиях периампулярной области операцией выбора остается панкреатодуоденальная резекция (ПДР). Продолжается поиск возможных технических вариантов оперативного пособия, способствующих снижению частоты осложнений и улучшению отдаленных онкологических результатов.

Так, если ранее вовлечение верхней брыжеечной вены или воротной вены считалось нерезектабельным процессом, то в настоящий момент венозная реконструкция не считается противопоказанием к выполнению ПДР, а фокус сместился в сторону определения наличия инвазии опухоли в верхнюю брыжеечную артерию [6, 10, 35, 52]. Среди неблагоприятных прогностических факторов, которые влияют на отдаленную выживаемость многие исследователи выделяют наличие атипичных клеток в краях резекции (R1) [4, 42, 51]. При этом наиболее часто опухолевые клетки выявляются в зоне диссекции по краю верхней брыжеечной артерии [9, 11, 13, 14, 16, 19, 20, 26, 34, 36, 53, 55].

Хирургическая задача оперативного вмешательства состоит в том, чтобы минимизировать контакт с опухолью до ее мобилизации и перевязки питающих сосудов, а также достичь увеличения края резекции вокруг верхней брыжеечной артерии (ВБА). При соблюдении этих принципов следует ответить на вопрос – влияет ли это на результаты лечения пациентов со злокачественными новообразованиями билиопанкреатодуоденальной зоны в сравнении со стандартной техникой ПДР [8, 19, 21, 26, 46, 54, 59].

Еще одним из обстоятельств, повлиявшее на возникновение нового хирургического подхода – это ранее определение нерезектабельности процесса ввиду артериальной сосудистой инвазии, т.е. до прохождения так называемой «точки невозврата» [8, 15, 17, 21, 22, 25, 31-33, 38, 46, 48, 49, 54, 58]. Вышеперечисленные причины послужили появлению новых доступов, при которых выполняется ранняя мобилизация верхней брыжеечной артерии, объединенных под названием «artery-first approach» [1, 10, 40, 44, 47, 58].

В данном обзоре литературы представлены варианты доступов «artery-first approach» при ПДР, технические особенности выполнения, а также оценка влияния этого подхода на результаты лечения пациентов со злокачественными новообразованиями периампулярной зоны.

1. Варианты доступов artery-first approach

«Artery-first approach» включает в себя 6 основных вариантов доступов (Рис.1):

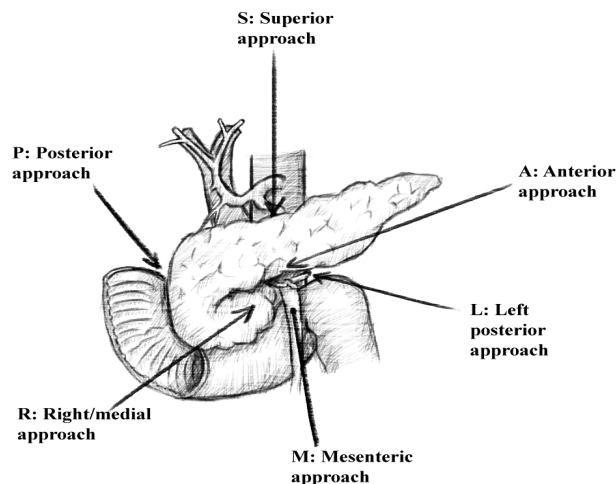


Рис.1. Основные подходы artery-first при панкреатодуоденальных резекциях

1. Задний (posterior approach)
2. Медиальный крючковидный доступ (medial uncinate approach)
3. Нижний подбодочный или брыжеечный доступ (inferior infracolic (mesenteric) approach)
4. Левый задний (left posterior approach)
5. Нижний надбодочный или передний доступ (inferior supracolic (anterior) approach)
6. Верхний (superior approach)

1.1. Posterior approach (задний доступ) (Рис.2)

Задний доступ является наиболее известным вариантом, который описал Pessaux с коллегами в 2006 году [45]. Диссекция начинается с широкой мобилизации двенадцатиперстной кишки (ДПК) по Кохеру и мягкой ретракции головки поджелудочной железы влево с целью обнажения край верхней брыжеечной артерии, проходящий впереди от левой почечной вены и аорты. Далее рассекается периваскулярная клетчатка и диссекция продолжается каудально вдоль артерии, позади головки железы, в месте пересечения с двенадцатиперстной кишкой. Соединительная ткань между верхней брыжеечной артерией и крючковидным отростком рассекается, открывая портomesентериальный конfluence. Верхние и нижние панкреатодуоденальные артерии могут быть идентифицированы и лигированы. Если во время выполнения этого доступа выявляется инвазия опухоли в артерию – то операцию на этом этапе заканчивают. Этот доступ наиболее полезен при периампулярных опухолях, расположенных в теле и головке, а также в заднемедиальных опухолях головки и перешейка поджелудочной железы, позволяя полноценно удалить ретропанкреатические лимфатические узлы [47].

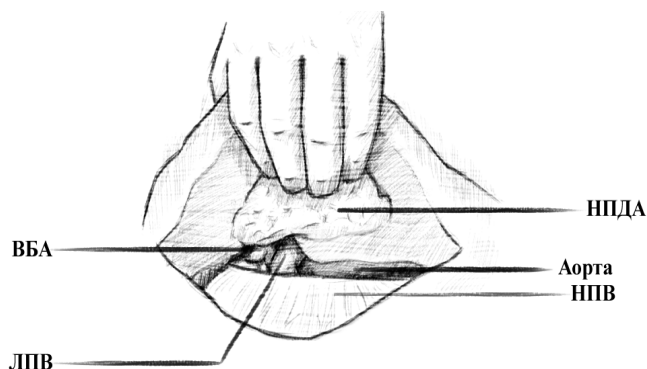


Рис.2. Задний доступ (posterior) artery-first

Сокращения: ВБА – верхняя брыжеечная артерия; НПДА – нижняя панкреатодуоденальная артерия; НПВ – нижняя полая вена; ЛПВ – левая почечная вена

Применение доступа «posterior approach» также описано и в работах отечественных авторов. Копчак В.М и соавт. (2011г) [2]. описали применение no-touch подхода (Jichi method), при котором после перевязки всех питающих сосудов мобилизация панкреатодуоденального комплекса проводится в направлении слева направо. Авторы представили результаты применения данной методики у 24 пациентов, однако с учетом короткого срока послеоперационного наблюдения не указали отдаленные результаты.

Важно понимать, что техника «artery-first» и подход «no-touch» не является одним и тем же. Подход «no-touch» подразумевает собой технику, направленную на избегание риска распространения опухолевых клеток и попадание их в порталный кровоток. Этот подход предусматривает выполнение маневра Кохера последним этапом. При описанном «posterior approach» оперативный прием начинается с кохеризации ДПК, в связи с чем этот доступ не относится к технике «no-touch». Детально отражена техника и основные принципы «no-touch» ПДР в руководстве Патютко Ю.И и Котельникова А.Г. (2007г) [6], а также в научной публикации Лядова К.В и соавт. [5] (2011 г.).

Среди работ отечественных исследователей, также стоит отметить опыт бесконтактной мобилизации при ПДР А.Г. Кригера и соавт [3]. В исследование вошло 87 пациентов, из которых 72 больным выполнено ПДР в открытом варианте и 15 – робот-ассистированным. Послеоперационные осложнения составили 25,23% (n=29), летальность – 5,7% (n=5). Частота R-0 резекций при соблюдении подхода «no-touch» составила 87% в группе робот-ассистированных и 82% в группе традиционных панкреатодуоденальных резекций соответственно.

1.2. Medial uncinate approach (медиальный крючковидный доступ) (Рис.3.)

В 2007 году вышла работа Shukla с коллегами, в которой был продемонстрирован модифицированный вариант

панкреатодуоденальной резекции. Доступ назван «medial uncinate approach». Эта модификация заключается в рассечении связки Трейтца, транспозиции проксимальной части тощей кишки без пересечения сосудов под ободочную кишку вправо. За счет этого открывается доступ к верхним брыжеечным сосудам, что позволяет выделить крючковидный отросток [50].

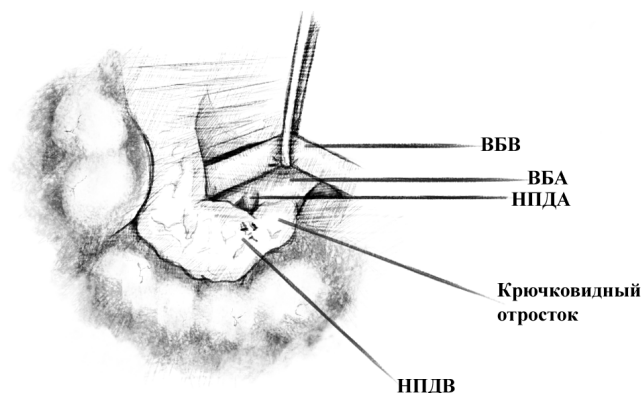


Рис.3. Медиальный крючковидный доступ (medial uncinate approach)

Сокращения: ВБВ – верхняя брыжеечная вена; ВБА – верхняя брыжеечная артерия; НПДА – нижняя панкреатодуоденальная артерия; НПДВ – нижняя панкреатодуоденальная вена

1.3. Inferior infracolic (mesenteric) approach (нижний подободочный или брыжеечный доступ) (Рис.4)

В 1993 году Nakao и Takagi первыми описали методику «изолированной резекции поджелудочной железы». Авторы использовали доступ к брыжеечным сосудам через основание брыжейки толстой кишки до начала мобилизации головки поджелудочной железы. Методика «mesenteric approach» позволяла на раннем этапе выделить нижнюю панкреатодуоденальную артерию и произвести диссекцию правого латерального края верхней брыжеечной артерии [39]. Эта методика считается первой техникой «artery-first» при ПДР. Кроме того, этот доступ также позволяет выполнить мобилизацию панкреатодуоденального комплекса по принципу «no-touch». [57]

Weitz с соавторами и в 2010 году описали схожий с вышеописанным доступ к ВБА через основание брыжейки толстой кишки. Над пальпируемой артерией вскрывается брюшина, выполняется диссекция дуоденоюанального изгиба. Таким образом достигается экспозиция ВБА, правее определяется верхняя брыжеечная вена. Идентифицируют среднюю ободочную артерию, а также нижнюю панкреатодуоденальную артерию и пересекают. Диссекцию продолжают проксимально и правее ВБА.

С помощью этого доступа возможен доступ к сосудам без выделения головки железы и опухоли, обеспечив раннюю перевязку и пересечение нижней панкреатодуоденальной артерии, сохранив принципы «no-touch» [58].

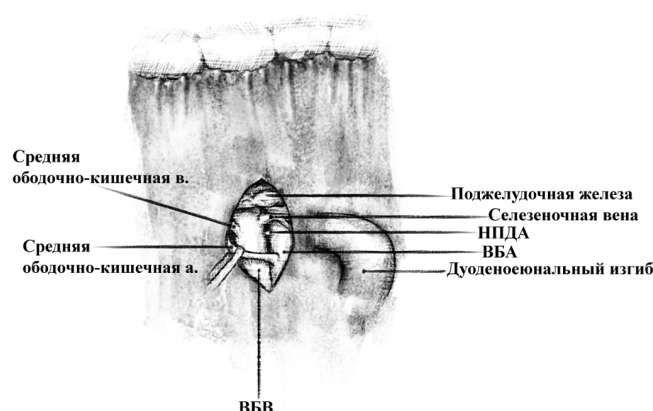


Рис.4. Нижний подободочный или брыжеечный доступ (inferior infracolic (mesenteric) approach)

Сокращения: НПДА – нижняя панкреатодуоденальная артерия; ВБА – верхняя брыжеечная артерия; ВБВ – верхняя брыжеечная вена; Средняя ободочно-кишечная -а. – артерия; -в. – вена

1.4. Left posterior approach (левый задний) (Рис.5)

В 2011 году было опубликовано исследование Kurosaki и соавторов., где впервые описан «left posterior approach» при выполнении ПДР [33]. Оперативный прием начинается с широкого рассечения ретропанкреатической клетчатки в зоне двенадцатиперстно-тощекишечного перехода. Поперечная ободочная кишка оттягивается вверх, головку поджелудочной железы и двенадцатиперстную кишку мобилизуют от переднего края нижней полой вены. Тощую кишку оттягивают влево, мобилизуют верхнюю брыжеечную артерию и вену с пересечением 1-й и 2-й тонкокишечных артерий и первой тонкокишечной вены. ВБА ротируется против часовой стрелки. Задний и правый края артерии скелетизируются. После пересечения первой еюнальной вены, верхняя брыжеечная вена может быть скелетизирована вплоть до конfluence с селезеночной веной. Благодаря этому крючковидный отросток железы может быть выделен от верхних брыжеечных сосудов. Гепатодуоденальную связку и общую печеночную артерию мобилизуют в последнюю очередь.

Данную методику также нельзя отнести к «no-touch», т.к. верхняя панкреатодуоденальная, которая является одним из основных сосудов, питающих головку ПЖ, пересекается лишь в конце мобилизации. Также среди недостатков доступа следует отметить высокую частоту диареи в послеоперационном периоде, в связи с удалением перинеуральной ткани ВБА более чем на 180°

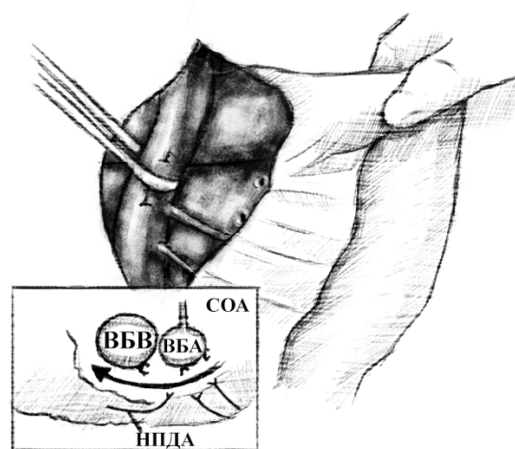


Рис.5. Левый задний (left posterior approach)

Сокращения: НПДА – нижняя панкреатодуоденальная артерия; ВБА – верхняя брыжеечная артерия; ВБВ – верхняя брыжеечная вена; СОА – средняя ободочная артерия;

1.5. Inferior supracolic (anterior) approach (нижний надободочный или передний доступ) (Рис.6)

В 2010 году Hirota с соавт. описали «inferior supracolic approach», также известный как «anterior approach». Отступая от сфинктера привратника не менее 2,5 см рассекается желудок. Затем происходит рассечение желудочно-ободочной связки и ретракция желудка вверх. После чего рассекают шейку поджелудочной железы для выделения верхней брыжеечной и портальной вен. До пересечения нижний край железы поднимается с целью определения резектабельности. В последующем авторы описывают «hanging maneuver», который предполагает диссекцию вдоль правого края аорты к основанию ВБА и чревному стволу, затем между общей печеночной артерией и верхним краем шейки железы. Данный маневр обеспечивает доступ к перипанкреатическому забрюшинному краю с прилегающими нервными сплетениями и лимфатической клетчаткой. Следующий шаг – это «обратная кохеризация» с мобилизацией en block двенадцатиперстной кишки и головки поджелудочной железы в медиально-латеральном направлении в пространстве фасции Герота кпереди от левой почечной вены и нижней полой вены [24, 26]. Данный подход позволяет оценить артериальную инвазию на раннем этапе операции, особенно при опухолях, вовлекающих нижнюю часть головки поджелудочной железы. К недостаткам относятся раннее пересечение желудка и шейки железы для адекватного доступа к верхней брыжеечной артерии [24].

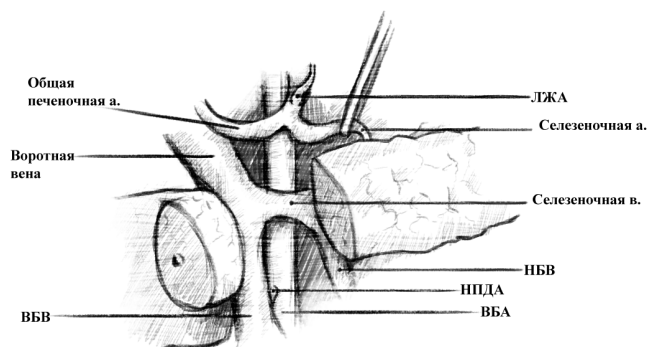


Рис.6. Нижний надободочный или передний доступ (inferior supracoeliac (anterior) approach)

Сокращения: НПДА – нижняя панкреатодуоденальная артерия; ВБА – верхняя брыжеечная артерия; ВБВ – верхняя брыжеечная вена; ЛЖА – левая желудочная артерия; селезеночная -а. – селезеночная артерия, - в. – вена; НБВ – нижняя брыжеечная вена; Общая печеночная а. – общая печеночная артерия

1.6. Superior approach (верхний доступ) (Рис.7)

При «superior approach» первоначально выполняется диссекция элементов гепатодуоденальной связки, выделяется общая печеночная и гастродуоденальная артерии, выполняется диссекция передней группы лимфоузлов. Затем диссекцию продолжают от верхнего края железы до чревного ствола, доходя до аорты и основания верхней брыжеечной артерии за счет каудальной тракции железы. После выделения ВБА перевязывают отходящую от нее нижнюю панкреатодуоденальную артерию. Далее продолжают ПДР в стандартном варианте.

Данная методика может быть затруднительна в случае низкого отхождения ВБА, однако является эффективной при подозрении вовлечения общей печеночной артерии в опухолевый процесс и при погранично резектабельных новообразованиях тела и хвоста поджелудочной железы [42]

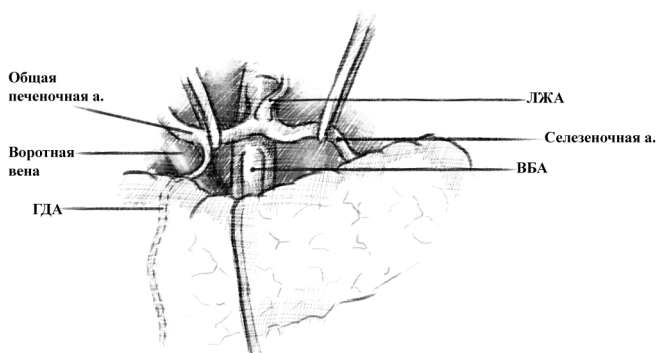


Рис.7. Верхний доступ artery-first (superior approach)

Сокращения: ВБА – верхняя брыжеечная артерия; ВБВ – верхняя брыжеечная вена; ЛЖА – левая желудочная артерия; селезеночная -а. – селезеночная артерия* Общая печеночная а. – общая печеночная артерия; ГДА – гастродуоденальная артерия

2. Влияние artery-first approach на результаты лечения больных с новообразованиями периапулярной зоны

В настоящий момент накоплено достаточно мало клинического материала, для комплексной оценки влияния каждого из доступов «artery-first» при ПДР. Большинство исследований носит ретроспективный характер [24, 33, 39, 45, 47-50, 54].

С целью оценки влияния «artery first approach» на периоперационные и отдаленные результаты при выполнении ПДР и обобщить результаты исследований было проведено 3 мета-анализа. Первый мета-анализ был проведен Ionut Negoï и соавторами в 2017 году (DOI: 10.1016/s1499-3872(16)60134-0), включающее 14 исследований [8, 15, 17, 19, 21, 25, 26, 28, 31-33, 48, 49, 59]. По уровню достоверности только 3 включенных исследования были высокого уровня доказательности [19, 21, 33]

В результате было обнаружено достоверное снижение частоты панкреатических фистул (OR 0.52, 95% CI 0.37 to 0.73, $I^2 = 0\%$, $P < 0.001$), гастропарезов (OR 0.42, 95% CI 0.29 to 0.62, $I^2 = 0\%$, $P < 0.001$), а также интраабдоминальных инфекционных осложнений (OR 0.39, 95% CI 0.20 to 0.75, $I^2 = 0\%$, $P = 0.005$) в группе «artery-first approach», в сравнении с группой контроля. Также отмечены статистически значимые различия в уменьшении интраоперационной кровопотери в группе SMA-PD в сравнении с контрольной группой (WMD -264.84, 95% CI -336.1 to -193.58, $I^2 = 89.6\%$, $P < 0.001$). Время операции значимо не отличалось между группами (WMD -15.82, 95% CI -72.49 to 40.85, $I^2 = 97\%$, $P = 0.58$)

Отмечено увеличение частоты послеоперационной диареи в исследуемой группе, различия были статистически значимы, но недостоверны (OR 1.91, 95% CI 1.08 to 3.40, $I^2 = 0\%$, $P = 0.03$).

Частота R0 резекций исследовалась в 7 исследований [19, 21, 26, 31, 43, 54, 59], в которых включены 346 пациентов. Частота R0 резекций была статистически выше в группе SMA-PD (OR 2.92, 95% CI 1.72 to 4.96, $I^2 = 14\%$, $P < 0.001$). Частота локальных рецидивов была меньше в группе SMA-PD в сравнении с контрольной группой (OR, 0.14, 95%CI 0.06 to 0.35, $I^2 = 0\%$, $P < 0.0001$). Общая выживаемость статистически выше в группе SMA-PD, 1-летняя (OR 2.31, 95% CI 1.17 to 4.55, $I^2 = 0\%$, $P = 0.015$), 2-х летняя (OR 1.87, 95% CI 1.20 to 2.92, $I^2 = 0\%$, $P = 0.005$), 3-летняя (OR 2.15, 95%CI 1.34 to 3.43, $I^2 = 0\%$, $P = 0.001$)

Второй мета-анализ был проведен Ironside N и соавт. в 2018 году, где было включено 17 исследований [27]. Всего было включено 1472 пациента, из которых 771 пациенту выполнено ПДР с «artery-first approach» и 701 – стандартный вариант операции Уиппла. Среди полученных результатов отмечено снижение объема интраоперационной кровопотери в группе «artery first approach» ($P < 0.001$). Уровень послеоперационной летальности не отличался между группами, а частота послеоперационных осложнений (35,5 % (263 из 741)

и 44,3 % (277 из 625); $P = 0,002$) была значительно ниже в исследуемой группе. Частота R0 резекций (75,8 % (269 из 355) против 67,0 % (280 из 418); $P < 0,001$) и общая выживаемость (HR 0,72, 95 % CI 0,60 - 0,87; $P < 0,001$) были значительно выше в исследуемой группе и различия статистически достоверны.

Однако в представленном мета-анализе есть достаточно много недостатков. Наиболее важным является то, что включенные исследования являлись нерандомизированными и ретроспективными. Также большинство исследований проведены в Японии, где для общей популяции характерен низкий ИМТ, что упрощает технику диссекции при «artery-first approach». Третьим недостатком является то, что лишь у 52,5% пациентов, включенных в мета-анализ, был изучен статус краев резекции, что не позволяет сделать достоверные выводы в отношении этого показателя.

В 2019 году был опубликован еще один мета-анализ, также оценивающий влияние подхода «artery-first» при выполнении ПДР на клинические результаты, включающий 18 исследований ($n=1483$). Его результаты также были представлены для клинических рекомендаций PRISMA и AMSTAR [29].

В группу «artery-first approach» вошло 805 пациентов, в группе ПДР в стандартном варианте – 678 пациентов. У пациентов исследуемой группы общая частота осложнений была ниже в сравнении с контрольной группой (OR 0.62, 95% CI 0.47 to 0.81, $I^2 = 37\%$, $P = 0.001$). Частота панкреатических фистул также была статистически значимо ниже в группе «artery-first» (OR 0.52, 95% CI 0.37 to 0.73, $I^2 = 0\%$, $P < 0.001$), как и частота послеоперационных гастропарезов (OR 0.42, 95% CI 0.29 to 0.62, $I^2 = 0\%$, $P < 0.001$), в сравнении с контрольной группой. Среди выявленных преимуществ доступа «artery-first approach» отмечено снижение интраоперационной кровопотери (WMD -264.84, 95% CI -336.1 to -193.58, $I^2 = 89.6\%$, $P < 0.001$), увеличение частоты R0-резекций (OR 2.92, 95% CI 1.72 to 4.96, $P < 0.001$), уменьшение числа местных рецидивов (OR, 0.14, 95%CI 0.06 to 0.35, $I^2 = 0\%$, $P < 0.0001$), а также увеличение общей 3-летней выживаемости (OR 2.15, 95% CI 1.34 to 3.43, $P = 0.001$). Однако, в исследуемой группе была значительно выше частота послеоперационной диареи, в сравнении с группой контроля (OR 1.91, 95% CI 1.08 to 3.40, $I^2 = 0\%$, $P = 0.03$).

Этот мета-анализ также не лишен многих ограничений. Во-первых, большинство из включенных исследований были когортными, а не качественными РКИ. Во-вторых, шесть различных подходов «artery-first» вносят клиническую неоднородность и каждый из них может по-разному влиять на клинические результаты лечения.

С целью оценить отдаленные результаты начат набор в исследование MAPLE-PD в Японии в 2018 году. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование позволит сравнить «mesenteric approach» со стандартной техни-

кой ПДР. Для достижения hazard ratio = 0,70 в исследование планируется набрать 354 пациентов. Планируется изучить длительность операции, уровень кровопотери, уровень послеоперационных осложнений и смертности, а также отдаленную выживаемость. Первые результаты будут получены в 2022 году [23].

Выводы

Термин «artery-first approach» объединяет группу хирургических доступов при выполнении панкреатодуоденальных резекций, при которых выполняется ранняя мобилизация верхней брыжеечной артерии с целью оценки резектабельности опухоли до начала деструктивного этапа операции.

Накопленный в настоящий момент клинический опыт в мире демонстрирует улучшение результатов лечения пациентов со злокачественными новообразованиями периапулярной зоны при выполнении ПДР с применением подхода «artery-first». Большинство исследователей демонстрируют снижение интраоперационной кровопотери, уменьшение частоты послеоперационных панкреатических фистул и гастростаза за счет минимизации травмы железы при мобилизации, а также увеличение частоты R0-резекции при соблюдении данного подхода. На данный момент, чтобы сделать однозначный вывод об эффективности подхода artery-first approach требуются дальнейшие хорошо спланированные рандомизированные клинические исследования с большим количеством пациентов для оценки эффективности каждого отдельного подхода.

Список литературы

1. Егиев В.Н. Бесконтактная мобилизация поджелудочной железы: как я делаю это. Часть 1. Проксимальная резекция железы // *Анналы хирургической гепатологии*. 2014. Т.19. №3. С. 92-98
2. Копчак В.М., Хомяк И.В., Копчак К.В., Дувалко А.В. и др. Новые хирургические технологии в лечении злокачественных опухолей поджелудочной железы и периапулярной зоны // *Украинский журнал хирургии*. 2011. № 5(14), С. 76-82.
3. Кригер А.Г., Горин Д.С., Калдаров А.Р., Паклина О.В., Раевская М.Б., Берелавичус С.В., Ахтанян Е.А., Смирнов А.В. Методологические аспекты и результаты панкреатодуоденальной резекции // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2016. № 5(5). С. 15-21. <https://doi.org/10.17116/onkolog20165515-21>
4. Кубышкин В.А., Вишневский В.А. Рак поджелудочной железы. М.: Медпрактика-М, 2003. 375 с.
5. Лядов К.В., Егиев В.Н., Лядов В.К., Буланова Е.А. Бесконтактная («no-touch») мобилизация опухоли при панкреатодуоденальной резекции: технические аспекты // *Анналы хирургической гепатологии*. 2011. Т. 16. № 4. С. 77-82.
6. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Абгарян М.Г. и др. Рак головки поджелудочной железы: современное лечение и дальнейшие перспективы // *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2007. № 3. С. 5-16.

7. Патютко Ю. И. Хирургия рака органов билиопанкреато-дуоденальной зоны / Ю. И. Патютко, А. Г. Котельников. М. : Медицина, 2007. 448 с.
8. Aimoto T, Mizutani S, Kawano Y et al. Left posterior approach pancreatoduodenectomy with total mesopancreas excision and circumferential lymphadenectomy around the superior mesenteric artery for pancreatic head carcinoma. *J Nippon Med Sch*. 2013, 80, pp. 438–445.
9. Büchler MW, Werner J, Weitz J. R0 in pancreatic cancer surgery: surgery, pathology, biology, or definition matters? *Ann Surg*. 2010, 251, pp. 1011–2.
10. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2009, 16, pp. 1727–33.
11. Chandrasegaram MD, Goldstein D, Simes J, et al. Meta-analysis of radical resection rates and margin assessment in pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2015, 102, pp. 1459 – 1472.
12. Christians K, Evans DB. Pancreaticoduodenectomy and vascular resection: persistent controversy and current recommendations. *Ann Surg Oncol*. 2009, 16, pp. 789–791.
13. Delpero JR, Bachellier P, Regenet N et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a French multicentre prospective evaluation of resection margins in 150 evaluable specimens. *HPB (Oxford)*. 2014, 16, pp. 20–33.
14. Demir, I. E. Jager, C. Schlitter, A. M, et al. R0 Versus R1 Resection Matters after Pancreaticoduodenectomy, and Less after Distal or Total Pancreatectomy for Pancreatic Cancer. *Ann Surg*. 2018, 268, pp. 1058–1068.
15. Dumitrascu T, David L, Popescu I. Posterior versus standard approach in pancreaticoduodenectomy: a case-match study. *Langenbecks Arch Surg*. 2010, 395, pp. 677 – 684.
16. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol*. 2008, 15, pp.1651–60.
17. Figueras J, Codina-Barreras A, Lopez-Ben S, et al. Cephalic duodenopan- createctomy in periampullarytumors. Dissection of the superior mesenteric artery as initial approach. Description of the technique and an assessment of our initial experience. *Cir Esp*. 2008, 83, pp.186–193.
18. Fortner JG. Regional pancreatectomy for cancer of the pancreas, ampulla, and other related sites. Tumor staging and results. *Ann Surg*. 1984, 199, pp. 418–425.
19. Gall TM, Jacob J, Frampton AE, et al. Reduced dissemination of circulating tumor cells with no-touch isolation surgical technique in patients with pancreatic cancer. *JAMA Surg*. 2014, 149, pp. 482–485.
20. Ghaneh P, Kleeff J, Halloran CM, et al. The impact of positive resection margins on survival and recurrence following resection and adjuvant chemotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2017, 269, pp. 520–529.
21. Gundara, J. S. Wang, F. Alvarado-Bachmann, R, et al. The clinical impact of early complete pancreatic head devascularisation during pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg*. 2013, 206, pp. 518–525.
22. Hirono S, Kawai M, Okada K, et al. Mesenteric approach during pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Gastroenterol Surg*. 2017, 1, pp. 208–218.
23. Hirono S. MAPLE-PD trial (Mesenteric Approach vs. Conventional Approach for Pancreatic Cancer during Pancreaticoduodenectomy): study protocol for a multicenter randomized controlled trial of 354 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Trials*. 2018 Nov 8, 19(1), p. 613.
24. Hirota M, Kanemitsu K, Takamori H, Chikamoto A, Tanaka H, Sugita H et al. Pancreatoduodenectomy using a no-touch isolation technique. *Am J Surg*. 2010, 199, pp. e65–e68.
25. Horiguchi A, Ishihara S, Ito M, et al. Pancreatoduodenectomy in which dissection of the efferent arteries of the head of the pancreas is performed first. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007, 14, pp. 575–578.
26. Inoue, Y. Saiura, A. Tanaka, M, et al. Technical Details of an Anterior Approach to the Superior Mesenteric Artery During Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2016, 20, pp.1769–1777.
27. Ironside N. Meta-analysis of an artery-first approach versus standard pancreaticoduodenectomy on perioperative outcomes and survival. *BJS*. 2018, 105. *Surg Endosc*. 2018 Oct;32(10):4209–4215. doi: 10.1007/s00464-018-6167-3. Epub 2018 Mar 30
28. Ishizaki Y, Sugo H, Yoshimoto J, et al. Pancreatoduodenectomy with or without early ligation of the inferior pancreaticoduodenal artery: comparison of intraoperative blood loss and short-term outcome. *World J Surg*. 2010, 34, pp. 2939 – 2944.
29. Jiang, X., Yu, Z., Ma, Z., Deng, H., Ren, W., Shi, W., & Jiao, Z. (2019). Superior mesenteric artery first approach can improve the clinical outcomes of pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis. *International Journal of Surgery*. doi:10.1016/j.ijssu.2019.11.007
30. Kawabata Y, Tanaka T, Nishi T, et al. Appraisal of a total meso-pancreato- duodenum excision with pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma. *Eur J Sur Oncol*. 2012, 38, pp. 574–579.
31. Kawabata, Y. Tanaka, T. Ishikawa, N, et al. Modified total mesopancreatoduodenum excision with pancreaticoduodenectomy as a mesopancreatic plane surgery in borderline resectable pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2016, 42, pp. 698–705.
32. Kawai, M. Tani, M. Ina, S, et al. CLIP method (preoperative CT image-assessed ligation of inferior pancreaticoduodenal artery) reduces intraoperative bleeding during pancreaticoduodenectomy. *World J Surg*. 2008, 32, pp. 82–87.
33. Kurosaki I., Minagawa M., Takano K., Takizawa K., Hatakeyama K. Left posterior approach to the superior mesenteric vascular pedicle in pancreaticoduodenectomy for cancer of the pancreatic head. *JOP*. 2011, 12 (3), pp. 220–229. PMID: 21544696
34. Markov P, Satoi S, Kon M. Redefining the R1 resection in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2016, 23, pp. 523 – 532.
35. Martin RC 2nd, Scoggins CR, Egnatashvili V. Arterial and venous resection for pancreatic adenocarcinoma; operative and long term outcomes. *Arch Surg*. 2009, 144, pp. 154–159.
36. Menon KV, Gomez D, Smith AM, et al. Impact of margin status on survival following pancreaticoduodenectomy for cancer: the Leeds Pathology Protocol (LEEPP). *HPB (Oxford)*. 2009, 11, pp. 18–24.
37. Nagakawa, Y. Hosokawa, Y. Sahara, Y, et al. A Novel “Artery First” Approach Allowing Safe Resection in Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy: The Uncinate Process First Approach. *Hepatogastroenterology*. 2015, 62, pp. 1037–1040.
38. Nakamura M, Nakashima H, Tsutsumi K, et al. First jejunal vein oriented mesenteric excision for pancreaticoduodenectomy. *J Gastroenterol*. 2013, 48, pp. 989 – 995.
39. Nakao A, Takagi H. Isolated pancreatectomy for pancreatic head carcinoma using catheter bypass of the portal vein. *Hepatogastroenterology*. 1993, 40, pp. 426–429.
40. Orci LA, Meyer J, Combescure C et al. A meta-analysis of extended versus standard lymphadenectomy in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2015, 17, pp. 565–572.

41. Pal, S. George, J. Singh, A. N, et al. Posterior Superior Mesenteric Artery (SMA) First Approach vs. Standard Pancreaticoduodenectomy in Patients with Resectable Periapillary Cancers: a Prospective Comparison Focusing on Circumferential Resection Margins. *J Gastrointest Cancer*, 2018, 49, pp. 252-259.

42. Pandanaboyana S. Artery first approach to pancreaticoduodenectomy: current status Sanjay. *ANZ J Surg*. 2016, 86, pp. 127-132.

43. Pedziwiatr, M. Pisarska, M. Malczak, P, et al. Laparoscopic uncinete process first pancreaticoduodenectomy-feasibility study of a modified 'artery first' approach to pancreatic head cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2017, 402, pp. 917-923.

44. Pessaux P, Rosso E, Panaro F, et al. Preliminary experience with the hanging maneuver for pancreaticoduodenectomy. *EJSO*. 2009, 35, pp. 1006-10.

45. Pessaux P, Varma D., Arnaud J. Pancreaticoduodenectomy: Superior Mesenteric Artery First Approach. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2006,10(4), pp. 607-611. doi:10.1016/j.gassur.2005.05.001

46. Sabater, L., Cugat, E., Serrablo, A., Suarez-Artacho, G., et al. Does the Artery-first Approach Improve the Rate of R0 Resection in Pancreaticoduodenectomy? *Annals of Surgery*. 2019, 270(5), pp. 738-746. doi:10.1097/sla.0000000000003535;

47. Sanjay P, Takaori K., Govil S., Shrinhande S.V., Windsor J.A. "Artery-first" approaches to pancreaticoduodenectomy. *Br. J. Surg*. 2012, 99 (8), pp. 1027-1035. doi: 10.1002/bjs.8763. PMID: 22569924.

48. Shah O.J., Gagloo M.A., Khan I.J., Ahmad R., Bano S. Pancreaticoduodenectomy: a comparison of superior approach with classical Whipple's technique. *Hep. Pancr. Dis. Int*. 2013, 12 (2), pp. 196-203. PMID: 23558075

49. Shrikhande SV, Barreto SG, Bodhankar YD, et al. Superior mesenteric artery first combined with uncinete process approach versus uncinete process first approach in pancreaticoduodenectomy: a comparative study evaluating perioperative outcomes. *Langenbecks Arch Surg*. 2011, 396, pp. 1205-1212.

50. Shukla P.J.,Barreto G.,Pandey D., et al. Modification in the technique of pancreaticoduodenectomy: supracolic division of jejunum to facilitate uncinete process dissection. *Hepatogastroent*. 2007, 54 (78), pp. 1728-1730. PMID: 18019705

51. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:7-30

52. Siriwardana HP, Siriwardana AK. Systematic review of outcome of synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreaticectomy for cancer. *Br J Surg*. 2006, 93, pp. 662-673.

53. Strobel O, Hank T, Hinz U, et al. Pancreatic cancer surgery: the new R-status counts. *Ann Surg*. 2017, 265, pp. 565 - 573.

54. Vallance, A. E. Young, A. L. Pandanaboyana, S, et al. Posterior Superior Mesenteric Artery First Dissection versus Classical Approach in Pancreaticoduodenectomy: Outcomes of a Case-Matched Study. *Pancreas*. 2017, 46, pp. 276-281.

55. Verbeke CS, Leitch D, Menon KV, et al. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2006, 93, pp. 1232-7.

56. Wang, M. Zhang, H. Zhu, F, et al. Pancreaticoduodenectomy for borderline resectable pancreatic head cancer with a modified artery-first approach technique. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2017, 16, pp. 215-221.

57. Weitz J, Kienle P, Schmidt J, et al. Portal vein resection for advanced pancreatic head cancer. *J Am Coll Surg*. 2007, 204, pp. 712-716.

58. Weitz J, Rahbari N, Koch M, et al. The "artery first" approach for resection of pancreatic head cancer. *J Am Coll Surg*. 2010, 210, pp. e1-e4.

59. Zhou HY, Wang Y, Zhang J, et al. Retrograde vs conventional dis-

section technique in pancreaticoduodenectomy: a pilot study. *JAMA Surg*. 2014, 149, pp. 604-607.

References

1. Egiev V.N. Non-contact mobilization of the pancreas:how I do it. Part 1. Proximal pancreatic resection. *Annals of surgery hepatology*. 2014, T.19, No. 3, pp 92-98. (in Russian)

2. Kopchak V.M, Khomyak I.V., Kopchak K.V., Duvalko A.V., et al. Modern surgical techniques in treatment of malignant tumors of the pancreas and periampullary zone. *Ukraine journal of surgery*. 2011, No 5(14), pp 76-82. (in Russian)

3. Kriger A.G., Gorin D.S., Kaldarov A.R., Paklina O.V., et al. Pancreaticoduodenectomy: Methodological aspects and results. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2016, 5(5), pp.15-21. (in Russian) <https://doi.org/10.17116/onkolog20165515-21>

4. Kubyshevskiy V.A., Vishnevskiy V.A. *Pancreatic cancer*. M. : Medpraktika, 2003. 375p. (in Russian)

5. Lyadov K.V., Egiev V.N., Lyadov V.K., Bulanova E.A. No-Touch Mobilisation of the Tumor in Pancreato-duodenectomy: Technical Aspects. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2011, T. 16, No 4. pp. 77-82. (in Russian)

6. Patutko Yu.I., Kotelnikov A.G, Abgarjan M.G. et al. Pancreatic cancer . Modern treatment and future possibility. *Vestnik hirurgicheskoy gastrojenterologii*. 2007, No. 3, pp. 5-16. (in Russian)

7. Patutko Yu.I., Kotelnikov A.G. *Surgery of biliopancreatic zone*. M. : Medicina, 2007. 448 p. (in Russian)

8. Aimoto T, Mizutani S, Kawano Y et al. Left posterior approach pancreaticoduodenectomy with total mesopancreas excision and circumferential lymphadenectomy around the superior mesenteric artery for pancreatic head carcinoma. *J Nippon Med Sch*. 2013, 80, pp. 438-445.

9. Büchler MW, Werner J, Weitz J. R0 in pancreatic cancer surgery: surgery, pathology, biology, or definition matters? *Ann Surg*. 2010, 251, pp. 1011-2.

10. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann. Surg. Oncol*. 2009, 16, pp. 1727-33.

11. Chandrasegaram MD, Goldstein D, Simes J, et al. Meta-analysis of radical resection rates and margin assessment in pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2015, 102, pp. 1459 - 1472.

12. Christians K, Evans DB. Pancreaticoduodenectomy and vascular resection: persistent controversy and current recommendations. *Ann Surg Oncol*. 2009, 16, pp. 789-791.

13. Delpero JR, Bachellier P, Regenet N et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a French multicentre prospective evaluation of resection margins in 150 evaluable specimens. *HPB (Oxford)*. 2014, 16, pp. 20-33.

14. Demir, I. E. Jager, C. Schlitter, A. M, et al. R0 Versus R1 Resection Matters after Pancreaticoduodenectomy, and Less after Distal or Total Pancreatectomy for Pancreatic Cancer. *Ann Surg*. 2018, 268, pp. 1058-1068.

15. Dumitrascu T, David L, Popescu I. Posterior versus standard approach in pancreaticoduodenectomy: a case-match study. *Langenbecks Arch Surg*. 2010, 395, pp. 677 - 684.

16. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol*. 2008, 15, pp.1651-60.

17. Figueras J, Codina-Barreras A, Lopez-Ben S, et al. Cephalic duodenopan- createctomy in periampullarytumors. Dissection of the superior mesenteric artery as initial approach. Description of the tech-

nique and an assessment of our initial experience. *Cir Esp*. 2008, 83, pp.186–193.

18. Fortner JG. Regional pancreatectomy for cancer of the pancreas, ampulla, and other related sites. Tumor staging and results. *Ann Surg*. 1984, 199, pp. 418–425.

19. Gall TM, Jacob J, Frampton AE, et al. Reduced dissemination of circulating tumor cells with no-touch isolation surgical technique in patients with pancreatic cancer. *JAMA Surg*. 2014, 149, pp. 482–485.

20. Ghaneh P, Kleeff J, Halloran CM, et al. The impact of positive resection margins on survival and recurrence following resection and adjuvant chemotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2017, 269, pp. 520–529.

21. Gundara, J. S. Wang, F. Alvarado-Bachmann, R, et al. The clinical impact of early complete pancreatic head devascularisation during pancreatoduodenectomy. *Am J Surg*. 2013, 206, pp. 518–525.

22. Hirono S, Kawai M, Okada K, et al. Mesenteric approach during pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Gastroenterol Surg*. 2017, 1, pp. 208–218.

23. Hirono S. MAPLE-PD trial (Mesenteric Approach vs. Conventional Approach for Pancreatic Cancer during Pancreatoduodenectomy): study protocol for a multicenter randomized controlled trial of 354 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Trials*. 2018 Nov 8, 19(1), p. 613.

24. Hirota M, Kanemitsu K, Takamori H, Chikamoto A, Tanaka H, Sugita H et al. Pancreatoduodenectomy using a no-touch isolation technique. *Am J Surg*. 2010, 199, pp. e65–e68.

25. Horiguchi A, Ishihara S, Ito M, et al. Pancreatoduodenectomy in which dissection of the efferent arteries of the head of the pancreas is performed first. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2007, 14, pp. 575–578.

26. Inoue, Y. Saiura, A. Tanaka, M, et al. Technical Details of an Anterior Approach to the Superior Mesenteric Artery During Pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2016, 20, pp.1769–1777.

27. Ironside N. Meta-analysis of an artery-first approach versus standard pancreatoduodenectomy on perioperative outcomes and survival. *BJJS*. 2018, 105. *Surg Endosc*. 2018 Oct;32(10):4209–4215. doi: 10.1007/s00464-018-6167-3. Epub 2018 Mar 30

28. Ishizaki Y, Sugo H, Yoshimoto J, et al. Pancreatoduodenectomy with or without early ligation of the inferior pancreaticoduodenal artery: comparison of intraoperative blood loss and short-term outcome. *World J Surg*. 2010, 34, pp. 2939 – 2944.

29. Jiang, X., Yu, Z., Ma, Z., Deng, H., Ren, W., Shi, W., & Jiao, Z. (2019). Superior mesenteric artery first approach can improve the clinical outcomes of pancreatoduodenectomy: a meta-analysis. *International Journal of Surgery*. doi:10.1016/j.ijsu.2019.11.007

30. Kawabata Y, Tanaka T, Nishi T, et al. Appraisal of a total meso-pancreato- duodenum excision with pancreatoduodenectomy for pancreatic head carcinoma. *Eur J Sur Oncol*. 2012, 38, pp. 574–579.

31. Kawabata, Y. Tanaka, T. Ishikawa, N, et al. Modified total meso-pancreatoduodenum excision with pancreatoduodenectomy as a meso-pancreatic plane surgery in borderline resectable pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2016, 42, pp. 698–705.

32. Kawai, M. Tani, M. Ina, S, et al. CLIP method (preoperative CT image-assessed ligation of inferior pancreaticoduodenal artery) reduces intraoperative bleeding during pancreatoduodenectomy. *World J Surg*. 2008, 32, pp. 82–87.

33. Kurosaki I., Minagawa M., Takano K., Takizawa K., Hatakeyama K. Left posterior approach to the superior mesenteric vascular pedicle in pancreatoduodenectomy for cancer of the pancreatic head. *JOP*. 2011, 12 (3), pp. 220–229. PMID: 21544696

34. Markov P, Sato S, Kon M. Redefining the R1 resection in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2016, 23, pp. 523 – 532.

35. Martin RC 2nd, Scoggins CR, Egnatashvili V. Arterial and venous resection for pancreatic adenocarcinoma; operative and long term outcomes. *Arch Surg*. 2009, 144, pp. 154–159.

36. Menon KV, Gomez D, Smith AM, et al. Impact of margin status on survival following pancreatoduodenectomy for cancer: the Leeds Pathology Protocol (LEEPP). *HPB (Oxford)*. 2009, 11, pp. 18–24.

37. Nagakawa, Y. Hosokawa, Y. Sahara, Y, et al. A Novel “Artery First” Approach Allowing Safe Resection in Laparoscopic Pancreatoduodenectomy: The Uncinate Process First Approach. *Hepatogastroenterology*. 2015, 62, pp. 1037–1040.

38. Nakamura M, Nakashima H, Tsutsumi K, et al. First jejunal vein oriented mesenteric excision for pancreatoduodenectomy. *J Gastroenterol*. 2013, 48, pp. 989 – 995.

39. Nakao A, Takagi H. Isolated pancreatectomy for pancreatic head carcinoma using catheter bypass of the portal vein. *Hepatogastroenterology*. 1993, 40, pp. 426–429.

40. Orci LA, Meyer J, Combescure C et al. A meta-analysis of extended versus standard lymphadenectomy in patients undergoing pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2015, 17, pp. 565–572.

41. Pal, S. George, J. Singh, A. N, et al. Posterior Superior Mesenteric Artery (SMA) First Approach vs. Standard Pancreatoduodenectomy in Patients with Resectable Periapillary Cancers: a Prospective Comparison Focusing on Circumferential Resection Margins. *J Gastrointest Cancer*, 2018, 49, pp. 252–259.

42. Pandanaboyana S. Artery first approach to pancreatoduodenectomy: current status Sanjay. *ANZ J Surg*. 2016, 86, pp. 127–132.

43. Pedziwiatr, M. Pisarska, M. Malczak, P, et al. Laparoscopic uncinat process first pancreatoduodenectomy-feasibility study of a modified ‘artery first’ approach to pancreatic head cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2017, 402, pp. 917–923.

44. Pessaux P, Rosso E, Panaro F, et al. Preliminary experience with the hanging maneuver for pancreatoduodenectomy. *EJSO*. 2009, 35, pp. 1006–10.

45. Pessaux P, Varma D., Arnaud J. Pancreatoduodenectomy: Superior Mesenteric Artery First Approach. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2006,10(4), pp. 607–611. doi:10.1016/j.gassur.2005.05.001

46. Sabater, L., Cugat, E., Serrablo, A., Suarez-Artacho, G., et al. Does the Artery-first Approach Improve the Rate of R0 Resection in Pancreatoduodenectomy? *Annals of Surgery*. 2019, 270(5), pp. 738–746. doi:10.1097/sla.0000000000003535;

47. Sanjay P., Takaori K., Govil S., Shrinhande S.V., Windsor J.A. “Artery-first” approaches to pancreatoduodenectomy. *Br. J. Surg*. 2012, 99 (8), pp. 1027–1035. doi: 10.1002/bjs.8763. PMID: 22569924.

48. Shah O.J., Gagloo M.A., Khan I.J., Ahmad R., Bano S. Pancreatoduodenectomy: a comparison of superior approach with classical Whipple’s technique. *Hep. Pancr. Dis. Int*. 2013, 12 (2), pp. 196–203. PMID: 23558075

49. Shrikhande SV, Barreto SG, Bodhankar YD, et al. Superior mesenteric artery first combined with uncinat process approach versus uncinat process first approach in pancreatoduodenectomy: a comparative study evaluating perioperative outcomes. *Langenbecks Arch Surg*. 2011, 396, pp. 1205–1212.

50. Shukla P.J.,Barreto G.,Pandey D., et al. Modification in the technique of pancreatoduodenectomy: supracolic division of jejunum to

facilitate uncinate process dissection. *Hepatogastroent.* 2007, 54 (78), pp. 1728–1730. PMID: 18019705

51. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:7–30

52. Siriwardana HP, Siriwardena AK. Systematic review of outcome of synchronous portal–superior mesenteric vein resection during pancreaticectomy for cancer. *Br J Surg.* 2006, 93, pp. 662–673.

53. Strobel O, Hank T, Hinz U, et al. Pancreatic cancer surgery: the new R-status counts. *Ann Surg.* 2017, 265, pp. 565 – 573.

54. Vallance, A. E. Young, A. L. Pandanaboyana, S, et al. Posterior Superior Mesenteric Artery First Dissection versus Classical Approach in Pancreaticoduodenectomy: Outcomes of a Case-Matched Study. *Pancreas.* 2017, 46, pp. 276–281.

55. Verbeke CS, Leitch D, Menon KV, et al. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2006, 93, pp. 1232–7.

56. Wang, M. Zhang, H. Zhu, F, et al. Pancreaticoduodenectomy for borderline resectable pancreatic head cancer with a modified artery-first approach technique. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2017, 16, pp. 215–221.

57. Weitz J, Kienle P, Schmidt J, et al. Portal vein resection for advanced pancreatic head cancer. *J Am Coll Surg.* 2007, 204, pp. 712–716.

58. Weitz J, Rahbari N, Koch M, et al. The “artery first” approach for resection of pancreatic head cancer. *J Am Coll Surg.* 2010, 210, pp. e1–e4.

59. Zhou HY, Wang Y, Zhang J, et al. Retrograde vs conventional dissection technique in pancreaticoduodenectomy: a pilot study. *JAMA Surg.* 2014, 149, pp. 604–607.

Информация об авторах

Ищенко Роман Викторович (Ischenko Roman Victorovich), доктор медицинских наук, профессор, E-mail: ishenkorv@rambler.ru
ORCID: 0000-0003-0260-6922

Лысенко Андрей Олегович (Lysenko Andrey Olegovich),
E-mail: Lysenko.a.surgery@gmail.com

город Москва, ул. Елецкая 19 к.1, кв. 6., 115583

+7 989 210 53 06

ORCID: 0000-0001-9226-8546

DOI:

УДК: 617-089.87

© Галлямов Э.А., Агапов М.А., Биктимиров Р.Г., Сергеев В.П., Санжаров А.Е., Кочкин А.Д., Володин Д.И., Малахов П.С., Гололобов Г.Ю., Какоткин В.В., 2020

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ТАЗОВЫЕ ЭВИСЦЕРАЦИИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

ГАЛЛЯМОВ Э.А.^{1, а}, АГАПОВ М.А.^{2, b}, БИКТИМИРОВ Р.Г.³, СЕРГЕЕВ В.П.⁴, САНЖАРОВ А.Е.⁵,
КОЧКИН А.Д.⁶, ВОЛОДИН Д.И.⁴, МАЛАХОВ П.С.^{2, c}, ГОЛОЛОБОВ Г.Ю.^{1, d}, КАКОТКИН В.В.^{2, e}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Большая Пироговская ул., д. 19 стр. 1, 119146, Москва, Российская Федерация

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины (МГУ имени М.В. Ломоносова), ул. Ленинские Горы, д. 1, 119991, Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Микрорайон Новогорск, Химкинский городской округ, 141435, Московская область, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, ул. Маршала Новикова, д. 23, 123098, Москва, Российская Федерация

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных методов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Ореховый бульвар, д.28, 115682, Москва, Российская Федерация

⁶ Учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Нижний Новгород открытого акционерного общества «Российские железные дороги», Пр. Ленина, 603140, Нижний Новгород, Российская Федерация

Резюме: лечение больных с первичными и рецидивными местно-распространенными опухолями малого таза представляет крайне сложную проблему современной хирургической онкологии.

Цель: оценить периоперационные и отдаленные послеоперационные результаты лапароскопической методики эвисцерации малого таза.

Материал и методы: в период с 2011 по 2018 год, было выполнено 21 эвисцераций малого таза лапароскопическим доступом, (средний возраст 59,79±8,5), распределение по полу: 17 женщин и 4 мужчины. Распределение по нозологиям: у 6 пациентов верифицирован рак шейки матки, 7 пациентов - рак мочевого пузыря, 4 пациента рак прямой кишки, 1 пациент рак влагалища, 2 пациента - рецидив рака культи влагалища после ранее перенесенной экстирпации матки и 1 пациент с новообразованием яичника.

Результаты: объем эвисцерации был следующий: 9 тотальных, 7 передних и 5 задних. Во всех случаях удалось достичь негативного края резекции (R0). Оценивались длительность операции, объем кровопотери, частота и характер периоперационных осложнений.

Заключение: использование лапароскопического доступа сопровождается меньшим объемом кровопотери, снижением частоты ранних послеоперационных осложнений, способствует более комфортному послеоперационному периоду с ранней активизацией, менее выраженным болевым синдромом, и приводит к снижению сроков стационарного лечения.

Ключевые слова: лапароскопическая эвисцерация (экзентерация) малого таза, местно-распространённый рак малого таза, рецидивирующий рак тазовых органов.

LAPAROSCOPIC PELVIC EVISCERATION IN MALE AND FEMALE PATIENTS

GALLIAMOV E.A.^{1, а}, AGAPOV M.A.^{2, b}, BIKTIMIROV R.G.³, SERGEEV V.P.⁴, SANZHAROV A.E.⁵,
KOCKIN A.D.⁶, VOLODIN D.I.⁴, MALAHOV P.S.^{2, c}, GOLOLOBOV G.YU.^{1, d}, KAKOTKIN V.V.^{2, e}

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Bolshaya Pirogovskaya St., 19/1, 119146, Moscow, Russian Federation

² Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V. Lomonosov Moscow State University (Lomonosov MSU), Leninskie Gory St., 1, 119991, Moscow, Russian Federation

^а E-mail: gal_svetlana@mail.ru

^б E-mail: getinfo911@mail.ru

^с E-mail: Pmalahov@mc.msu.ru

^д E-mail: griffan@gmail.com

^е E-mail: axtroz4894@gmail.com

³ Federal State Institution "Federal Clinical Center of High Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency", district Novogorsk, Himkinskij city district, 141435, Russian Federation

⁴ Federal State Institution «State Research Center of Russian Federation - the Federal Medical Biophysical Center named A.I. Burnazyan» FMBA of Russia, Marshala Novikova 23, 123098, Moscow, Russian Federation

⁵ Federal State Institution "Federal Research and Clinical Center of specialized health care practices and medical technology of the Federal Medical and Biological Agency", Orehovy bulvar, 28, 115682, Moscow, Russian Federation

⁶ Private Healthcare Institution "Road Clinical Hospital at the Nizhny Novgorod Station of the Open Joint Stock Company" Russian Railways", pr. Lenina 18, 603140, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

Abstract: treatment of patients with primary and recurrent locally advanced pelvic tumors represents an extremely complex problem of surgical oncology.

Aim: to evaluate perioperative and long-term postoperative results of laparoscopic pelvic exenteration technique.

Material and methods: in the period from 2011 to 2018, 21 pelvic exenteration was performed with laparoscopic access, (mean age 59.79 ± 8.5), sex distribution: 17 women and 4 men. Nosology distribution: in 6 patients cervical cancer was verified, 7 patients had bladder cancer, 4 patients had rectal cancer, 1 patient had vaginal cancer, 2 patients had recurrence of vaginal cancers after previous uterine extirpation and 1 patient with ovarian neoplasm.

Results: the volume of the exenteration was as follows: 9 total, 7 anterior and 5 posterior. In all cases, it was possible to achieve a negative margin of resection line (R0). The duration of the operation, the volume of blood loss, the frequency and nature of intra- and postoperative complications were evaluated.

Conclusion: laparoscopic access is accompanied by a smaller amount of blood loss, decrease of frequency of early postoperative complications, contributes to more comfortable postoperative period with early activation, less severe pain syndrome and leads to a reduction in the duration of inpatient treatment.

Key words: laparoscopic exenteration of the pelvis, locally advanced pelvic cancer, recurrent pelvic cancer

Введение

За последнюю декаду значительно выросла заболеваемость онкологической патологией органов малого таза. По последним данным Американского сообщества онкологов рак шейки матки составляет 7% от всех онкологических заболеваний, колоректальный рак - 9%, рак мочевого пузыря - 7%, рак простаты - 19% [1].

Несмотря на современные высокотехнологичные методы ранней диагностики и своевременного адекватного лечения онкологических заболеваний, рецидив данных заболеваний является важной клинической проблемой для современных онкологов. Риск развития местного рецидива рака прямой кишки (РПК) после тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) составляет 5-10% [2,3], риск развития рецидива рака шейки матки (РШМ) по различным данным достигает 25% [4,5,6]. На ранних этапах местный рецидив протекает бессимптомно, жалобы возникают на более поздних стадиях при вовлечении в опухолевый процесс соседних органов и тканей. Лечение больных с первичными и рецидивными местнораспространенными опухолями органов малого таза представляет крайне сложную проблему современной хирургической онкологии. Серьезным осложнением лучевой терапии при лечении РШМ является формирование комбинированных свищей, что значительно снижает качество жизни пациента и приводит к полной социальной дезадаптации [5-8].

Операция выбора для данных групп пациентов, которая приведет к повышению качества жизни, а при отсутствии отдаленных метастазов даст шанс на излечение - эвисцерация малого таза (ЭМТ). Существует разделение ЭМТ на тотальную и частичную (заднюю и переднюю) [9-13].

Традиционная лапаротомия при ЭМТ, несмотря на высокий уровень послеоперационных осложнений, является общепринятой. Однако внедрение лапароскопических методик в хирургию малого таза позволяет совсем по-другому по-

смотреть на тактику лечения данных пациентов. Лапароскопическая методика зарекомендовала себя в качестве золотого стандарта в оперативном лечении заболеваний органов малого таза (прямая кишка, матка, мочевого пузыря, простата) [2,14-17]. Первые результаты лапароскопических ЭМТ показывают значительное снижение интра- и послеоперационных осложнений, при этом онкологическая эффективность при достижении R0 краёв резекции и отсутствии отдаленных метастазов остаётся на высоком уровне [9,10,12,18-21].

Цель исследования

Оценить периоперационные и отдаленные послеоперационные результаты лапароскопической методики эвисцерации малого таза.

Материалы и методы

В период 2011 по 2018 год, было выполнено 21 эвисцерация малого таза лапароскопическим доступом, (средний возраст $59,79 \pm 8,5$), распределение по полу: 17 женщин и 4 мужчины. Распределение по нозологиям: у 6 пациентов верифицирован рак шейки матки, 7 пациентов - рак мочевого пузыря, 4 пациента - рак прямой кишки, 1 пациент - рак влагалища, 2 пациента - рецидив рака культи влагалища после ранее перенесенной экстирпации матки и 1 пациент с новообразованием яичника.

Наиболее распространенными жалобами были: кровь во время дефекации, кровянистые выделения из влагалища, запоры, боли в малом тазу, слабость, резкое снижение веса. У большинства пациентов наблюдалась анемия, агранулоцитоз, лимфоцитоз. У пациентов с вовлечением в опухолевый процесс нижних мочевыводящих путей наблюдалось повышение мочевины, креатина.

Всем пациентам проведён стандартный перечень обследований. Для более точной топической диагностики использовали данные компьютерной томография (КТ) (Рис.1-2),

магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза и брюшной полости, колоноскопии, цистоскопии, экскреторной урографии, сцинтиграфии, позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ КТ).



Рис.1. Данные мультиспиральной компьютерной томографии. Сакитальный срез.



Рис.2. Данные мультиспиральной компьютерной томографии. Аксимальный срез.

Показатель общей и безрецидивной выживаемости после указанного оперативного вмешательства оценивался по статистическому методу «Каплана-Майера»

Этапы операции

Доступ, расстановка рабочих троакаров, адгезиолизис.

Определение распространенности опухолевого процесса, резектабельности.

3) Мобилизация и удаление органокомплекса, вовлеченного в опухолевый процесс, с лимфодиссекцией.

4) Реконструктивный этап.

5) Извлечение препарата.

Первый ассистент находится с противоположной стороны от хирурга, ассистент с камерой стоит за головой пациента. Вход в брюшную полость осуществляется оптическим троакар 10 мм. на 3-4 см. выше пупка. Уровень карбокси-перитонеума на уровне 10-12 мм. рт. ст., пациент находится в умеренном положении Тренделенбурга. Классическое расположение троакаров: рабочие троакары по параректальным линиям на уровне оптического троакара - два 5 мм

порта, по левой передней аксиллярной 12 мм порт, по правой - 5 мм порт. Однако при выраженном спаечном процессе вход в брюшную полость осуществляется через «оптическое окно», которое перед операцией определяется с помощью УЗИ (Рис.3).



Рис.3. Расположение троакаров с учетом «акустического окна».

При определении резектабельности оценивается вовлеченность сосудистых структур (общие и наружные подвздошные артерии) в опухолевый процесс. Тотальная ЭМТ подразумевает удаление всех тазовых органов: у мужчин резекционный объем операции включает брюшно-промежностную экстирпацию или ТМЭ, цист-простатвезикулэктомию. У женщин - цистэктомия, экстирпацию матки с придатками и субтотальную резекцию (или экстирпацию) влагалища, брюшно-промежностную экстирпацию или ТМЭ. Частичная ЭМТ применима только в отношении пациентов женского пола. При передней ЭМТ выполняется цистэктомия, экстирпация матки с придатками и субтотальная резекция (или экстирпация) влагалища; при задней ЭМТ выполняется брюшно-промежностная экстирпация или ТМЭ, экстирпация матки с придатками и субтотальная резекция (или экстирпация) влагалища (Рис.4-6). В дальнейшем, при ЭМТ выполняется необходимый объем лимфаденэктомии (Рис.7).

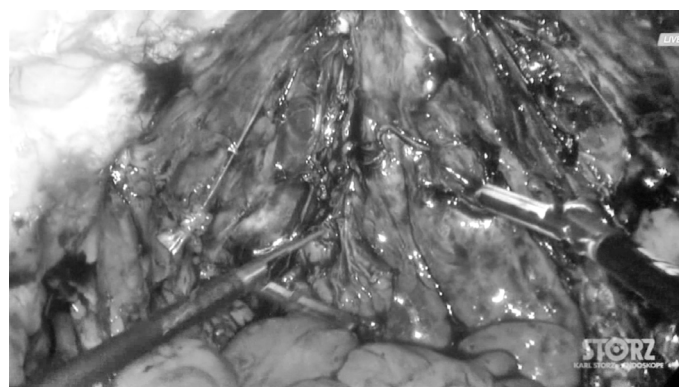


Рис.4. Общий вид малого таза после передней эквисперации.

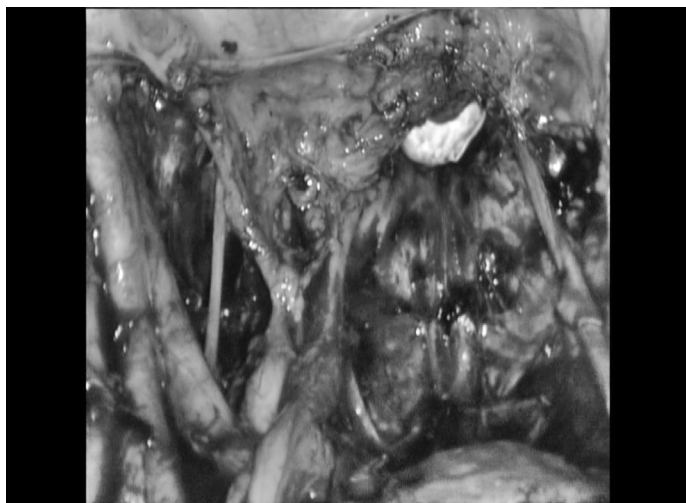


Рис.5. Общий вид малого таза после задней эквисцерации



Рис.6. Общий вид промежности после выполнения брюшно-промежностной экстирпации.

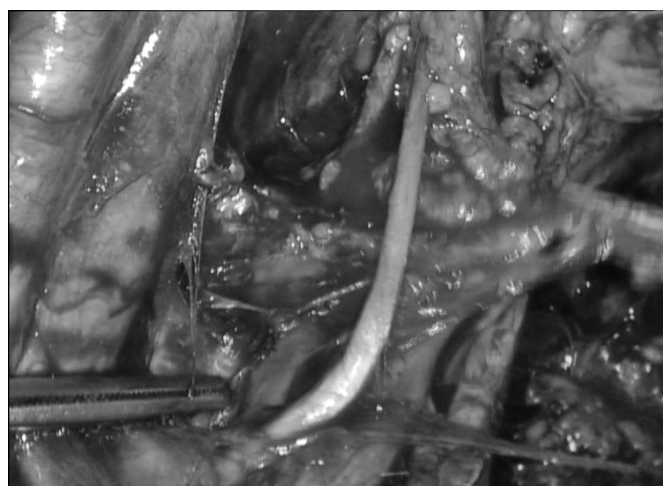


Рис.7. Этап стандартной лимфаденэктомии вдоль левой полуокружности малого таза.

После мобилизации и удаления органокомплекса, вовлечённого в опухолевый конгломерат выполняется реконструктивный этап. Для восстановления пассажа мочи выполняется операция Bricker, последняя заключается в формировании уретероилеостомы. (Рис.8). Для деривации кала выполняется колоректальный анастомоз «конец в конец» с первичным анастомозом (с или без илеостомы), при невозможности формирования анастомоза выводим концевую колостому.

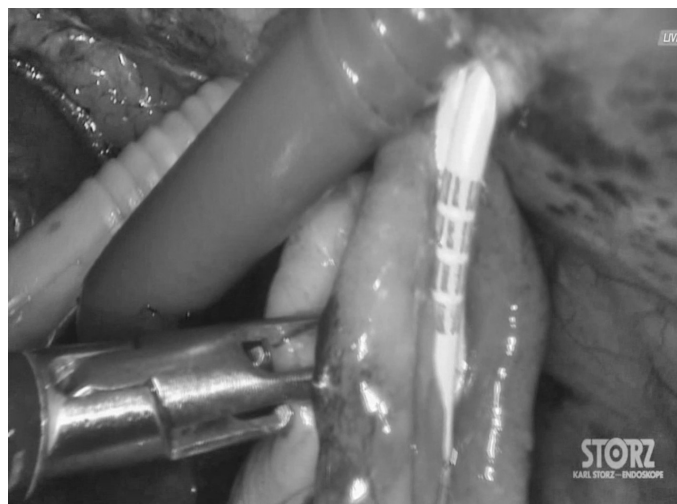


Рис.8. Формирование уретероилеостомы.

Извлечение органокомплекса осуществляется через доступ по Пфannenштилю (Рис.9).



Рис.9. Общий вид извлеченного органокомплекса в контейнере.

Результаты

У всех пациентов была проведена лапароскопическая эквисцерация органов малого таза. Количество, виды и показания к оперативному вмешательству представлены в Таблице 1.

Таблица 1

Клинические данные о пациентах, перенесших тазовую эквисцерацию

Вид эквисцерации	Кол-во пациентов	Показания к тазовой эквисцерации
9 тотальных эквисцераций:	2	Рецидив рака культы влагалища, с прорастанием в прямую кишку и мочевого пузырь, после экстирпации матки 3, 6 лет назад.
	1	Рак влагалища с прорастанием в мочевой пузырь и прямую кишку, осложнённый мочепузырно-влагалищным свищем.
	2	Рак прямой кишки с прорастанием в матку у женщин и мочевого пузыря у мужчин.
	4	Рак мочевого пузыря, с прорастанием в матку и в прямую кишку, осложнённый мочепузырно-тонкокишечным свищем.
7 передних эквисцераций	3	Рак мочевого пузыря с вовлечением влагалища и шейки матки.
	3	Рак шейки матки с прорастанием в мочевой пузырь.
	1	Состояние после лучевой терапии после рака шейки матки (блок мочеточников, микроцеле, мочепузырно-прямокишечный свищ).
5 задних эквисцераций:	2	Рак шейки матки с прорастанием в прямую кишку.
	2	Рак прямой кишки с инвазией в матку
	1	Рак яичника, с инвазией матки и прямой кишки

У всех пациентов удалось достичь патоморфологически-негативного края резекции опухоли. В целях деривации мочи у всех пациентов, которым выполнялась тотальная и передняя эквисцерация, выполнена операция Bricker. Для восстановления толстокишечного сегмента пищеварительного тракта у пациентов, перенесших тотальную и заднюю эквисцерацию, был наложен колоанальный анастомоз «конец в конец» у 4 (28,57%) пациентов, у 10 (71,43%) была сформирована концевая колостома.

Периоперационные результаты эквисцерации органов малого таза у данной группы пациентов приведены в Таблице 2.

Таблица 2

Периоперационные результаты эквисцерации органов малого таза

Показатель	Результат
Продолжительность операции, мин	227.4 [160;420]
Объём интраоперационной кровопотери, мл	363.8 [100;1200]
Послеоперационный койко-день	10 [7;15]

Одним из самых вероятных интраоперационных осложнений в данной группе пациентов является кровотечение. Чаще всего кровотечение является результатом неосторожной попытки мобилизации опухолевого конгломерата вблизи наружных или внутренних подвздошных вен. Повреждение стенки подвздошных артерий происходит гораздо реже. По нашему опыту при диссекции вблизи сосудистых структур удобнее и безопаснее использовать «холодные» ножницы, дабы исключить вероятность термического повреждения стенки сосуда. В нашем исследовании у одного пациента в результате повреждения наружной подвздошной вены развилось интраоперационное кровотечение. Кровопотеря составила 1200 мл. кровотечение удалось остановить прошиванием стенки вены.

Послеоперационные осложнения зафиксированы у 6 (28,6%) пациентов. Структура ранних и поздних послеоперационных осложнений в соответствии с классификацией Clavien–Dindo [22] представлена в Таблице 3. К ранним послеоперационным осложнениям отнесены нежелательные эффекты, возникшие в течение первых трёх месяцев после перенесённого оперативного вмешательства.

Таблица 3

Ранние и поздние послеоперационные осложнения в соответствии с классификацией Clavien-Dindo

Показатель	n	%
I степень		
Инфекция мочеполовых путей	2	9.5
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей	1	4.76
IIIb степень		
Вентральная грыжа	2	9.5
V степень		
Смерть в течение 90 дней после операции	1	4.76
Всего	6	28,6

Сроки наблюдения за пациентами составили от 1 до 84 месяца (медиана – 36 месяцев). Все пациенты (100%) в послеоперационном периоде в различные сроки получали адъювантную химиотерапию или химиолучевую терапию. Двум пациенткам через 12 месяцев после операции, по отсутствующим КТ-признакам рецидива рака, была выполнена реконструктивная операция, по закрытию колостомы, лапароскопическим доступом. Умерли 3 (14.3%) пациента: из них двое на сроке 9, 14 месяцев после операции, от прогрессирования заболевания (отдалённые метастазы в печень и лёгкие), один пациент - через 3 месяца после операции в связи с декомпенсацией соматической патологии.

Трёхлетняя общая и безрецидивная выживаемость в группе пациентов после эвисцерации тазовых органов составила 85.71% (Рис.10).

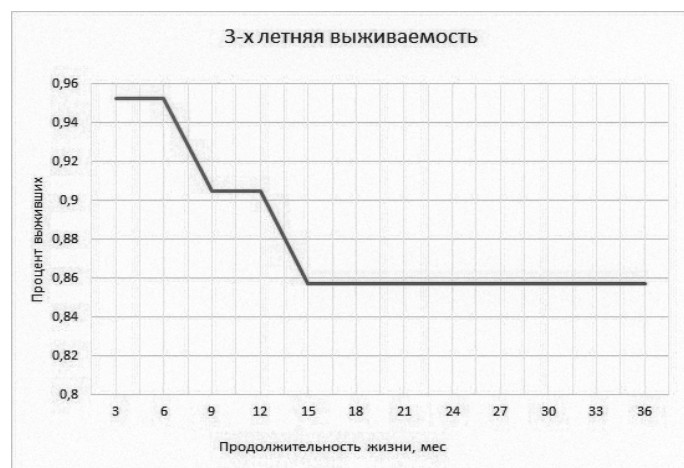


Рис.10. Показатель общей и безрецидивной выживаемости по Каплану-Майеру.

Учитывая отсутствие собственной базы пациентов после традиционной эвисцерации, мы сравнили наши результаты с работами, где эвисцерация малого таза была выполнена открытым способом [8,23,24]. При этом лапароскопический

доступ сопровождался снижением среднего времени оперативного вмешательства (227.4 vs 266, 403, 351 мин.), меньшим объемом кровопотери (363.3 vs 700, 5169, 750 мл.), снижением длительности стационарного лечения (10 vs 15, n/a, 17 дней), меньшей частотой ранних и поздних послеоперационных осложнений (28.6 vs 29.3, 42, 40 %). Кроме того, в нашей группе отсутствовали пациенты с осложнениями, требующими хирургической коррекции. Сравнения наши данные с другими работами по лапароскопическим эвисцерациям малого таза [6, 10], нужно отметить схожесть полученных результатов в величине средней кровопотери (363.3 vs 450, 250 мл.) и частоте послеоперационных осложнений (28.6 vs 23.3, 0 %).

Uehara K. и Ogura A. в своих работах по оценке безопасности лапароскопической методики в сравнении с открытой методикой эвисцерации малого таза пришли к выводу, что лапароскопический доступ приводит к снижению кровопотери, более низкой степени осложнений и более короткому послеоперационному пребыванию в стационаре [10,12].

Что касается онкологических результатов, то по данным литературы [11,23,25] открытая методика не всегда позволяет достичь R0 резекции, возможно, это объясняется менее качественной визуализацией области малого таза. Лапароскопическая методика позволяет достигнуть лучшей визуализации и обеспечить более прецизионную работу с тканями, что позволяет добиться лучшего онкологического результата [9,10,12,20,21].

Заключение

Полученные результаты лапароскопической эвисцерации малого таза, свидетельствуют о безопасности методики и позволяют рекомендовать её в специализированных стационарах, имеющих большой опыт проведения лапароскопических вмешательств.

Лапароскопический доступ сопровождается снижением объема интраоперационной кровопотери, снижением вероятности развития интра- и послеоперационных осложнений и способствует более ранней активизации пациентов.

Лапароскопическая визуализация с высокой вероятностью позволяет достигнуть негативного патоморфологического края резекции, что подтверждает онкологическую эффективность методики.

Долгосрочные онкологические результаты требуют более детальной оценки на основании большего количества клинического материала.

Список литературы

1. American Cancer Society. *Cancer Fact & Figures 2017*. Atlanta: American Cancer Society; 2017.76 p.
2. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, Quirke P, Brown JM, Guillou PJ. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASSIC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2010, 97, pp. 1638–1645. [https://doi.org/10.1002/bjs.7160]

3. PelvEx Collaborative. Factors affecting outcomes following pelvic exenteration for locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg*. 2018 May, 105(6), pp. 650-657. [https://doi.org/10.1002/bjs.10734]
4. Shindo M, Leita MM, Gardner GJ, Jewell E, Chi DC, Abu-Rustum NR et al. Local cervical recurrence after radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: Is completion hysterectomy necessary? *Gynecologic Oncology*. 2017, 145, p. 193. [https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.440]
5. Результаты тазовой экзентерации у женщин, выполненной по поводу опухолевых поражений и осложнений лучевой терапии. Диагностика и лечения опухолей мочевого пузыря / В.Р. Латыпов [и др.] // Онкоурология. 2015. 1. С. 55-63.
6. Костюк И.П., Шестаев А.Ю. Эвисцерация органов малого таза, как метод выбора в лечении рецидива рака шейки матки // Вестник российской военно-медицинской академии. 2012. 1(37). С. 280-285.
7. Костюк И.П., Васильев Л.А., Крестьянинов С.С. Классификация местно-распространенных новообразований малого таза и вторичного опухолевого поражение мочевого пузыря // Онкоурология. 2014. 1. С. 39-43.
8. Лоран О.Б., Сергеев А.В., Довлатов З.А. Поздние результаты лечения и качество жизни после экзентерации органов таза у женщин // Онкоурология. 2016. 1. С. 36-41. [https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-1-36-41]
9. Hayashi K, Kotake M, Kakiuchi D, Yamada S, Hada M, Kato Y et al. Laparoscopic total pelvic exenteration using transanal minimal invasive surgery technique with en bloc bilateral lymph node dissection for advanced rectal cancer. *Surg Case Rep*. 2016. 2(1). С. 74. [https://doi.org/10.1186/s40792-016-0198-6]
10. Ogura A, Akiyoshi T, Konishi T, Fujimoto Y, Nagayama S, Fukunaga Y et al. Safety of laparoscopic pelvic exenteration with urinary diversion for colorectal malignancies. *World J Surg*. 2016 May, 40(5), pp. 1236-43. [https://doi.org/10.1007/s00268-015-3364-2]
11. Quyn AJ, Austin KK, Young JM, Badgery-Parker T, Masya LM, Roberts R et al. Outcomes of pelvic exenteration for locally advanced primary rectal cancer: Overall survival and quality of life. *Eur J Surg Oncol*. 2016 Jun, 42(6), pp. 823-8. [https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.01.014]
12. Uehara K, Nakamura H, Yoshino Y, Arimoto A, Kato T, Yokoyama Y et al. Initial experience of laparoscopic pelvic exenteration and comparison with conventional open surgery. *Surg Endosc*. 2016, 30(1), pp. 132-8. [http://dx.doi.org/10.1007/s00464-015-4172-3]
13. Rausa E, Kelly ME, Bonavina L, O'Connell PR, Winter DC. A systematic review examining quality of life following pelvic exenteration for locally advanced and recurrent rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2017, 19(5), pp. 430-436. [https://doi.org/10.1111/codi.13647]
14. Van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, Furst A, Lacy AM, Hop WC et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013, 14, pp. 210-218. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70016-0]
15. Jeong SY, Park JW, Nam BH, Kim S, Kang SB, Lim SB et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014, 15, pp. 767-774. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70205-0]
16. Porpiglia F, Renard J, Billia M, Scoffone C, Cracco C, Terrone C et al. Open versus laparoscopy-assisted radical cystectomy: results of a prospective study. *J Endourol*. 2007, 21, pp. 325-329. [https://doi.org/10.1089/end.2006.0224]
17. Vizza E, Pellegrino A, Milani R, Fruscio R, Baiocco E, Cognetti F et al. Total laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in locally advanced stage IB2-IIB cervical cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2011, 37, pp. 364-369. [https://doi.org/10.1016/j.ejso.2010.12.001]
18. Martinez-Gomez C, Angeles MA, Martinez A, Ferron G. Laparoscopic anterior pelvic exenteration in 10 steps. *Gynecol Oncol*. 2018 Jul, 150(1), pp. 201-202. [https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.04.561]
19. Kanao H, Aoki Y, Hisa T, Takeshima N. Total laparoscopic pelvic exenteration for a laterally recurrent cervical carcinoma with a vesicovaginal fistula that developed after concurrent chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol*. 2017 Aug, 146(2), pp. 438-439. [http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.05.030]
20. Isla-Ortiz D, Montalvo-Esquivel G, Herrera-Goepfert RE, Herrera-Gomez A, Salcedo-Hernandez RA. Laparoscopic anterior pelvic exenteration in a patient with locally advanced melanoma. *Cir Cir*. 2017 Dec, 85 Suppl 1, pp. 93-98. [https://doi.org/10.1016/j.circir.2016.10.012]
21. Aiba T, Uehara K, Tsukushi S, Yoshino Y, Ebata T, Yokoyama Y et al. Perineal alveolar soft part sarcoma treated by laparoscopy-assisted total pelvic exenteration combined with pubic resection. *Asian J Endosc Surg*. 2017 May, 10(2), pp. 198-201. 10(2):198-201. [https://doi.org/10.1111/ases.12342]
22. Dindo D, Demartines N, Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004, 240(2), pp. 205-13. [https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae]
23. Сто экзентераций малого таза при местно-распространенных первичных и рецидивных опухолях прямой кишки / Д.В. Сидоров [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2017. 6(2). С. 5-11. [https://doi.org/10.17116/onkolog2017625-11]
24. Cibula D, Zikan M, Fischerova D, Kocian R, Germanova A, Burgetova A et al. Pelvic floor reconstruction by modified rectus abdominis myoperitoneal (MRAM) flap after pelvic exenterations. *Gynecol Oncol*. 2017 Mar, 144(3), pp. 558-563. DOI: [https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.01.014]
25. Dessole M, Petrillo M, Lucidi A, Naldini A, Rossi M, De Iaco P et al. Quality of life in women after pelvic exenteration for gynecological malignancies: a multicentric study. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 Feb, 28(2), pp. 267-273. [https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000612]

References

1. American Cancer Society. *Cancer Fact & Figures 2017*. Atlanta: American Cancer Society; 2017:76 p.
2. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, Quirke P, Brown JM, Guillo PJ. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASSIC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2010, 97, pp. 1638-1645. [https://doi.org/10.1002/bjs.7160]
3. PelvEx Collaborative. Factors affecting outcomes following pelvic exenteration for locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg*. 2018 May, 105(6), pp. 650-657. [https://doi.org/10.1002/bjs.10734]
4. Shindo M, Leita MM, Gardner GJ, Jewell E, Chi DC, Abu-Rustum NR et al. Local cervical recurrence after radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: Is completion hysterectomy necessary? *Gynecologic Oncology*. 2017, 145, p. 193. [https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.440]
5. Latypov V.R., Dambaev G. Ts., Popov O.S., Vusik A.N. Results of pelvic exenteration in a woman for cancers and radiotherapy complications. *Onkourologiya*. 2015, 1, pp. 55-63. [In Russ]

6. Kostjuk I.P., Shestaev A.Ju. Pelvic evisceration as the method of choice in the treatment of recurrent cervical cancer. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*. 2012, 1(37), pp. 280-285. [In Russ]
7. Kostyuk I.P., Vasilev L.A., Krestyaninov S.S. Classification of locally advanced pelvic tumors and secondary destruction of the bladder. *Onkourologija*. 2014, 1, pp. 39-43. [In Russ]
8. Loran O.B., Seregin A.V., Dovlatov Z.A. Late results of treatment and quality of life in women after pelvic exenteration. *Onkourologija*. 2016, 1, pp. 36-41. [In Russ] [https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-1-36-41]
9. Hayashi K, Kotake M, Kakiuchi D, Yamada S, Hada M, Kato Y et al. Laparoscopic total pelvic exenteration using transanal minimal invasive surgery technique with en bloc bilateral lymph node dissection for advanced rectal cancer. *Surg Case Rep*. 2016, 2(1). C. 74. [https://doi.org/10.1186/s40792-016-0198-6]
10. Ogura A, Akiyoshi T, Konishi T, Fujimoto Y, Nagayama S, Fukunaga Y et al. Safety of laparoscopic pelvic exenteration with urinary diversion for colorectal malignancies. *World J Surg*. 2016 May, 40(5), pp. 1236-43. [https://doi.org/10.1007/s00268-015-3364-2]
11. Quyn AJ, Austin KK, Young JM, Badgery-Parker T, Masya LM, Roberts R et al. Outcomes of pelvic exenteration for locally advanced primary rectal cancer: Overall survival and quality of life. *Eur J Surg Oncol*. 2016 Jun, 42(6), pp. 823-8. [https://doi.org/10.1016/j.jygyno.2017.01.014]
12. Uehara K, Nakamura H, Yoshino Y, Arimoto A, Kato T, Yokoyama Y et al. Initial experience of laparoscopic pelvic exenteration and comparison with conventional open surgery. *Surg Endosc*. 2016, 30(1), pp. 132-8. [http://dx.doi.org/10.1007/s00464-015-4172-3]
13. Rausa E, Kelly ME, Bonavina L, O'Connell PR, Winter DC. A systematic review examining quality of life following pelvic exenteration for locally advanced and recurrent rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2017, 19(5), pp. 430-436. [https://doi.org/10.1111/codi.13647]
14. Van der Pas MH, Haglund E, Cuesta MA, Furst A, Lacy AM, Hop WC et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013, 14, pp. 210-218. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70016-0]
15. Jeong SY, Park JW, Nam BH, Kim S, Kang SB, Lim SB et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014, 15, pp. 767-774. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70205-0]
16. Porpiglia F, Renard J, Billia M, Scoffone C, Cracco C, Terrone C et al. Open versus laparoscopy-assisted radical cystectomy: results of a prospective study. *J Endourol*. 2007, 21, pp. 325-329. [https://doi.org/10.1089/end.2006.0224]
17. Vizza E, Pellegrino A, Milani R, Fruscio R, Baiocco E, Cognetti F et al. Total laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in locally advanced stage IB2-IIB cervical cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2011, 37, pp. 364-369. [https://doi.org/10.1016/j.ejso.2010.12.001]
18. Martinez-Gomez C, Angeles MA, Martinez A, Ferron G. Laparoscopic anterior pelvic exenteration in 10 steps. *Gynecol Oncol*. 2018 Jul, 150(1), pp. 201-202. [https://doi.org/10.1016/j.jygyno.2018.04.561]
19. Kanao H, Aoki Y, Hisa T, Takeshima N. Total laparoscopic pelvic exenteration for a laterally recurrent cervical carcinoma with a vesicovaginal fistula that developed after concurrent chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol*. 2017 Aug, 146(2), pp. 438-439. [http://dx.doi.org/10.1016/j.jygyno.2017.05.030]

20. Isla-Ortiz D, Montalvo-Esquivel G, Herrera-Goepfert RE, Herrera-Gomez A, Salcedo-Hernandez RA. Laparoscopic anterior pelvic exenteration in a patient with locally advanced melanoma. *Cir Cir*. 2017 Dec, 85 Suppl 1, pp. 93-98. [https://doi.org/10.1016/j.circir.2016.10.012]

21. Aiba T, Uehara K, Tsukushi S, Yoshino Y, Ebata T, Yokoyama Y et al. Perineal alveolar soft part sarcoma treated by laparoscopy-assisted total pelvic exenteration combined with pubic resection. *Asian J Endosc Surg*. 2017 May, 10(2), pp. 198-201. 10(2):198-201. [https://doi.org/10.1111/ases.12342]

22. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004, 240(2), pp. 205-13. [https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae]

23. Sidorov D.V., Alekseev B.Ya., Lozhkin M.V., Vorobyev N.V., Petrov L.O., Grishin N.A. et al. 100 small pelvic exenterations in patients with locally advanced primary and recurrent rectal tumors. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2017, 6(2), pp. 5-11. [https://doi.org/10.17116/onkolog2017625-11] [In Russ]

24. Cibula D, Zikan M, Fischerova D, Kocian R, Germanova A, Burgetova A et al. Pelvic floor reconstruction by modified rectus abdominis myoperitoneal (MRAM) flap after pelvic exenterations. *Gynecol Oncol*. 2017 Mar, 144(3), pp. 558-563. DOI: [https://doi.org/10.1016/j.jygyno.2017.01.014]

25. Dessole M, Petrillo M, Lucidi A, Naldini A, Rossi M, De Iaco P et al. Quality of life in women after pelvic exenteration for gynecological malignancies: a multicentric study. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 Feb, 28(2), pp. 267-273. [https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000612]

Информация об авторах

Галлямов Эдуард Абдулхаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Большая Пироговская ул., д. 19 стр. 1, 119146, Москва, Российская Федерация. Email: gal_svetlana@mail.ru

Аганов Михаил Андреевич – д.м.н., профессор кафедры хирургии ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова. Ул. Ленинские Горы, д. 1, 119991, Москва, Российская Федерация. Email: getinfo911@mail.ru

Биктимиров Рафаэль Габбасович – к.м.н., заведующий урологическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Микрорайон Новогорск, Химкинский городской округ, 141435, Московская область, Российская Федерация. Email:

Сергеев Владимир Петрович – к.м.н., заведующий онкоурологическим отделением Федерального медицинского биофизического центра имени А.И. Бурназяна ФМБА России, ул. Маршала Новикова, д. 23, 123098, Москва, Российская Федерация. Email:

Санжаров Андрей Евгеньевич – к.м.н., заведующий урологическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных методов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Ореховый бульвар, д. 28, 115682, Москва, Российская Федерация. Email:

Кочкин Алексей Дмитриевич – к.м.н, врач-уролог Учреждения здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Нижний Новгород открытого акционерного общества «Российские железные дороги», Пр. Ленина, 603140, Нижний Новгород, Российская Федерация. Email:

Володин Денис Игоревич – врач-уролог онкоурологического отделения Федерального медицинского биофизического центра имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, ул. Маршала Новикова, д. 23, 123098, Москва, Российская Федерация. Email:

Малахов Павел Сергеевич – заведующий отделением анестезиологии и реанимации Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова. Ул. Ленинские Горы, д. 1, 119991, Москва, Российская Федерация. Email: Pmalahov@mc.msu.ru

Гололобов Григорий Юрьевич – клинический ординатор кафедры общей хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Большая Пироговская ул., д. 19 стр. 1, 119146, Москва, Российская Федерация. Email: griffan@gmail.com

Какоткин Виктор Викторович – клинический ординатор кафедры хирургии ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова. Ул. Ленинские Горы, д. 1, 119991, Москва, Российская Федерация. Email: axtroz4894@gmail.com

Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Bolshaya Pirogovskaya St., 19/1, 119146, Moscow, Russian Federation. Email: griffan@gmail.com

Kakotkin Viktor Viktorovich - Resident of the Department of Surgery of the Faculty of Medicine M.V. Lomonosov Moscow State University. Leninskie Gory St., 1, 119991, Moscow, Russian Federation. Email: axtroz4894@gmail.com

Information about the authors

Galliamov Eduard Abdulhaevich – MD, Professor, Head of the General Surgery Department. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Bolshaya Pirogovskaya St., 19/1, 119146, Moscow, Russian Federation. Email: gal_svetlana@mail.ru

Agapov Mihail Andreevich – MD, Professor of the Department of Surgery. Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V. Lomonosov Moscow State University. Leninskie Gory St., 1, 119991, Moscow, Russian Federation. Email: getinfo911@mail.ru

Biktimirov Rafael Gabbasovich – PhD, head of the Department of Urology of Federal State Institution “Federal Clinical Center of High Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency”, district Novogorsk, Himkinskij city district, 141435, Russian Federation. Email:

Sergeev Vladimir Petrovich – PhD, head of the Department of Oncourology of Federal State Institution «State Research Center of Russian Federation - the Federal Medical Biophysical Center named A.I. Burnazyan» FMBA of Russia, Marshala Novikova 23, 123098, Moscow, Russian Federation. Email:

Sanzharov Andrey Evgenevich – PhD, head of the Department of Urology of Federal State Institution “Federal Research and Clinical Center of specialized health care practices and medical technology of the Federal Medical and Biological Agency”, Orehoviy bulvar, 28, 115682, Moscow, Russian Federation. Email:

Kochkin Aleksey Dmitrievich – PhD, urologist of Private Healthcare Institution “Road Clinical Hospital at the Nizhny Novgorod Station of the Open Joint Stock Company” Russian Railways”, pr. Lenina 18, 603140, Nizhny Novgorod, Russian Federation. Email:

Volodin Denis Igorevich - urologist of the Department of Oncourology of Federal State Institution «State Research Center of Russian Federation - the Federal Medical Biophysical Center named A.I. Burnazyan» FMBA of Russia, Marshala Novikova 23, 123098, Moscow, Russian Federation. Email:

Malahov Pavel Sergeevich - head of the Department of intensive care and anesthesiology of medical research and education center Federal of State Budget Educational Institution of Higher Education M.V. Lomonosov Moscow State University. Leninskie Gory St., 1, 119991, Moscow, Russian Federation. Email: Pmalahov@mc.msu.ru

Gololobov Grigoriy Yiryeovich - resident of the General Surgery Department. Federal State Autonomous Educational Institution of

DOI:

УДК: 617-089.844

© Кубышкин В.А., Галлямов Э.А., Агапов М.А., Какоткин В.В., Давлятов М.Р., 2020

ЗНАЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ СТРУКТУРЫ И МЕТАБОЛИЗМА ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГРЫЖ БРЮШНОЙ СТЕНКИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

КУБЫШКИН В.А.^{1, a}, ГАЛЛЯМОВ Э.А.^{2, b}, АГАПОВ М.А.^{1, c}, КАКОТКИН В.В.^{1, d}, ДАВЛЯТОВ М.Р.¹

¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины (МГУ имени М.В. Ломоносова), ул. Ленинские Горы, д. 1, 119991, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Большая Пироговская ул., д. 19 стр. 1, 119146, Москва, Российская Федерация

Резюме: на сегодняшний день вентральные грыжи повсеместно сохраняют за собой позицию одной из самых частых причин плановых и экстренных оперативных вмешательств. Несмотря на широкое распространение различных методик устранения грыжевого дефекта, включая популярные в последние годы традиционные ненавязчивые и лапароскопические способы, проблема рецидивных грыж не утратила своей актуальности. Еще в конце прошлого века исследования показали, что у пациентов с паховыми грыжами по сравнению с пациентами, прооперированными по другим причинам, наблюдаются выраженные количественные и качественные изменения коллагеновых белков. Это, в свою очередь, послужило причиной повышенного интереса к обмену соединительной ткани и строению экстрацеллюлярного матрикса у пациентов с грыжевой болезнью и другими близкими по механизму развития заболеваниями, а также биологии заживления раны и формирования рубца по сей день. К настоящему времени накоплено значительное число экспериментальных и клинических исследований структуры и функции внеклеточного матрикса у пациентов с грыжевой болезнью. Обзор направлен на выявление современных представлений о взаимосвязи процессов метаболизма в экстрацеллюлярном матриксе соединительной ткани с патогенезом развития вентральных грыж с целью выявления ключевых точек, которые позволят в дальнейшем разработать персонализированный подход к лечению пациентов данной группы.

Ключевые слова: грыжа, герниопластика, коллаген, метаболизм экстрацеллюлярного матрикса, персонализированный подход

SIGNIFICANCE OF THE STRUCTURE AND METABOLISM OF THE EXTRACELLULAR MATRIX IN THE PATHOGENESIS OF ABDOMINAL HERNIAS. REVIEW.

KUBYSHKIN V.A.^{1, a}, GALLIAMOV E.A.^{2, b}, AGAPOV M.A.^{1, c}, KAKOTKIN V.V.^{1, d},
DAVLYATOV M.R.¹

¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V. Lomonosov Moscow State University (Lomonosov MSU), Leninskie Gory St., 1, 119991, Moscow, Russian Federation.

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Bolshaya Pirogovskaya St., 19/1, 119146, Moscow, Russian Federation.

Abstract: ventral hernias remain one of the most frequent reason for scheduled and emergency surgeries. Despite the widespread use of various methods and technologies of hernias repair, including traditional non-invasive and laparoscopic methods popular in recent years, the problem of recurrent hernias remains relevant to this day. At the end of the last century, studies have shown that patients with inguinal hernias, compared with patients operated on for other intraabdominal reasons, have pronounced quantitative and qualitative changes in collagen proteins. This, in turn, led to increased interest in the exchange of connective tissue and the structure of the extracellular matrix in patients with hernia disease and other similar diseases, as well as the biology of wound healing and scar formation to this day. Significant number of experimental and clinical studies of the structure and function of the extracellular matrix in patients with hernia disease have been accumulated. The review is designed to reveal current understanding of relationships of metabolism of connective tissues and structure of extracellular matrix to pathogenesis of ventral hernias in order to identify key points, which will, in the future, develop a personalized approach to treatment of patients with these disorders.

Key words: hernia, hernias repair, collagen, metabolism of extracellular matrix, personalized approach.

^a E-mail: VKubyshekin@mc.msu.ru

^b E-mail: gal_svetlana@mail.ru

^c E-mail: getinfo911@mail.ru

^d E-mail: axtroz4894@gmail.com

Введение

На сегодняшний день вентральные грыжи повсеместно сохраняют за собой позицию одной из самых частых причин плановых и экстренных оперативных вмешательств. Только в США среднегодовые затраты на лечение грыж достигают 3 миллиардов долларов [1]. Несмотря на широкое распространение различных методик устранения грыжевого дефекта, включая популярные в последние годы традиционные ненатяжные и лапароскопические способы, проблема рецидивных грыж не утратила своей актуальности. Частота ранних рецидивов в первые годы после выполнения герниопластики колеблется в пределах от 1,7% до 3,4% [2]. По данным шведского регистра грыж, содержащего данные более 150 000 пациентов, не менее 9% от ежегодно выполняемых герниопластик приходится на рецидивные грыжи [3] recurrent groin hernias where several repairs have previously been undertaken constitutes a major problem in hernia surgery. Low numbers and heterogeneity have made it difficult to perform large prospective studies on this group. METHODS The study was designed as an observational population-based register study. All repairs for recurrent hernia recorded in the Swedish Hernia Register (SHR). Если в начале 90-х годов прошлого века на долю рецидивных грыж приходилось 16,4% герниопластик ежегодно выполняемых в Швеции, то к 2008 году их доля составила 9,3% [4]. Несомненно, обращает на себя внимание и тот факт, что любое вмешательство с использованием лапаротомного доступа также несёт в себе риск развития грыжи. Так, по данным датского регистра грыж, после плановой или неотложной лапаротомии послеоперационные грыжи возникают у четверти пациентов в течение 43 месяцев, а у лиц с дополнительными факторами риска (ожирение, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, нарушения обмена соединительной ткани и др.) послеоперационные грыжи возникают почти в половине случаев. При развитии инфекционных осложнений послеоперационной раны, по данным последних обзоров литературы, риск развития послеоперационной грыжи увеличивается вдвое [5–7]. Ставшие классическими представления о ведущей роли повышенного внутрибрюшного давления (длительный кашель, тяжелые физические нагрузки, беременности, гиперплазия простаты, запоры и др.) как производящего фактора в развитии грыж не всегда находят подтверждение в истории заболевания и не до конца объясняют механизм его возникновения. Более новые представления о развитии грыж брюшной стенки предполагают многокомпонентность вовлеченных этиопатогенетических факторов. Так, по данным F. Charles Brunnicardi, косые паховые грыжи развиваются менее чем у половины лиц с незаращенным влагалищным отростком брюшины [8]. Следовательно, анатомический дефект брюшной стенки в так называемом «слабом месте» брюшной стенки не является достаточным фактором для возникновения паховой грыжи. Еще в начале 70-х годов прошлого века это

отметили Wagh и соавторы [9], которые на основании данных электронной микроскопии и комплексных исследований химического состава коллагеновых волокон из интраоперационных биоптатов переднего листка влагалища прямых мышц живота показали, что у пациентов с паховыми грыжами по сравнению с пациентами, прооперированными по другим причинам, наблюдаются выраженные количественные и качественные изменения белков семейства коллагенов. Это, в свою очередь, послужило причиной возникновения повышенного интереса к тонким молекулярным процессам метаболизма соединительной ткани и архитектонике экстрацеллюлярного матрикса у пациентов с так называемой грыжевой болезнью и другими близкими по патогенезу развития заболеваниями, а также физиологии заживления раны и механизму формирования операционного рубца.

Целью работы являлся анализ современных представлений о роли процессов метаболизма соединительной ткани и индивидуальных особенностей строения экстрацеллюлярного матрикса в патогенезе вентральных грыж в целях выявления ключевых точек, которые позволят в будущем разработать персонализированный подход к лечению пациентов данной группы.

Материалы и методы

Поиск литературы осуществлялся в информационных системах и базах данных Cochrane Library, PubMed, UpToDate, Google Scholar и eLIBRARY. Запросы в PubMed выполнялись с использованием MeSH (Medical Subject Heading) терминов: hernia, incisional hernia, recurrent hernia, etiology, connective tissue/abnormalities, connective tissue/metabolism, collagen/metabolism, collagen/structure, wound healing, abdominal wound closure techniques и др. Также были выставлены следующие фильтры: год публикации не позднее 1990 г и язык публикации (русский, английский). Поиск литературы также осуществлялся в библиографических списках отобранных публикаций.

Результаты

Первичным результатом поиска являлись 1604 публикации, применение фильтров позволило сократить количество публикаций до 978. После анализа названий и кратких сведений публикаций для дальнейшего изучения были отобраны 184 публикации. По итогам анализа абстрактов этих публикаций полнотекстовые версии 44 из них были подробно изучены. В обзор литературы были включены 36 статей.

Биологические аспекты строения и обмена соединительной ткани

Ключевым компонентом практически любого типа соединительной ткани является коллаген. Массовая доля его в фасциально-апоневротических слоях брюшной стенки достигает 80% [10,11]. По этой причине количественные и качественные изменения состава коллагена, очевидно,

играют важную роль в развитии грыжевой болезни. Коллаген по своей структуре является фибриллярным белком, пространственная конфигурация которого в соединительной ткани представлена в виде волокон, образованных путём формирования ковалентных связей между отдельными коллагеновыми белками разных типов. На сегодняшний день выделяют более 20 типов коллагеновых белков. Однако, в рамках грыжевой болезни, интерес представляют лишь коллагеновые белки I, III, IV и V типов. Фибриллы коллагеновых белков I, III и V типов образуют коллагеновые волокна соединительной ткани, представленной в фасциально-апоневротических слоях брюшной стенки. Коллаген I типа является самым механически устойчивым типом коллагена, на его долю приходится 90% объёма коллагеновых волокон фасциальных слоёв брюшной стенки. Коллаген III типа является важным компонентом ретикулярной соединительной ткани и, как правило, формирует волокна в сочетании с коллагеном I типа. Коллаген V типа, также называемый малым фибриллярным коллагеном, играет принципиальную роль на первых этапах формирования коллагеновых волокон. Коллаген же IV типа является опорным компонентом базальных мембран, кроме того, доказана важная роль коллагена IV типа в процессах формирования фиброзной ткани [7,8,12]. Гомеостаз соединительной ткани характеризуется тонким балансом процессов синтеза и деградации компонентов соединительной ткани. Относительную активность этих процессов можно оценить посредством определения в крови специфических продуктов обмена коллагена, которые называются нео-эпитопами. Нео-эпитопы представляют собой специфичные для коллагенов разных типов последовательности полипептидов, возникающие в процессе их синтеза в качестве побочных продуктов, а также при их ферментативном расщеплении матриксными металлопротеиназами (ММР) [12,13] neo-epitopes. Neo-epitopes are post-translational modifications (PTMs). Таким образом, для каждого типа коллагена существуют некоторые специфичные маркеры, позволяющие провести количественную оценку степени вовлеченности этого белка в синтетические и деструктивные процессы.

Биологические аспекты слабости соединительной ткани

Дальнейшее изучение количественного и качественного состава соединительной ткани у грыженосителей привело к открытию ряда патофизиологических и патоморфологических изменений соединительной ткани, различные сочетания которых часто встречаются у пациентов с вентральными грыжами. Наиболее изученным патоморфологическим изменением, ассоциированным с грыжевой болезнью, является уменьшение соотношения коллагенов I и III типов, которое приводит к уменьшению диаметра коллагеновых волокон и снижению ее механической резистентности, а это в свою очередь приводит к слабости фасциальных слоёв брюшной стенки [7,14–16].

В основе другого механизма структурных нарушений коллагеновых волокон лежит снижение гидроксирования остатков пролена и лизина на внутриклеточном этапе синтеза коллагена. Образующиеся в результате этих реакций гидроксипролен и гидроксизин участвуют в формировании перекрестных связей, стабилизирующих структуру коллагеновых фибрилл. Подобными последствиями сопровождаются нарушения активности фермента лизил-оксидазы на внеклеточном этапе синтеза коллагена. Следовательно, нарушение гидроксирования остатков пролена и лизина на внутриклеточном этапе синтеза коллагена, либо снижение ферментативной активности лизил-оксидазы в экстракцеллюлярной фазе синтеза коллагена приводят к формированию дефектного коллагена [14]. В одном из исследований было обнаружено значительное снижение концентрации меди (которая является коферментом лизил-оксидазы) в плазме пациентов с прямыми грыжами по сравнению с пациентами с косыми грыжами и контрольной группой не имеющей грыж [17].

Ещё одной возможной причиной слабости соединительной ткани является повышенная активность ферментов, участвующих в деградации коллагена. Деградация коллагена осуществляется матриксными металлопротеазами (ММР). Так повышенная экспрессия изофермента ММР-2 была выявлена у пациентов с прямыми грыжами, а экспрессия ММЗ-13 была повышена у пациентов с рецидивными грыжами [14,18]. Также в одном из исследований уровень ингибитора ММР-2 был значительно снижен у пациентов с прямыми грыжами по сравнению с пациентами с косыми грыжами и контрольной группой [19]. Кроме того, исследования показали что экспрессия изоферментов ММР-2 и ММР-9 повышается с возрастом [14]. Возможно именно с этим феноменом связано наблюдение Абрамсона, который ещё в 1978 году показал, что вероятность развития паховой грыжи у мужчин в значительной степени зависит от возраста. [20]. Следует отметить, что все эти исследования носили обсервационный характер и в них оценивался уровень экспрессии фермента, а не его ферментативной активности. Следует отметить, что, несмотря на возможный системный характер повышения уровня экспрессии ММР, нельзя с уверенностью утверждать, что повышенная экспрессия ММР является причиной развития грыжевой болезни, поскольку, учитывая данные о возможном влиянии механических факторов на активность фибробластов, вполне возможно, что развитие грыж приводит к вторичному повышению экспрессии ММР.

Обращает на себя внимание интересное клиническое исследование, целью которого было оценить уровень продуктов метаболизма соединительных тканей у пациентов трех групп: с односторонними паховыми грыжами, с множественными вентральными грыжами и послеоперационными вентральными грыжами (ПОВГ) [21]. На основании анализа концентрации промежуточных продуктов метабо-

лизма межклеточного матрикса у 81 пациента было выявлено, что уровень P4NP (терминальный пропептид проколлагена IV типа, маркер активности метаболизма волокнистой и костной соединительных тканей) и СЗМ (маркер ММР - зависимой деградации коллагена III типа) значительно отличался у представителей контрольной группы, что позволяет сделать предварительные выводы о возможности использования данного молекулярного маркера в качестве предиктора высокого развития у пациента не только возраст – ассоциированных грыжевых выпячиваний, но и ПОВГ. В то же время, снижение маркеров синтеза коллагена I и III типа в сыворотке больных, соответствующее подобным изменениям в соединительной ткани, выявленных при гистологическом исследовании, не было столь выражено, как увеличение синтеза IV типа коллагена. Это открытие может быть ключом к формированию нового подхода к профилактике и лечению грыж.

Изучение активности обмена коллагеновых волокон путём количественной оценки их серологических маркеров, показало значительное увеличение обмена коллагена IV типа и значительное снижение обмена коллагена V типа у грыженосителей [7]. При этом значимость снижения обмена коллагена V типа в патогенезе слабости соединительной ткани, вероятно, связана с его важной ролью в формировании зрелых коллагеновых волокон [22]. Известно, что мутации коллагенов I и V типов манифестируют классическим вариантом течения синдрома Элерса-Данлоса [23]. Значимость усиления обмена коллагена IV типа в патогенезе слабости соединительной ткани остаётся непонятной. Однако, известно, что обмен коллагена IV типа повышается при развитии фиброзных процессов, которые, в свою очередь, характерны для тканей окружающей грыжевой мешок [7]. Поэтому, вполне возможно, что повышенный уровень обмена коллагена IV типа является не причиной, а следствием развития грыж.

Биологические аспекты заживления послеоперационной раны и слабости послеоперационного рубца

Механизм заживления операционной раны представляет собой сложный процесс, в регуляции которого принимают участие множество клеточных, гуморальных и молекулярных факторов, активирующихся в момент повреждения тканей. В процессе заживления послеоперационной раны выделяют несколько фаз, характеризующихся различными надмолекулярными и биохимическими процессами: гемостаз, воспаление, пролиферация (формирование грубого рубца) и созревание (ремоделирование рубца) [8]. Отклонения в любой из фаз заживления раны способны приводить к развитию послеоперационной или рецидивной вентральной грыжи. Метаболический диссонанс в матриксе соединительной ткани при заживлении раны представлен на Рис.1.

Как видно, в процессе заживления послеоперационных ран наблюдаются характерные изменения состава коллагено-

новых волокон, которые определяют механическую устойчивость послеоперационного рубца. На ранних стадиях заживления раны для коллагеновых волокон характерно высокое содержание фибрилл коллагена III типа, на долю которого в первые дни заживления раны приходится до 80% фибрилл, составляющих коллагеновые волокна. В тоже время, устойчивость послеоперационного рубца к механическому воздействию в первую неделю после операции составляет менее 5% по сравнению с нормальными одноименными тканями. В последующем эти волокна замещаются волокнами с высоким содержанием коллагена I типа, которые характерны для зрелой рубцовой ткани. Зрелая рубцовая ткань формируется примерно к 70-м суткам после операции [8]. Однако, механическая устойчивость зрелой рубцовой ткани даже при самом благоприятном исходе не может превышать 80-90% одноименной здоровой ткани. Следует отметить, что для удовлетворительной повседневной активности достаточно 15-20% механической прочности, свойственной для здоровых тканей [6]. Таким образом, состоятельность послеоперационной раны в течение первой недели после операции находится в прямой зависимости от механических характеристик наложенных швов. Более того, наложенные швы оказывают влияние на процесс заживления раны, при этом значение имеют как техника наложения шва, так и характеристики используемого шовный материал. Это было показано сначала в экспериментальных исследованиях, а потом и в рандомизированных клинических исследованиях и метаанализах [24–29]

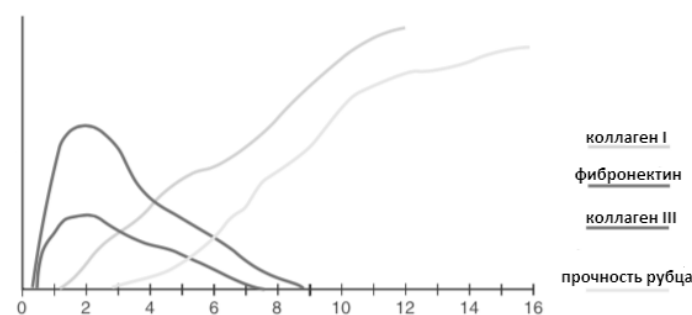


Рис.1. Изменение количественного состава внеклеточного матрикса и прочности сформированного рубца в процессе заживления раны. По оси абсцисс — время с момента нанесения раны (дни). По оси ординат — относительные концентрации компонентов межклеточного матрикса. Адаптировано из Schwartz's Principles of Surgery (11th Ed.). The McGraw Hill Companies, Inc., 2019.

Обсуждение

Большая часть авторов в своих исследованиях уделяют внимание снижению соотношения коллагенов I и III типов в волокнах фасциально-апоневротических слоёв брюшной стенки грыженосителей, объясняя это отражением системных нарушений метаболизма коллагена. Например, Peeters E, DeHertogh G и Junge K сравнили соотношение коллагенов

I/III типов у пациентов с первичными паховыми, рецидивными паховыми, послеоперационными и рецидивными послеоперационными грыжами с таковым у здоровых лиц контрольной группы. Было выявлено, что у пациентов с грыжами брюшной стенки соотношение коллагенов I и III типов было значительно ниже по сравнению с контрольной группой. Кроме того, у пациентов с рецидивными грыжами это соотношение было еще более низким в сравнении с пациентами с первичными грыжами. Также была установлена прямая и сильная корреляция между соотношением коллагенов I/III типов в подкожной жировой клетчатке и в переднем листке влагалища прямых мышц живота, что может говорить о системности патологических изменений соединительной ткани [30]. Henriksen NA и соавторы показали, что нарушения количественного и качественного состава соединительной ткани несколько отличаются у пациентов с грыжевыми дефектами разных локализаций. В частности, менее выраженные нарушения отмечаются у пациентов с косыми паховыми грыжами в сравнении с пациентами с прямыми паховыми грыжами [14]. Так в исследовании типа “случай-контроль” Antonio Britto Casanova и соавторы выявили, что у пациентов с прямыми грыжами содержание коллагена I типа в поперечной фасции было на 23.7% меньше чем у здоровых лиц контрольной группы. В то время как содержание коллагена III типа в поперечной фасции было на 6.4% меньше в здоровой контрольной группе ($p < 0.01$) [31]. В исследовании Klinge U и соавторов показано, что у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами, по сравнению с контрольной группой, также наблюдается снижение соотношения коллагенов I / III типов. В связи с этим ключевая роль в развитии послеоперационных вентральных грыж была отведена увеличению количества коллагена III типа в рубцовой ткани [32]. На формирование послеоперационного рубца, как было отмечено ранее, влияют множество факторов. Наибольшее практическое значение в хирургической практике имеют корригируемые факторы, такие как техника ушивания послеоперационной раны и выбор шовного материала [6].

Поиск эффективных методов ушивания послеоперационных ран являются предметом научных изысканий с момента зарождения полостной хирургии, однако частота развития послеоперационных грыж остаётся стабильно высокой на сегодняшний день. В связи с этим, в последние годы заметно увеличилось количество работ по изучению тонких механизмов заживления послеоперационных ран, а также влияния технических аспектов ушивания послеоперационной раны на процесс заживления и формирование послеоперационного рубца [6,8]. Установлено, что степень активности и длительность воспалительных процессов во время заживления непосредственно влияют на состав коллагеновых волокон, формирующих послеоперационный рубец. Например, увеличение длительности и степени активности воспалительной фазы заживления ассоциировано с увеличением коли-

чества коллагена III типа в послеоперационном рубце [33]. Многочисленные экспериментальные исследования показали, что ушивание послеоперационной раны отдельными узловыми швами, а также непрерывным швом с сильным натяжением ассоциированы с ишемией и некрозом краёв раны, которые значительно усиливают и удлиняют воспалительную фазу заживления, приводя к формированию рубца с высоким содержанием коллагена III типа и тем самым увеличивают риск развития послеоперационной грыжи [6,29,33]. Это было подтверждено и в клинических исследованиях [25–27]. Кроме того, при сравнении послойного ушивания (отдельно париетальную брюшину, отдельно мышечно-апоневротические структуры и подкожную клетчатку) с так называемой «mass closure», заключающейся в ушивании всех слоев брюшной стенки (за исключением кожи) единым блоком, последние были ассоциированы с меньшей частотой послеоперационных грыж [6,29]. Исходя из имеющейся доказательной базы, оптимальный способ ушивания послеоперационной раны – это ушивание едиными блоком всех слоев используя непрерывный медленно рассасывающийся шов (PDS, MonoPlus, Maxon) с умеренным натяжением нити и соотношением длины нити к длине раны более 4:1 [6]. Таким образом биологический механизм развития грыж брюшной стенки в большинстве случаев предполагает наличие первичной патологии фасциально-апоневротических слоёв брюшной стенки, либо нарушение заживления послеоперационной раны. При этом в патогенезе большинства послеоперационных грыж, вероятнее всего, в большинстве случаев, имеет место именно дефект техники ушивания послеоперационной раны, в то время как в патогенезе рецидивных грыж, вероятнее всего, имеет место комбинация этих факторов.

В повседневной практике мы практически не учитываем биологические детерминанты развития грыжи или грыжевой болезни, хотя часто наблюдаем малые признаки системной дисплазии соединительной ткани. Предпринятые в последние годы попытки выявления серологических маркеров, позволяющих предсказать развитие контралатеральных, рецидивных или послеоперационных грыж, не увенчались успехом [7,12]. На сегодняшний день прогностическая значимость описанных маркеров находится под большим вопросом и требует дальнейших исследований. Наличие подобного инструмента в арсенале хирурга привело бы к значительным изменениям тактики ведения и лечения не только установленных грыженосителей, но и пациентов с другими заболеваниями, имеющими высокий риск развития послеоперационных грыж. Так значительный интерес представляет профилактическое укрепление послеоперационной раны сетчатым аллотрансплантатом при открытых плановых оперативных вмешательствах у пациентов с высоким риском развития послеоперационных вентральных грыж (пациенты с ожирением, диастазом прямых мышц живота и аксиальны-

ми грыжами, пациенты с аневризмой брюшного отдела аорты и др.) [34,35]. Однако в связи с отсутствием убедительных данных о возможности и частоте развития потенциальных осложнениях, ассоциированных как с сетчатым имплантом, так и с самой профилактической аллопластикой в раннем и позднем послеоперационном периоде, выполнение профилактической аллопластики у этих пациентов на сегодняшний день не может быть рекомендовано [5,6].

Выводы

На сегодняшний день проведено и проанализировано значительное число экспериментальных и клинических исследований, направленных на изучение тонкой архитектуры и состава экстрацеллюлярного матрикса у пациентов с грыжами брюшной стенки. Однако в ряде случаев эти работы имеют в достаточной степени противоречивые результаты. Так, при анализе различных предложенных молекулярных маркеров метаболизма соединительной ткани, наблюдаемые у грыженосителей протеомические паттерны не нашли отражения в виде значительных количественных и качественных изменений обмена коллагенов соответствующих типов. Более того, индивидуальные морфологические особенности, характерные для грыж разных локализаций, также не нашли отражения в изменениях уровня серологических маркеров [7,12]. Большая часть научных работ по изучению индивидуальных особенностей коллагенового обмена у пациентов с грыжами передней брюшной стенки имеют ряд недостатков. Так контрольные группы в большинстве работ не репрезентативны (поскольку, в теории, пациенты контрольной группы, не имеющие на момент исследования грыжевых дефектов, в будущем могут стать грыженосителями). Обращает на себя внимание тот факт, что в ряде исследований количественный и качественный анализ компонентов соединительной ткани в основной и контрольной группах проводился на образцах из неоднородных видов тканей, что ставит под сомнение результаты этих исследований, поскольку неизвестно, какой вид соединительной ткани наиболее репрезентативен при изучении структурных нарушений коллагеновых волокон.

Несмотря на вполне успешные исследования, направленные на количественный и качественный анализ структуры соединительной ткани пораженных тканей у больных, до сих пор нет каких-либо убедительных данных, подтверждающих или опровергающих наличие корреляции между индивидуальными особенностями структуры соединительной ткани, концентрацией продуктов деградации экстрацеллюлярного матрикса и клиническими характеристиками течения того или иного заболевания у разных групп пациентов.

Мультифакторность развития грыж брюшной стенки и отсутствие возможности в подавляющем большинстве случаев выделить ключевое звено патогенеза, которое могло бы быть точкой приложения направленных средств первичной и вторичной профилактики формирования грыже-

вых дефектов брюшной стенки делает актуальным развитие и широкое внедрение единых техник ушивания брюшной стенки, а также лапароскопических вмешательств при грыжах брюшной стенки, поскольку последние имеют некоторые теоретические преимущества у пациентов с предполагаемой «слабостью соединительной ткани» [3,4,36].

Список литературы

1. Rutkow I.M. Demographic and socioeconomic aspects of hernia repair in the United States in 2003. *Surg Clin North Am.* 2003 Oct;68(5):1045-51, v-vi. [https://doi.org/10.1016/S0039-6109(03)00132-4]
2. Yang B, Zhou S, Li Y, Tan J, Chen S, Han F. A comparison of outcomes between lichtenstein and laparoscopic transabdominal preperitoneal hernioplasty for recurrent inguinal hernia. *Am Surg.* 2018 Nov 1, 84(11), pp. 1774-1780.
3. Sevonius D, Gunnarsson U, Nordin P, Nilsson E, Sandblom G. Repeated Groin Hernia Recurrences. *Ann Surg.* 2009 Mar, 249(3), pp. 516-8. [https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318199f21c]
4. Sevonius D, Gunnarsson U, Nordin P, Nilsson E, Sandblom G. Recurrent groin hernia surgery. *Br J Surg.* 2011 Oct, 98(10), pp. 1489-94. [https://doi.org/10.1002/bjs.7559]
5. David C Brooks, Michael Rosen W.C. Clinical features, diagnosis, and prevention of incisional hernias. *UpToDate.* 2019, pp. 1-12.
6. Jason S Mizell, Wenliang Chen, Michael Rosen. Principles of abdominal wall closure. *UpToDate.* 2019, pp. 1-12.
7. Henriksen NA, Mortensen JH, Lorentzen L, Agren MS, Bay-Jensen AC, Jorgensen LN et al. Abdominal wall hernias—A local manifestation of systemically impaired quality of the extracellular matrix. *Surgery.* 2016 Jul, 160(1), pp. 220-227. DOI: 10.1016/j.surg.2016.02.011.
8. Munier Nazzari, Mohamed F. Osman, Heitham Albeshri, Darren B. Abbas and C.A.A. *Schwartz's Principles of Surgery. Chapter 9: Wound healing.* 11th edition. Und. red. F. Charles Brunicaudi. McGraw-Hill Education, 2019. 271–299 p.
9. Wagh PV, Leverich AP, Sun CN, White HJ, Read RC. Direct inguinal herniation in men: A disease of collagen. *J Surg Res.* 1974 Dec, 17(6), pp. 425-33.
10. Franz M.G. The Biology of Hernia Formation. *Surg Clin North Am.* 2008 Feb, 88(1), pp. 1-15, vii. [https://doi.org/10.1016/j.suc.2007.10.007]
11. Franz M.G. The biology of hernias and the abdominal wall. *Hernia.* 2006 Dec, 10(6), pp. 462-71. [https://doi.org/10.1007/s10029-006-0144-9]
12. Henriksen NA, Mortensen JH, Sorensen LT, Bay-Jensen AC, Agren MS, Jorgensen LN et al. The collagen turnover profile is altered in patients with inguinal and incisional hernia. *Surgery.* 2015 Feb, 157(2), pp. 312-21. [https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.09.006]
13. Karsdal MA, Henriksen K, Leeming DJ, Woodworth T, Vassiliadis E, Bay-Jensen AC. Novel combinations of Post-Translational Modification (PTM) neo-epitopes provide tissue-specific biochemical markers—are they the cause or the consequence of the disease? *Clin Biochem.* 2010 Jul, 43(10-11), pp. 793-804. [https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2010.03.015]
14. Henriksen NA, Yadete DH, Sorensen LT, Agren MS, Jorgensen LN. Connective tissue alteration in abdominal wall hernia. *Br J Surg.* 2011 Feb, 98(2), pp. 210-9. [https://doi.org/10.1002/bjs.7339]
15. Rosch R, Klinge U, Si Z, Junge K, Klosterhalfen B, Schumpelick V. A role for the collagen I/III and MMP-1/-13 genes in primary inguinal hernia? *BMC Med Genet.* 2002, 3, p. 2.

16. Критерии прогнозирования грыжевой болезни / Иванов С.В., Иванов В.П., Иванов И.С., Барт И.И. // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2013. Т. 8. № 1. С. 77–81.
17. Kayaoglu H.A., Hazinedaroglu SM, Bulent Erkek A, Kocaturk PA, Kavas GO, Aribal D. Comparison of the Plasma and Hernia Sac Tissue Copper Levels in Direct and Indirect Inguinal Hernia Patients. *Biol Trace Elem Res*. 2005 Winter, 108(1-3), pp. 53-9.
18. Aren A, Gokce AH, Gokce FS, Dursun N. Roles of matrix metalloproteinases in the etiology of inguinal hernia. *Hernia*. 2011 Dec, 15(6), pp. 667-71. DOI: 10.1007/s10029-011-0846-5.
19. Abci I., Bilgi S., Altan A. Role of TIMP-2 in fascia transversalis on development of inguinal hernias. *J Invest Surg*. 2005 May-Jun, 18(3), pp. 123-8. [https://doi.org/10.1080/08941930590956147]
20. Abramson J.H., Hopp C, Epstein LM. The epidemiology of inguinal hernia. A survey in western Jerusalem. *J Epidemiol Community Health*. 1981 Sep, 35(3), pp. 213-7. [https://doi.org/10.1136/jech.35.3.213]
21. Taniguchi S, Ueda K, Inoue T, Li TS, Kuga T, Hamano K. Impact of collagen subtype proportions in peritoneal tissues on inguinal hernia formation in adults and infants. *Pediatr Surg Int*. 2006 Jul, 22(7), pp. 600-4. [https://doi.org/10.1007/s00383-006-1701-0]
22. Wenstrup R.J., Florer JB, Brunskill EW, Bell SM, Chervoneva I, Birk DE. Type V collagen controls the initiation of collagen fibril assembly. *J Biol Chem*. 2004 Dec 17, 279(51), pp. 53331-7. [https://doi.org/10.1074/jbc.M40962200]
23. Byers P.H., Murray M.L. Heritable Collagen Disorders: The Paradigm of the Ehlers—Danlos Syndrome. *J Invest Dermatol*. 2012 Nov 15, 132(E1), pp. E6-11. [https://doi.org/10.1038/skinbio.2012.3]
24. Muysoms F.E., Antoniou SA, Bury K, Campanelli G, Conze J, Cucurullo D et al. European Hernia Society. European Hernia Society guidelines on the closure of abdominal wall incisions. *Hernia*. 2015 Feb, 19(1), pp. 1-24. [https://doi.org/10.1007/s10029-014-1342-5]
25. Millbourn D., Cengiz Y., Israelsson L.A. Effect of stitch length on wound complications after closure of midline incisions: a randomized controlled trial. *Arch Surg*. 2009 Nov, 144(11), pp. 1056-9. [https://doi.org/10.1001/archsurg.2009.189]
26. O'Dwyer P.J., Courtney C.A. Factors involved in abdominal wall closure and subsequent incisional hernia. *Surgeon*. 2003 Feb, 1(1), pp. 17-22.
27. Patel SV, Paskar DD, Nelson RL, Vedula SS, Steele SR. Closure methods for laparotomy incisions for preventing incisional hernias and other wound complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 3, 11, CD005661. [https://doi.org/10.1002/14651858.CD005661.pub2]
28. Henriksen N.A., Deerenberg EB, Venclauskas L, Fortelny RH, Miserez M, Muysoms FE. Meta-analysis on Materials and Techniques for Laparotomy Closure: The MATCH Review. *World J Surg*. 2018 Jun, 42(6), pp. 1666-1678. [https://doi.org/10.1007/s00268-017-4393-9]
29. Cengiz Y., Gislason H, Svanes K, Israelsson LA. Mass closure technique: an experimental study on separation of wound edge. *Eur J Surg*. 2001 Jan, 167(1), pp. 60-3. [https://doi.org/10.1080/110241501750069846]
30. Peeters E., De Hertogh G, Junge K, Klinge U, Miserez M. Skin as marker for collagen type I/III ratio in abdominal wall fascia. *Hernia*. 2014 Aug, 18(4), pp. 519-25. [https://doi.org/10.1007/s10029-013-1128-1]
31. Casanova A.B., Trindade E.N., Trindade M.R. Collagen in the transversalis fascia of patients with indirect inguinal hernia: a case-control study. *Am J Surg*. 2009 Jul, 198(1), pp. 1-5. [https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2008.07.021]
32. Klinge U., Binnebosel M., Mertens P.R. Are collagens the culprits in the development of incisional and inguinal hernia disease? *Hernia*. 2006 Dec, 10(6), pp. 472-7. [https://doi.org/10.1007/s10029-006-0145-8]
33. Hoer J.J., Junge K, Schachtrupp A, Klinge U, Schumpelick V. Influence of laparotomy closure technique on collagen synthesis in the incisional region. *Hernia*. 2002 Sep, 6(3), pp. 93-8. [https://doi.org/10.1007/s10029-002-0070-4]
34. Borab Z.M., Shakir S, Lanni MA, Tecce MG, MacDonald J, Hope WW et al. Does prophylactic mesh placement in elective, midline laparotomy reduce the incidence of incisional hernia? A systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2017 Apr, 161(4), pp. 1149-1163. [https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.09.036]
35. Bhangu A, Fitzgerald JE, Singh P, Battersby N, Marriott P, Pinkney T. Systematic review and meta-analysis of prophylactic mesh placement for prevention of incisional hernia following midline laparotomy. *Hernia*. 2013 Aug, 17(4), pp. 445-55. [https://doi.org/10.1007/s10029-013-1119-2]
36. Bisgaard T., Bay-Nielsen M., Kehlet H. Re-recurrence After Operation for Recurrent Inguinal Hernia. A Nationwide 8-Year Follow-up Study on the Role of Type of Repair. *Ann Surg*. 2008 Apr, 247(4), pp. 707-11. [https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31816b18e3]

References

1. Rutkow I.M. Demographic and socioeconomic aspects of hernia repair in the United States in 2003. *Surg Clin North Am*. 2003 Oct 6 83(5)6 pp. 1045-51, v-vi. [https://doi.org/10.1016/S0039-6109(03)00132-4]
2. Yang B, Zhou S, Li Y, Tan J, Chen S, Han F. A comparison of outcomes between lichtenstein and laparoscopic transabdominal preperitoneal hernioplasty for recurrent inguinal hernia. *Am Surg*. 2018 Nov 1, 84(11), pp. 1774-1780.
3. Sevonius D, Gunnarsson U, Nordin P, Nilsson E, Sandblom G. Repeated Groin Hernia Recurrences. *Ann Surg*. 2009 Mar, 249(3), pp. 516-8. [https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318199f21c]
4. Sevonius D, Gunnarsson U, Nordin P, Nilsson E, Sandblom G. Recurrent groin hernia surgery. *Br J Surg*. 2011 Oct, 98(10), pp. 1489-94. [https://doi.org/10.1002/bjs.7559]
5. David C Brooks, Michael Rosen W.C. Clinical features, diagnosis, and prevention of incisional hernias. *UpToDate*. 2019, pp. 1–16.
6. Jason S Mizell, Wenliang Chen, Michael Rosen. Principles of abdominal wall closure. *UpToDate*. 2019, pp. 1-12.
7. Henriksen NA, Mortensen JH, Lorentzen L, Agren MS, Bay-Jensen AC, Jorgensen LN et al. Abdominal wall hernias—A local manifestation of systemically impaired quality of the extracellular matrix. *Surgery*. 2016 Jul, 160(1), pp. 220-227. DOI: 10.1016/j.surg.2016.02.011.
8. Munier Nazzal, Mohamed F. Osman, Heitham Albeshri, Darren B. Abbas and C.A.A. *Schwartz's Principles of Surgery. Chapter 9: Wound healing*. 11th edition. Und. red. F. Charles Brunicaudi. McGraw-Hill Education, 2019. 271–299 p.
9. Wagh PV, Leverich AP, Sun CN, White HJ, Read RC. Direct inguinal herniation in men: A disease of collagen. *J Surg Res*. 1974 Dec, 17(6), pp. 425-33.
10. Franz M.G. The Biology of Hernia Formation. *Surg Clin North Am*. 2008 Feb, 88(1), pp. 1-15, vii. [https://doi.org/10.1016/j.suc.2007.10.007]
11. Franz M.G. The biology of hernias and the abdominal wall. *Hernia*. 2006 Dec, 10(6), pp. 462-71. [https://doi.org/10.1007/s10029-006-0144-9]
12. Henriksen NA, Mortensen JH, Sorensen LT, Bay-Jensen AC, Agren MS, Jorgensen LN et al. The collagen turnover profile is altered in patients

with inguinal and incisional hernia. *Surgery*. 2015 Feb, 157(2), pp. 312-21. [https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.09.006]

13. Karsdal MA, Henriksen K, Leeming DJ, Woodworth T, Vassiliadis E, Bay-Jensen AC. Novel combinations of Post-Translational Modification (PTM) neo-epitopes provide tissue-specific biochemical markers--are they the cause or the consequence of the disease? *Clin Biochem*. 2010 Jul, 43(10-11), pp. 793-804. [https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2010.03.015]

14. Henriksen NA, Yadete DH, Sorensen LT, Agren MS, Jorgensen LN. Connective tissue alteration in abdominal wall hernia. *Br J Surg*. 2011 Feb, 98(2), pp. 210-9. [https://doi.org/10.1002/bjs.7339]

15. Rosch R, Klinge U, Si Z, Junge K, Klosterhalfen B, Schumpelick V. A role for the collagen I/III and MMP-1/-13 genes in primary inguinal hernia? *BMC Med Genet*. 2002, 3, p. 2.

16. Ivanov S.V., Ivanov V.P., Ivanov I.S., Bart I.I. Criteria for disease prediction hernia. *Gazette of National Medical Surgical Center named by Pirogov N.I.* 2003, V. 8, No 1. p. 77-81. [In Russian]

17. Kayaoglu H.A., Hazinedaroglu SM, Bulent Erkek A, Kocaturk PA, Kavas GO, Aribal D. Comparison of the Plasma and Hernia Sac Tissue Copper Levels in Direct and Indirect Inguinal Hernia Patients. *Biol Trace Elem Res*. 2005 Winter, 108(1-3), pp. 53-9.

18. Aren A, Gokce AH, Gokce FS, Dursun N. Roles of matrix metalloproteinases in the etiology of inguinal hernia. *Hernia*. 2011 Dec, 15(6), pp. 667-71. DOI: 10.1007/s10029-011-0846-5.

19. Abci I., Bilgi S., Altan A. Role of TIMP-2 in fascia transversalis on development of inguinal hernias. *J Invest Surg*. 2005 May-Jun, 18(3), pp. 123-8. [https://doi.org/10.1080/08941930590956147]

20. Abramson J.H., Hopp C, Epstein LM. The epidemiology of inguinal hernia. A survey in western Jerusalem. *J Epidemiol Community Health*. 1981 Sep, 35(3), pp. 213-7. [https://doi.org/10.1136/jech.35.3.213]

21. Taniguchi S, Ueda K, Inoue T, Li TS, Kuga T, Hamano K. Impact of collagen subtype proportions in peritoneal tissues on inguinal hernia formation in adults and infants. *Pediatr Surg Int*. 2006 Jul, 22(7), pp. 600-4. [https://doi.org/10.1007/s00383-006-1701-0]

22. Wenstrup R.J., Florer JB, Brunskill EW, Bell SM, Chervoneva I, Birk DE. Type V collagen controls the initiation of collagen fibril assembly. *J Biol Chem*. 2004 Dec 17, 279(51), pp. 53331-7. [https://doi.org/10.1074/jbc.M409622200]

23. Byers P.H., Murray M.L. Heritable Collagen Disorders: The Paradigm of the Ehlers—Danlos Syndrome. *J Invest Dermatol*. 2012 Nov 15, 132(E1), pp. E6-11. [https://doi.org/10.1038/skinbio.2012.3]

24. Muysoms F.E., Antoniou SA, Bury K, Campanelli G, Conze J, Cucurullo D et al. European Hernia Society. European Hernia Society guidelines on the closure of abdominal wall incisions. *Hernia*. 2015 Feb, 19(1), pp. 1-24. [https://doi.org/10.1007/s10029-014-1342-5]

25. Millbourn D., Cengiz Y., Israelsson L.A. Effect of stitch length on wound complications after closure of midline incisions: a randomized controlled trial. *Arch Surg*. 2009 Nov, 144(11), pp. 1056-9. [https://doi.org/10.1001/archsurg.2009.189]

26. O'Dwyer P.J., Courtney C.A. Factors involved in abdominal wall closure and subsequent incisional hernia. *Surgeon*. 2003 Feb, 1(1), pp. 17-22.

27. Patel SV, Paskar DD, Nelson RL, Vedula SS, Steele SR. Closure methods for laparotomy incisions for preventing incisional hernias and other wound complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 3, 11, CD005661. [https://doi.org/10.1002/14651858.CD005661.pub2]

28. Henriksen N.A., Deerenberg EB, Venclauskas L, Fortelny RH, Miserez M, Muysoms FE. Meta-analysis on Materials and Techniques for

Laparotomy Closure: The MATCH Review. *World J Surg*. 2018 Jun, 42(6), pp. 1666-1678. [https://doi.org/10.1007/s00268-017-4393-9]

29. Cengiz Y., Gislason H, Svanes K, Israelsson LA. Mass closure technique: an experimental study on separation of wound edge. *Eur J Surg*. 2001 Jan, 167(1), pp. 60-3. [https://doi.org/10.1080/110241501750069846]

30. Peeters E., De Hertogh G, Junge K, Klinge U, Miserez M. Skin as marker for collagen type I/III ratio in abdominal wall fascia. *Hernia*. 2014 Aug, 18(4), pp. 519-25. [https://doi.org/10.1007/s10029-013-1128-1]

31. Casanova A.B., Trindade E.N., Trindade M.R. Collagen in the transversalis fascia of patients with indirect inguinal hernia: a case-control study. *Am J Surg*. 2009 Jul, 198(1), pp. 1-5. [https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2008.07.021]

32. Klinge U., Binnebosel M., Mertens P.R. Are collagens the culprits in the development of incisional and inguinal hernia disease? *Hernia*. 2006 Dec, 10(6), pp. 472-7. [https://doi.org/10.1007/s10029-006-0145-8]

33. Hoer J.J., Junge K, Schachtrupp A, Klinge U, Schumpelick V. Influence of laparotomy closure technique on collagen synthesis in the incisional region. *Hernia*. 2002 Sep, 6(3), pp. 93-8. [https://doi.org/10.1007/s10029-002-0070-4]

34. Borab Z.M., Shakir S, Lanni MA, Tecce MG, MacDonald J, Hope WW et al. Does prophylactic mesh placement in elective, midline laparotomy reduce the incidence of incisional hernia? A systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2017 Apr, 161(4), pp. 1149-1163. [https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.09.036]

35. Bhangu A, Fitzgerald JE, Singh P, Battersby N, Marriott P, Pinkney T. Systematic review and meta-analysis of prophylactic mesh placement for prevention of incisional hernia following midline laparotomy. *Hernia*. 2013 Aug, 17(4), pp. 445-55. [https://doi.org/10.1007/s10029-013-1119-2]

36. Bisgaard T., Bay-Nielsen M., Kehlet H. Re-recurrence After Operation for Recurrent Inguinal Hernia. A Nationwide 8-Year Follow-up Study on the Role of Type of Repair. *Ann Surg*. 2008 Apr, 247(4), pp. 707-11. [https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31816b18e3]

Информация об авторах

Кубышкин Валерий Алексеевич – д.м.н., академик РАН, заведующий кафедрой хирургии ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова. Ул. Ленинские Горы, д. 1, 119991, Москва, Российская Федерация. Email: VKubyshkin@mc.msu.ru

Галлямов Эдуард Абдулхаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Большая Пироговская ул., д. 19 стр. 1, 119146, Москва, Российская Федерация. Email: gal_svetlana@mail.ru

Агапов Михаил Андреевич – д.м.н., профессор кафедры хирургии ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова. Ул. Ленинские Горы, д. 1, 119991, Москва, Российская Федерация. Email: getinfo911@mail.ru

Какоткин Виктор Викторович – клинический ординатор кафедры хирургии ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова. Ул. Ленинские Горы, д. 1, 119991, Москва, Российская Федерация. Email: axtroz4894@gmail.com

Давлятов Мухаммад Рузиевич – аспирант кафедры хирургии ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова. Ул. Ленинские Горы, д. 1, 119991, Москва, Российская Федерация. Email:

Information about the authors:

Kubyshkin Valery Alekseevich - MD, academician of RSA, Head of the Department of Surgery. Federal State Budget Educational Institu-

tion of Higher Education M.V. Lomonosov Moscow State University. Leninskie Gory St., 1, 119991, Moscow, Russian Federation. Email: VKubyshkin@mc.msu.ru

Galliamov Eduard Abdulhaevich – MD, Professor, Head of the General Surgery Department. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Bolshaya Pirogovskaya St., 19/1, 119146, Moscow, Russian Federation. Email: gal_svetlana@mail.ru

Agapov Mihail Andreevich – MD, Professor of the Department of Surgery. Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V. Lomonosov Moscow State University. Leninskie Gory St., 1, 119991, Moscow, Russian Federation. Email: getinfo911@mail.ru

Kakotkin Viktor Viktorovich - Resident of the Department of Surgery of the Faculty of Medicine M.V. Lomonosov Moscow State University. Leninskie Gory St., 1, 119991, Moscow, Russian Federation. Email: axtroz4894@gmail.com

Davlyatov Muhammad Ruziboevich - Resident of the Department of Surgery of the Faculty of Medicine M.V. Lomonosov Moscow State University. Leninskie Gory St., 1, 119991, Moscow, Russian Federation. Email:

DOI:

УДК: 617-089.844

© Ищенко Р.В., Совпель И.В., Гринцов А.Г., Совпель О.В., 2020

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СЕТЧАТЫХ ИМПЛАНТОВ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ПЛАСТИКЕ ГРЫЖ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ

ИЩЕНКО Р.В.^{3, a}, СОВПЕЛЬ И.В.^{1,2, b}, ГРИНЦОВ А.Г.^{1, c}, О.В. СОВПЕЛЬ О.В.^{1,2, d}

¹ Государственная образовательная организация высшего профессионального образования Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, г. Донецк

² Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря, г. Донецк,

³ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, г. Москва, Российская Федерация

Резюме.

Цель исследования. Анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения больных грыжей пищевода отверстия диафрагмы, осложненной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Материалы и методы. В исследовании проведен ретроспективный анализ результатов хирургического лечения 98 пациентов за период 2009–2016 гг., оперированных по поводу грыж пищевода отверстия диафрагмы, с размером грыжевого дефекта 5 и более см. В первую группу вошли 69 пациентов, которым пластика грыжевого дефекта выполнена шовным способом. Во вторую группу вошли пациенты, которым выполнена аллопластика - 29 пациентов.

Результаты исследования. Отличий между группами пластики швом и аллопластики по частоте интраоперационных осложнений - 7(10,1%) против 2(6,9%), послеоперационных осложнений - 6(8,7%) против 3(10,4%), длительности оперативного вмешательства - 141±21,1 минут против 179±28,4 минут, длительности пребывания в стационаре - 6,7±1,6 дней против 6,9±1,8 дней, частоте послеоперационной дисфагии - 11(15,9%) против 6(20,7%) не отмечено. Через 5 лет после оперативного вмешательства рецидивы в группе шовной пластики отмечены у 14(20,3%) пациентов, в группе аллопластики - у 4(13,8%) пациентов. Суммарный балл по шкале-опроснику GERD – HRQL в группе шовной пластики составил 6,4±1,8 балла, в группе аллопластики - 5,9±2,1 балла. Неудовлетворительно оценили свое состояние 9(13%) пациентов в группе шовной пластики и 5(17,2%) в группе аллопластики.

Выводы. Анализ отдаленных результатов через 5 лет после проведенного исследования показал отсутствие преимущества использования сетчатого трансплантата при пластике больших грыж пищевода отверстия диафрагмы в сравнении со стандартной шовной пластикой как по частоте рецидивов, так и при оценке качества жизни.

Ключевые слова: Грыжа пищевода отверстия диафрагмы, лапароскопическая коррекция, аллопластика, непосредственные и отдаленные результаты.

THE EFFECTIVENESS OF MESH REINFORCEMENT DURING LAPAROSCOPIC HIATAL HERNIA REPAIR

ISHENKO R.V.^{3, a}, SOVPEL I.V.^{1,2, b}, GRINTCOV A.G.^{1, c}, SOVPEL O.V.^{1,2, d}

¹ State Educational Organization of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk National Medical University»

² G.V. Bondar Republican Cancer Center

³ Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

Abstract.

Purpose. To analyze short-term and long-term results of surgical treatment of patients with hiatal hernia complicated by gastroesophageal reflux disease.

Materials and methods. A retrospective analysis of short-term and long-term results of treatment of 98 patients for the period 2009–2016, who underwent surgical treatment of hiatal hernia with a hernia defect size 5 or more cm was performed. The first group included 69 patients underwent suture repair of hernia defect. The second group underwent mesh repair - 29 patients.

^a E-mail: ishenkorv@rambler.ru

^b E-mail: sovpelman@gmail.com

^c E-mail: aggrintsov@gmail.com

^d E-mail: sovpeloleg@gmail.com

Results. Intraoperative complications - 7 (10.1%) versus 2 (6.9%), postoperative complications - 6 (8.7%) versus 3 (10.4%), the duration of surgery - 141 ± 21.1 min versus 179 ± 28.4 , duration of hospital stay - 6.7 ± 1.6 days versus 6.9 ± 1.8 , postoperative dysphagia - 11 (15.9%) versus 6 (20.7%) were not noted. In 5 years after surgery, recurrence in the suture group were noted in 14 (20.3%) patients, in the mesh group - in 4 (13.8%) patients. The total GERD-HRQL questionnaire score was 6.4 ± 1.8 points in the suture repair group and 5.9 ± 2.1 points in the mesh group. 9 (13%) patients in the suture repair group and 5 (17.2%) in the mesh group evaluated their condition as unsatisfactorily.

Conclusion. The analysis of long-term results in 5 years after the surgery showed the absence of benefit after using mesh reinforcement during laparoscopic repair of large hiatal hernias compared to usual suture crurography both in recurrence rate and in assessing the quality of life.

Key words: Hiatal hernia, gastroesophageal reflux disease, laparoscopic repair, short-term and long-term results, suture repair, mesh reinforcement.

Введение

Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), представляющие собой смещение желудка и других органов из брюшной полости через расширенное пищеводное отверстие диафрагмы, в связи с улучшением доступности рентгенологических и эндоскопических методов обследования, на сегодняшний день являются одной из наиболее часто диагностируемой доброкачественной патологией желудочно-кишечного тракта, конкурируя с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, а также желчнокаменной болезнью[1,2,3]. Частота выявления ГПОД составляет в популяции составляет около 15-20%, в пожилом возрасте достигая 50%[4,5].

Подавляющее число ГПОД протекают бессимптомно и не требуют какого-либо лечения, однако появление клинических проявлений, в первую очередь развитие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), может достаточно существенно нарушать самочувствие пациента и ухудшать качество жизни. Основой патогенеза ГЭРБ является нарушение антирефлюксного механизма пищеводно-желудочного перехода как следствие анатомических изменений, развивающихся при ГПОД[1,4,5,6].

Лапароскопический метод на сегодняшний день «является золотым» стандартом в лечении ГПОД и ГЭРБ благодаря малой травматичности, более низкой частоте осложнений. Широкое повсеместное внедрение малоинвазивных лапароскопических методик и появление большого количества хирургических способов коррекции ГПОД не привело к выработке единого унифицированного подхода к лечению пациентов с данной патологией[7,8,9,10]. Одной из основных проблем после выполнения пластики ГПОД является высокая частота неудовлетворительных результатов и рецидивов, которые в отдаленном периоде выявляются в среднем в 15-25%, а по данным некоторых авторов достигают 40%-50%[4,9,11,12].

С целью снижения частоты рецидивов, проводя аналогии с пластиками грыж брюшной стенки, рядом хирургов предложено применения аллопластики[13], что, по мнению части авторов, на первых этапах освоения методики позволило резко сократить количество рецидивов после пластик ГПОД[14]. Однако, по мере более широкого распространения методики аллопластики, накопления опыта ее применения и анализ длительного наблюдения за пациентами, в литера-

туре стали появляться сообщения об осложнениях, связанных с установкой стеки, а также работы, ставящие под сомнение эффективность использования различных вариантов аллопластики при ГПОД[4,15,16].

Обобщение имеющихся в литературе данных, на наш взгляд позволит стандартизировать подходы к хирургическому лечению пациентов, страдающих ГПОД.

Цель исследования — анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения больных грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, осложненной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, в зависимости от выбора способа пластики грыжевого отверстия.

Материалы и методы

В настоящем исследовании проведен ретроспективный анализ результатов хирургического лечения 98 пациентов за период 2009–2016 гг., оперированных по поводу грыж пищеводного отверстия диафрагмы, с размером грыжевого дефекта 5 и более см. Все пациенты оперированы в объеме лапароскопической круорографии и фундопликации.

В зависимости от способа пластики пищеводного отверстия диафрагмы пациенты разделены на 2 группы сравнения. В первую группу вошли 69 пациентов, которым пластика грыжевого дефекта выполнена шовным способом. Во вторую группу вошли пациенты, которым выполнена пластика грыжи ПОД сетчатым аллотрансплантатом - 29 пациентов.

Сразу следует отметить, что существующие на сегодняшний день классификации не учитывают размер грыжевого дефекта. В литературе имеется несколько вариантов деления пациентов на группы. Так, часть авторов подразделяет ГПОД в зависимости от размера грыжевого дефекта на малые - до 5 см, большие - от 5 до 8 см и гигантские - более 8 см [4,9]. Некоторые авторы для определения показаний к аллопластике используют деление ГПОД по площади грыжевого дефекта: малые - до 10 см², большие - 10-20 см² и гигантские - более 20 см² [7]. Часть авторов, определяя показания к пластике сеткой, оценивают не размер грыжевого дефекта, а размер самой грыжи или характер ее содержимого, к примеру более 1/2 желудка, что на наш взгляд является нецелесообразным [16]. На наш взгляд, определение площади грыжевого дефекта интраоперационно с помощью специальных достаточно сложных формул вызывает определенные сложности, в связи с этим, при определении размера грыжевого дефекта мы ориентировались на наибольший поперечный

размер грыжевых ворот перед началом выделения грыжевого мешка и мобилизации ножек диафрагмы. При определении типа грыжи в данном исследовании использована классификация Василенко [1,4].

Показаниями к оперативному лечению явились:

- клинически, рентгенологически и эндоскопически подтвержденные ГПОД;
- неэффективность в течении более 3 месяцев консервативной терапии гастроэзофагеального рефлюкса;
- наличие клинически значимых экстрапищеводных проявлений ГПОД и ассоциированной с ней ГЭРБ — кардиальных либо бронхолегочных;
- показанием к использованию сетчатого аллотрансплантата при выполнении ушивания дефекта пищеводного отверстия диафрагмы служили наибольший поперечный размер дефекта более 5 см.

Все случаи ГПОД были подтверждены полипозиционным рентгенконтрастным исследованием пищевода и желудка и при фиброгастродуоденоскопии. При выявлении тяжелого рефлюкс-эзофагита при эзофагогастроскопии, обязательно проводилась биопсия слизистой нижней трети пищевода для исключения метаплазии или атипии слизистой оболочки. С целью подтверждения патологического желудочного рефлюкса пациентам выполнялась рН-метрия пищевода. В сомнительных случаях для подтверждения наличия ГПОД рентгенконтрастное и эндоскопическое исследования дополнялись компьютерной томографией. Обязательными обследованиями на дооперационном этапе также были обще-

клинические, биохимические анализы крови и мочи, УЗИ органов брюшной полости, рентгенография легких.

Все оперативные вмешательства выполнялись лапароскопически и включали следующие этапы: рассечение пищеводно-диафрагмальной связки с иссечением грыжевого мешка с предохранением ветвей блуждающего нерва; препарирование обеих ножек диафрагмы, трансиатальная мобилизация пищевода в средостении для достижения длинны его интраабдоминального сегмента 2-3 см; мобилизацию дна желудка путем пересечения желудочно-селезеночной связки с проходящими в ней короткими желудочными артериями для создания манжетки без натяжения; выполнение крурорафии; создание фундопликационной манжетки на желудочном зонде 56-60 Fr [4,9].

В группе шовной крурорафии в зависимости от величины пищеводного отверстия диафрагмы производилась задняя крурорафия с использованием от 2 до 4 узловых нерассасывающихся швов «Ethibond» 2-0, при необходимости задняя крурорафия дополнялась одним передне-латеральным швом. В группе крурорафии с аллопластикой, ножки диафрагмы во время сшивания укреплялись со стороны брюшной полости сетчатым трансплантатом, который располагался V-образно. В исследовании использованы 2 типа сетчатых трансплантатов: не рассасывающийся трансплантат Prolene (Ethicon) - у 12(41,4%) пациентов, и композитный частично-рассасывающийся трансплантат Ultrapro (Ethicon) - у 17(58,6%) пациентов. Этапы выполнения оперативного вмешательства представлены на Рис.1.

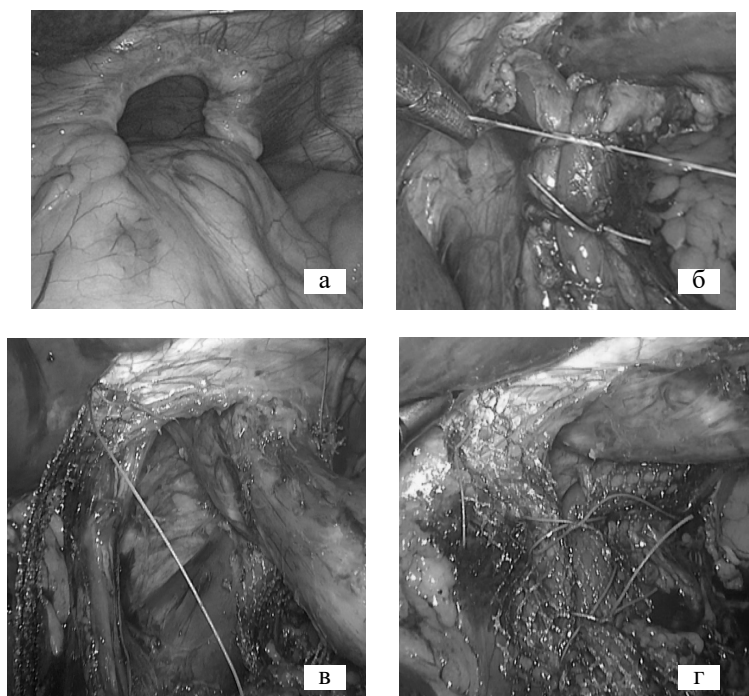


Рис.1. Этапы выполнения оперативного вмешательства: а - грыжа пищеводного отверстия диафрагмы; б - закрытие грыжевого дефекта шовным способом; в - фиксация аллотрансплантата к диафрагме; г - окончательный вид после аллопластики пищеводного отверстия диафрагмы.

В послеоперационном периоде проведена оценка непосредственных и отдаленных результатов хирургических вмешательств. Учитывая отсутствие единой общепринятой классификации неудовлетворительных результатов после хирургического лечения ГПОД, осложненной ГЭРБ, при оценке отдаленных неудовлетворительных результатов, последние разделены на 2 группы: рецидивы и стойкая длительная дисфагия. Рецидивы разделены на 2 подгруппы: анатомические рецидивы - пациенты, у которых в послеоперационном периоде рецидив подтвержден рентгенологически либо эндоскопически, и функциональные рецидивы - случаи, где клинически имеется появление жалоб, в первую очередь связанных с гастроэзофагеальным рефлюксом, имевшихся до операции, без подтвержденных рентгенологически либо эндоскопически признаков рецидива ГПОД, которые, вероятно, обусловлены недостаточной функцией сформированной антирефлюксной манжетки. Дисфагию в нашем исследовании мы разделяли на 2 подгруппы. Функциональная дисфагия (послеоперационная) - возникающая в раннем послеоперационном периоде, обусловленная реакцией и адаптацией пациента к сформированной фундопликационной манжетке, при которой симптомы сохраняются не более 2-3 месяцев и проходят самостоятельно. Стойкая длительная дисфагия - патологическое состояние, возникающее либо сохраняющееся в сроки более 3 месяцев, симптоматика может нарастать со временем и даже потребовать повторной операции.

Контрольные осмотры проводились через 3, 6 и 12 месяцев после операции, затем ежегодно в течении 5 лет либо внепланово при возникновении жалоб. Объективные методы обследования после операции включали полипозиционное рентгенологическое исследование, эндоскопическое исследование и, при необходимости, для пациентов, имевших рецидив жалоб ГЭРБ, суточный внутрипищеводный рН-мониторинг с расчетом индекса DeMeester. При подозре-

нии на анатомический рецидив либо у пациентов, имевших рецидив ГЭРБ, обязательным компонентом дообследования являлась компьютерная томография. Субъективные методы включали изучение соматического статуса при помощи специализированного опросника GERD-HRQL (GERD-Health Related Quality of Life Questionnaire). Общим недостатком всех аналогичных анкет-опросников качества жизни является невозможность оценки атипичных симптомов заболевания. Однако, предложенный Velanovich в 1996 году, опросник GERD-HRQL является наиболее специфичным при оценке результатов хирургического лечения ГПОД и ГЭРБ, что подтверждено в ряде публикаций [17].

Статистический анализ был проведен в программе RStudio Version 1.2.1335© 2009-2019 RStudio, Inc., GPL. Количественные переменные представлены в виде среднего и стандартного отклонения, т.к. все они имели нормальное распределение (тест Шапиро - Уилка). При сравнении двух независимых групп с количественными переменными был использован Т-критерий Стьюдента. Номинальные и порядковые переменные представлены в виде процентов. Для сравнения номинальных шкал применялся критерий Пирсона, если не более 20% ожидаемых частот было меньше 5, в противном случае применялся точный критерий Фишера.

Результаты исследования

По возрасту, полу, характеру жалоб, типу грыжи, выраженности рефлюкс-эзофагита, частоте симультанных операций и способу фундопликации группы пластики швом и аллотрансплантатом были сопоставимы (Таблица 1).

Возраст больных в исследовании колебался от 26 до 74 лет. Средний возраст в группе, где использовалась пластика швом составил $49 \pm 5,1$ лет, в группе аллопластики - $54 \pm 6,4$ года соответственно. Как в группе шва, так и группе аллопластики преобладали женщины - 55,1% и 58,6% соответственно.

Таблица 1

Характеристика групп на дооперационном этапе

Прогностический признак	Пластика швом, n=69	Аллопластика, n=29	Уровень значимости
Пол			p=0,75
Мужской	31(44,9%)	12(41,4%)	
Женский	38(55,1%)	17(58,6%)	
Возраст, лет (SD)	$49 \pm 5,1$	$54 \pm 6,4$	p=0,42
Основные жалобы			
Изжога	39(56,5%)	14(48,3%)	p=0,46
Боль в эпигастрии и за грудиной	52(75,4%)	20(69%)	p=0,42
Дисфагия	9(13%)	5(17,2%)	p=0,59

Продолжение Таблицы 1

Тип грыжи			
Параэзофагеальная	32(46,4%)	15(57,7%)	p=0,63
Смешанная	37(53,6%)	14(48,3%)	
Способ фундопликации			
По Ниссену	43(62,3%)	17(58,6%)	0,73
По Тупе	26(37,7%)	12(41,4%)	
Симультанные операции	12(17,4%)	4(13,8%)	p=0,66

По типу грыжи по классификации Василенко пациенты распределились следующим образом: в группе, где применена пластика ножек швом параэзофагеальные грыжи отмечены у 32(46,4%) пациентов, смешанные у 37(53,6%) пациентов. В группе, где применялась аллопластика параэзофагеальные грыжи диагностированы у 15(57,7%) пациентов, смешанные у 14(48,3%) пациентов.

Наиболее часто отмечаемыми клиническими проявлениями ГПОД у данной категории больных явились тяжесть и боль в эпигастрии и за грудиной, усиливающаяся после еды или при наклоне туловища вперед. Данные жалобы на момент обращения предъявляли 52(75,4%) пациента в группе шва, в группе аллопластики - 20(69%) пациентов. Жалобы, связанные с ГЭРБ отмечены в группе шва у 39(56,5%) пациентов, в группе аллопластики - у 14(48,3%) пациентов. Жалобы на дисфагию различной степени отмечены у 9(13%) пациентов в группе шовной пластики и у 5(17,2%) пациентов в группе аллопластики. У всех пациентов при фиброгастроуденоскопии был отмечен гастроэзофагеальный рефлюкс, преимущественно I-II степени (по классификации Савари-Миллера), однако в данной группе пациентов клинические проявления имелись лишь у 53(54%) больных.

При сочетании ГПОД с другой хирургической патологией выполнялись симультанные вмешательства. В группе шовной пластики по поводу желчекаменной болезни оперативное вмешательство дополнено холецистэктомией у 8(11,6%) пациентов, по поводу грыж передней брюшной стенки у 4(5,8%) пациентов выполнена лапароскопическая грыжепластика. В группе аллопластики симультанные операции по поводу желчекаменной болезни выполнены 2(6,9%), по поводу грыж передней брюшной стенки у 2(6,9%) пациентов. Как в группе пластики швом, так и аллопластики чаще применялась фундопликация по Ниссену - у 43(62,3%) и 17(58,6%) пациентов соответственно. Фундопликация по Тупе в группе шва

и группе аллопластики применена у 26(37,7%) и 12(41,4%) пациентов соответственно.

Летальных исходов после оперативных вмешательств в обеих группах исследования отмечено не было.

В группе шовной пластики ПОД интраоперационные осложнения отмечены у 7(10,1%) пациентов, в группе аллопластики ПОД - у 2(6,9%) пациентов. В обеих группах интраоперационно имели место случаи острой кровопотери - у 7(7,1%) пациентов, и травмы пищевода во время выделения грыжевого мешка и мобилизации в средостении - у 2(2%) пациентов. Во всех случаях объем острой кровопотери не превышал 125 мл (25-125 мл), кровотечение было остановлено коагуляцией кровоточащего сосуда. При травме пищевода дефект ушивался.

Во время высокой мобилизации пищевода либо при выделении грыжевого мешка в средостении достаточно часто отмечается травма плевры с развитием интраоперационного карботоракса. Травма плевры в группе с пластикой швом отмечена у 5(7,2%) пациентов, в группе аллопластики - у 4(13,8%) пациентов. Данная ситуация, на наш взгляд, не требует отдельного дренирования плевральной полости, у всех пациентов в течении суток карботоракс разрешался самостоятельно путем удлинения абдоминального дренажа по Бюлау.

Частота послеоперационных осложнений в группе с фундопликацией по Тупе составила 6,5% (4 пациента), а в группе с фундопликацией по Ниссену - 8,3% (9 пациентов) (Таблица 2).

Таблица 2

Структура послеоперационных осложнений после хирургического лечения пациентов с ГПОД, осложненных ГЭРБ

Причина осложнения	Пластика швом, n=69	Аллопластика, n=29
Пароксизм фибрилляции предсердий, n(%)	1(1,5%)	1(3,5%)
Гастростаз, n(%)	1(1,5%)	1(3,5%)
Нижнедолевая пневмония, n(%)	1(1,5%)	-
Фебрильная лихорадка, n(%)	2(2,9)	1(3,5%)
Полная дисфагия	1(1,5%)	-
Всего, n(%)	6(8,7%)	3(10,4%)

Из тяжелых осложнений следует отметить у 1 пациентки в группе шовой пластики на 2-е сутки послеоперационного периода развилась полная дисфагия, подтвержденная рентгенконтрастным исследованием, что потребовало повторного оперативного вмешательства и переформирования фундопликационной манжетки. Остальные послеоперационные осложнения не носили тяжелого характера и были купированы назначением симптоматического лечения. Так у 1 пациента так в группе шовой пластики и 1 пациента в группе аллопластики в раннем послеоперационном периоде отмечен пароксизм фибрилляции предсердий, у 1 пациента так в группе шовой пластики и 1 пациента в группе аллопластики длительно сохранялись симптомы гастростаза, не смотря на проводимое лечение, что потребовало продолжения терапии прокинетиками в позднем послеоперационном периоде. У 1 пациента в группе пластики швом на 4 сутки после-

операционного периода на фоне сохраняющейся лихорадки диагностирована левосторонняя нижнедолевая пневмония. Так же у 2 пациентов в группе шовой пластики и 1 пациента в группе аллопластики отмечены случаи фебрильной лихорадки, причину которой при помощи дополнительных обследований установить не удалось, что потребовало продолжения антибиотикотерапии до 7 суток.

Длительность оперативного вмешательства в группе шовой пластики составила $141 \pm 21,1$ мин, в группе аллопластики - $179 \pm 28,4$ мин. Длительность пребывания в стационаре в группе шовой пластики составила $6,7 \pm 1,6$ дня, в группе аллопластики - $6,9 \pm 1,8$ дня. Послеоперационный койко-день в общем в обеих группах составил $4,3 \pm 1,2$ дня. Непосредственные результаты хирургического лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы с использованием вышеуказанных методик фундопликации отображены в Таблице 3.

Таблица 3

Непосредственные результаты хирургического лечения пациентов с ГПОД, осложненных ГЭРБ

	Пластика швом, n=69	Аллопластика, n=29	Уровень значимости
Длительность операции, мин (SD)	$141 \pm 21,1$	$179 \pm 28,4$	p=0,41
Длительность пребывания в стационаре, дней (SD)	$6,7 \pm 1,6$	$6,9 \pm 1,8$	p=0,82
Частота интраоперационных осложнений, n(%)	7(10,1%)	2(6,9%)	p=0,6
Частота послеоперационных осложнений, n(%)	6(8,7%)	3(10,4%)	p=0,8
Функциональная дисфагия, n(%)	11(15,9%)	6(20,7%)	p=0,58

При оценке непосредственных результатов выполненных операций случаи функциональной дисфагии не включались в структуру послеоперационных осложнений и оценивались отдельно. Функциональная дисфагия легкой степени тяжести отмечена у 11(15,9%) пациентов в группе шовной пластики и у 6(20,7%) в группе аллопластики.

Отдаленные результаты выполненных оперативных вмешательств оценены при помощи совокупности субъективных и объективных методов в сроки от 12 месяцев до 6,5 лет, в среднем период наблюдения за пациентами составил 4,5 года (Таблица 4).

Таблица 4

Отдаленные результаты пластики ГПОД

	Пластика швом, n=109	Аллопластика, n=62	Уровень значимости
Анатомический рецидив	8(11,6%)	2(6,9%)	p=0,47
Функциональный рецидив	6(8,7%)	2(6,9%)	p=0,76
Рецидив в целом	14(20,3%)	4(13,8%)	p=0,44
Дисфагия	2(2,9%)	4(13,8%)	p=0,053
Бал по GERD – HRQL	6,4±1,8	5,9±2,1	p=0,84
Неудовлетворительный результат по GERD – HRQL	9(13%)	5(17,2%)	P=0,59

Через 1 год рецидивы в группе шовной пластики отмечены у 6(8,7%) пациентов. Среди них у 4(5,8%) пациентов имел место анатомический рецидив, подтвержденный рентгенологически. У 2(2,9%) пациентов имелся рецидив ГЭРБ без подтвержденного рентгенологически анатомического рецидива. В группе аллопластики через 1 год наблюдения рецидив отмечен у 1(3,5%) пациента и был связан с возвратом гастроэзофагеального рефлюкса. Через 5 лет после оперативного вмешательства рецидивы в группе шовной крурорафии отмечены у 14(20,3%) пациентов. Среди них анатомический рецидив диагностирован у 8(11,6%) пациентов, рецидивы функционального характера, связанные с появлением клиники ГЭРБ выявлены у 6(8,7%) пациентов. В группе крурорафии с аллопластикой рецидивы диагностированы у 4(13,8%) пациентов. Из них анатомический рецидив отмечен у 2(6,9%) пациентов, функциональный рецидив - у 2(6,9%) пациентов.

Стойкая длительная дисфагия при приеме плотной пищи в позднем послеоперационном периоде как ведущий симптом отмечена у 2(2,9%) пациентов в группе шовной крурорафии. В группе крурорафии с аллопластикой стойкая длительная дисфагия отмечена у 4(13,8%) пациентов. В группе аллопластики дисфагия носила более тяжелый, рефрактерный к терапии (баллонной дилатации) характер. Однако стоит отметить, что у 4(66,7%) пациентов с наблюдаемой

стойкой длительной дисфагией в последующем был диагностирован анатомический рецидив ГПОД.

Из тяжелых осложнений, ассоциированных с имплантацией сетки, можно отметить, что у 1 пациентки, оперированной в 2013 году, которой была применена аллопластика проленовым сетчатым нерассасывающимся трансплантатом, в 2019 году была выявлена аррозия сетчатого импланта в пищевод, тяжелая дисфагия и болевой синдром. Пациентка была оперирована повторно в объеме проксимальной резекции желудка с резекцией нижней трети пищевода. Так же, у 1 пациента, оперированного в 2011 году объеме крурорафии с аллопластикой, в 2014 году на фоне умеренной дисфагии возник рецидив гастроэзофагеального рефлюкса. При выполнении повторной операции выявлен выраженный рубцовый процесс вокруг ранее установленного сетчатого импланта, разделить который лапароскопическим доступом не удалось, было принято решение отказаться от конверсии доступа и продолжения операции. В дальнейшем пациенту были назначены ингибиторы протонной помпы пожизненно.

При изучении функциональных результатов хирургического лечения пациентов, страдающих ГПОД были получены следующие результаты. В группе пластики швом суммарный балл по шкале-опроснику GERD – HRQL через 5 лет после операции составил 6,4±1,8 в сравнении с исходным дооперационным показателем 29,4±6,1 балла. Через 5 лет после опе-

ративного лечения 45(65,2%) пациента были удовлетворены своим состоянием, нейтрально результаты оперативного вмешательства оценили 15(21,7%) пациентов, неудовлетворены были 9(13%) пациентов. В группе аллопластики суммарный балл по шкале-опроснику GERD – HRQL через 5 лет после операции составил $5,9 \pm 2,1$ в сравнении с исходным дооперационным показателем $27,8 \pm 5,7$ балла. Через 5 лет после оперативного лечения 17(58,6%) пациента были удовлетворены своим состоянием, нейтрально результаты оперативного вмешательства оценили 17(24,1%) пациентов, неудовлетворены были 5(17,2%) пациентов.

Обсуждение

Одной из основных проблем после лапароскопической пластики ГПОД является высокая частота возникновения рецидива, частота которого колеблется от 10%-40% [4,9], а в отдельных источниках достигая 50%-60% [11,12]. Хотя сразу стоит отметить, что четкого определения рецидива в настоящий момент в литературе не имеется. Так часть авторов под рецидивом после пластики ГПОД понимают только непосредственно пролабирование содержимого брюшной полости в средостение в следствие расширения ранее редуцированного пищевода отверстия диафрагмы. Наиболее часто встречаемый параметр анатомического рецидива - пролабирование в средостение более 2 см [11,18]. Часть авторов под рецидивом после пластики ГПОД понимают любое нарушение ранее сформированной анатомической конструкции, в том числе, помимо рецидива грыжевого дефекта ПОД, миграцию либо разрушение фундопликационной манжетки [4,9,16]. Так же часть хирургов под рецидивом понимает любой неудовлетворительный результат ранее выполненной операции, к выше указанному добавляя и так называемые рецидивы функционального характера, при которых имеется рецидив клиники ГЭРБ либо появление упорной дисфагии без рентгенологически либо эндоскопически подтвержденного случая анатомического рецидива [4].

С целью улучшения отдаленных результатов, некоторые хирурги, по аналогии с пластикой грыж передней брюшной стенки, предложили использовать сетчатые протезы при пластике больших дефектов ПОД, в особенности в случаях, где закрытие хиатального отверстия без натяжения имеет определенные трудности. Первая хиатопластика с использованием аллотрансплантата была описана в 1993 году Kuster и Gilroy [13], в последующем данная методика приобрела широкое распространение. Так по данным Society of American Gastrointestinal Endoscopic 23% опрошенных хирургов рутинно используют сетку при пластике ГПОД, 67% предпочитают использовать рассасывающиеся материалы [20]. При первых аллопластиках ГПОД с использовались нерассасывающиеся сетчатые импланты, в частности полипропиленовые или политетрафторэтиленовые (ПТФЭ) [4,14,19]. По мере накопления опыта по применению аллопластики, появились

публикации посвященные отсроченным осложнениям, наиболее тяжелыми из которых являются аррозия сетки в желудок или пищевод и дисфагия, требующих повторных, а иногда и инвалидизирующих, оперативных вмешательств, таких как эзофагэктомия или гастрэктомия, что подвигло хирургов к разработке и внедрению полностью рассасывающихся и биологических сетчатых имплантов, позволяющих нивелировать осложнения синтетических материалов [12,16].

Определенные сложности при проведении сравнительного анализа эффективности применения сетчатых имплантов при пластике ГПОД помимо массы различных материалов, используемых как для синтетических, так и биологических трансплантатов, вносит так же большое количество способов расположения и фиксации сетки. Так, возможна фиксация сетчатого трансплантата как со стороны брюшной полости (on-lay), так и со стороны средостения (sub-lay), причем сетчатый имплант можно располагать в виде «замочной скважины» либо в виде квадрата (keyhole либо Square - циркулярно вокруг ПОД) [14], U-образно (U-shaped - укрепляя только ножки диафрагмы) [12]. Фиксировать сам сетчатый имплант возможно как швами, так и с помощью герниостеплера. Так же значительная гетерогенность в исследованиях имеется по показанию к применению сетчатых имплантов: размер самой грыжи либо грыжевого дефекта: более 5 см, 8 см, более $1\frac{1}{3}$ либо $1\frac{1}{2}$ желудка в средостении, некоторые авторы при определении показания к применению сетчатых имплантов определяют площадь грыжевого отверстия - более 10 см² [4].

Первое рандомизированное исследование, посвященное эффективности синтетической сетки при пластике ГПОД, опубликовано Frantzides et al. [14] в 2002 году, где показано значительное снижение частоты рецидива - 0/36 в группе аллопластики в сравнении с шовной пластикой - 8/36 (22%). Похожие данные опубликованы в рандомизированном исследовании Granderath et al. [19] в 2005 году, где частота рецидива в группе аллопластики синтетической не рассасывающейся сеткой 8%(4/50) против и 26%(13/50) в группе простой шовной пластики. В рандомизированном многоцентровом исследовании Oelschlager et al. [12], опубликованном в 2006 году, отмечено значимое снижение частоты рецидивов в группе биологической сетки (small intestinal submucosa) 8,9%(4/45) в сравнении с группой шовной пластики 24%(12/50). Однако во всех исследованиях период наблюдения за пациентами не превышал 2 лет. В рандомизированном исследовании, опубликованном Watson et al. [16] в 2015 году, проведена оценка эффективности использования синтетического и биологического сетчатых протезов в сравнении с обычным шовным методом, где было показано отсутствие различий между группами по частоте рецидивов в отдаленном периоде - 12,8%, 30,8% и 23,1% соответственно. Более того, в 2011 году Oelschlager et al. опубликовал отдаленные результаты вошедших в рандомизированное исследование пациентов и про-

слеженных 4 и более года (медиана наблюдения 58 месяцев) и отметил отсутствие разницы между группами шовной пластики и аллопластики, при этом показав высокую частоту рецидива 59%(20\39) в группе шовной пластики и 54%(14\33) после пластики биологической сеткой. В остальных трех рандомизированных исследованиях отдаленные результаты в последующем не обновлялись.

Практически все метаанализы, опубликованные на сегодняшний день, отмечают преимущество использования сетчатых имплантов в сравнении с шовной пластикой. Наиболее крупными за последние несколько лет являются Tam et al. [21] (2016) проанализировавший 13 исследований, 1194 пациента: 673 с пластикой сеткой и 521 с пластикой швом. Частота рецидива составила 13% в группе пластики сеткой против 24% пластики швом (ОР 0.51, 95%; ДИ 0.30–0.87; $p=0.014$). В метаанализе Huddy et al. [22] (2016) проанализированы 9 исследований, 676 пациентов: 310 пациентов с пластикой швом, 214 пациентов с пластикой синтетической сеткой, и 152 пациента с пластикой биологической сеткой. Применение сетки при пластике ГПОД позволило снизить частоту рецидива до 14.5% в сравнении с пластикой швом 24.5%, ОР=0.36(95 % ДИ 0.17–0.77); $p=0.009$. В этом же исследовании показано отсутствие преимуществ биологического сетчатого импланта перед обычной пластикой швом, где частота рецидива составила 17.1 % против 23.4% соответственно (95% ДИ 0.26–1.83; $p=0.457$). Частота повторных операций статистически не отличалась. В этом же исследовании при опросе хирургов 67% респондентов отметили, что постоянно используют сетку при пластиках больших ГПОД, отдавая предпочтение синтетическому нерассасывающемуся материалу, но 21% респондентов хотя бы один раз в своей практике встречался с эрозией сетчатого импланта. Аналогичные результаты получены в последних метаанализах. В опубликованном исследовании Zhang et al. [23] (2017), где проанализированы результаты лечения 719 пациентов с использованием сетчатого импланта и 755 с первичной пластикой швом, частота рецидива составила 2.6% против 9.4% соответственно (ОШ 0.23, 95% ДИ 0.14–0.39, $p=0.00001$). В метаанализе Sathasivam et al. [24] (2019) проанализированы результаты лечения 942 пациентов (пластика сеткой - 517 пациентов, швовная крупнопластика - 425 пациентов), где так же отмечено преимущество пластики сетчатым имплантом (ОШ 0.48, 95% ДИ:0.32-0.73, $p<0.05$). Во всех вышеуказанных исследованиях не отмечено существенной разницы по частоте интраоперационных и послеоперационных осложнений.

Тем не менее, как в самих метаанализах, так и при анализе имеющихся в литературе данных, нами, как и рядом других авторов, отмечен главный недостаток - медиана наблюдения за пациентами в большинстве опубликованных исследований не превышает 1-2 года, не смотря на то, что многие исследования на данный момент могли бы быть дополнены более точными отдаленными результатами с более длительным

периодом наблюдения, повторные публикации отсутствуют. При этом, в большинстве публикаций период наблюдения за пациентами с пластикой швом иногда существенно превышает период наблюдения при использовании сетки. Большинство использованных для метаанализа публикаций имеют уровень доказательности 2В и ниже [18]. Возникновение ассоциированных с имплантацией сетки осложнений, как правило, отмечается авторами в более поздние сроки [15,18]. Более того, в последние годы появляется все больше отдельных публикаций, имеющих период наблюдения более 3 лет, отмечающих отсутствие преимущества пластики сеткой в сравнении с шовным методом [11,16,25]. Главным выводом анализа литературы является то, что исследования по эффективности применения сетчатых имплантов при пластике ГПОД должны продолжаться в направлении уточнения отдаленных результатов с медианой наблюдения 5 лет и более, что отмечается и в некоторых метаанализах [21,22,23,24].

Сопоставляя полученные в нашем исследовании результаты с данными литературы, можно отметить следующее. Летальных исходов в исследовании не отмечено, что еще раз подчеркивает безопасность выполняемых операций. Низкая летальность после выполнения плановой лапароскопической пластики ГПОД вне зависимости от применяемой методики отмечается во всех имеющихся публикациях, в крупных исследованиях и обзорах не превышая 0,5% [26]. Частота интраоперационных осложнений в целом соответствовала данным литературы, между группами шовной пластики и аллопластики так же отличий не выявлено. Стоит так же отметить, что отмеченные интраоперационные осложнения не носили тяжелого характера, не повлияли на ход операции и не потребовали конверсии. Время операции, безусловно, зависит от многих факторов, в том числе размеров грыжи, высоты мобилизации пищевода в средостении, способа мобилизации большой кривизны желудка, наличия современного электрохирургического оборудования, и опыта оперирующего хирурга. Авторы, отмечающие в своих исследованиях длительность выполнения данного хирургического вмешательства приводят аналогичные полученным в нашем исследовании данные. Так в исследовании Watson et al. длительность операции составила 111 мин [16], по данным Muller Stich et al. [27] длительность операции составила 132 мин. В многоцентровом исследовании Oelschlager et al. [12] среднее время оперативного вмешательства составляло 182-201 мин. В некоторых исследованиях отмечено некоторое увеличение длительности операции при пластике сеткой.

Из отмеченных в исследовании 9(9,2%) послеоперационных осложнений 8(88,9%) относились I стадии по классификации Clavien-Dindo и были без особых усилий купированы консервативно. Лишь 1(1%) послеоперационное осложнение потребовало повторного оперативного вмешательства. По данным литературы частота послеоперационных ослож-

нений колеблется в среднем от 5% до 20% [4,9,20,21,22,23]. По данным Kaplan et al. [26] при анализе результатов 10273 пациентов частота послеоперационных осложнений составила 5,2% при плановых операциях. В одном из последних рандомизированных исследований Oor et al. послеоперационные осложнения отмечены в 11,1% (8/72) [25]. По данным Tam et al. [21] при анализе результатов 753 пациентов при плановых операциях данный показатель составил 18%, однако в результаты включена послеоперационная дисфагия. В целом в проведенном нами исследовании показатели частоты интраоперационных и послеоперационных осложнений не отличалась между группами исследования и соответствовали имеющимся литературным данным.

Сравнительный анализ полученных в исследовании отдаленных результатов с данными литературы показал схожие результаты по частоте рецидива ГПОД после лапароскопических вмешательств, которая в среднем составляет 10-20%. Однако, анализ отдаленных результатов через 5 лет после выполненной операции у данной группы пациентов показал отсутствие преимуществ использования сетчатых трансплантатов при пластике больших ГПОД в сравнении со стандартной шовной пластикой как по частоте рецидивов, так и при оценке качества жизни по опроснику GERD-HRQL. Более того, при возникновении тяжелых осложнений в позднем послеоперационном периоде, формирование выраженного рубцового процесса в зоне установки сетки и фиксации последней к пищеводу или желудку, делает повторное оперативное вмешательство крайне затруднительным, требующим конверсии доступа, а зачастую несет угрозу выполнения калечащего оперативного вмешательства, значительно увеличивает риск возникновения смертельно-опасных послеоперационных осложнений у категории пациентов, получивших операцию качества жизни.

Заключение

Лапароскопические операции по поводу ГПОД, осложненных ГЭРБ являются высокоэффективным и безопасным методом лечения данной категории пациентов, имеют минимальную летальность, низкий процент осложнений. Полученные в нашем исследовании отдаленные результаты сравнения эффективности использования сетчатых имплантов не показали преимущества перед обычной шовной пластикой дефекта ПОД. Учитывая так же возможное появление тяжелых осложнений в позднем послеоперационном периоде, таких как аррозия сетчатого импланта или тяжелой дисфагии, мы не можем рекомендовать рутинное применение аллопластики при лапароскопической коррекции ГПОД. Однако, беря во внимание имеющиеся противоречивые литературные данные, исследования по эффективности использования сетчатых имплантов нуждаются в уточнении и должны быть продолжены.

Список литературы

1. Пучков К.В., Филимонов В.Б. Грыжи пищевода отверстия диафрагмы. М.: Медпрактика-М, 2003. 172 с.
2. Andolfi C., Jalilvand A., Plana A., Fisichella P.M. Surgical Treatment of Paraesophageal Hernias: A Review. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2016, 26(10), pp. 778–783. doi:10.1089/lap.2016.0332.
3. Родин А.Г., Базаев А. В., Никитенко А.И. Хирургическое лечение грыж пищевода отверстия диафрагмы у больных пожилого возраста // Медицинский альманах. 2014. 3. С.117–120.
4. Грубник В.В., Малиновский А.В. Критические аспекты лапароскопической хирургии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и грыж пищевода отверстия диафрагмы: монография / Грубник В.В., Малиновский А.В. Одесса: ВМВ-типография, 2015. 106 с., илл. – 34 с.
5. Зябрева И.А., Джулай Т.Е. Грыжи пищевода отверстия диафрагмы: спорные, нерешенные и перспективные аспекты проблемы (обзор литературы) // Верхневолжский медицинский журнал. 2015.14(4). С. 24–28.
6. Калинина Е.А., Пряхин А.Н. Технические аспекты лапароскопической пластики грыж пищевода отверстия диафрагмы: обзор литературы и собственный опыт // Вестник Южно-Уральского ГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». 2014. 14(3). С. 54–60.
7. Грубник В.В., Малиновский А.В. Анализ отдаленных результатов лапароскопической пластики грыж пищевода отверстия диафрагмы и фундопликации по Ниссену // Клінічна хірургія. 2012. 10. С. 34–36.
8. Leberthal A., Waterford S.D., Fisichella P.M. Treatment and controversies in paraesophageal hernia repair. *Front Surg*. 2015, 2(13). doi:10.3389/fsurg.2015.00013.
9. Kohn G.P., Price R.R., DeMeester S.R., Zehetner J. Guidelines for the management of hiatal hernia. *Surgical endoscopy*. 2013, 27(12), pp. 4409–4428. doi:10.1007/s00464-013-3173-3/.
10. Повторные лапароскопические операции при рецидиве гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и грыжи пищевода отверстия диафрагмы / Э.А. Галлямов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019. 2. С. 26-31. Doi:10.17116/hirurgia201902126
11. Dallemagne B, Kohnen L, Perretta S, Weerts J, Markiewicz S, Jhaes C. Laparoscopic repair of paraesophageal hernia. Long-term follow-up reveals good clinical outcome despite high radiological recurrence rate. *Ann Surg*. 2011. 253. pp. 291–296.
12. Oelschlager BK, Pellegrini CA, Hunter JG, Brunt ML, Soper NJ, Sheppard BC et al. Biologic prosthesis to prevent recurrence after laparoscopic paraesophageal hernia repair: long-term follow-up from a multicenter, prospective, randomized trial. *J Am Coll Surg*. 2011, 213, pp. 461–468. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2011.05.017.
13. Kuster G.G., Gilroy S. Laparoscopic technique for repair of paraesophageal hiatal hernias. *J Laparoendosc Surg*. 1993, 3, pp. 331–338. doi:10.1089/lps.1993.3.331
14. Frantzides C.T., Madan A.K., Carlson M.A., Stavropoulos G.P. A prospective, randomized trial of laparoscopic polytetrafluoroethylene (PTFE) patch repair vs simple cruroplasty for large hiatal hernia. *Arch Surg*. 2002, 137, pp. 649–652. doi:10.1001/archsurg.137.6.649.
15. Li J., Cheng T. Mesh erosion after hiatal hernia repair: the tip of the iceberg? *Hernia*. 2019 Dec, 23(6), pp. 1243–1252. doi:10.1007/s10029-019-02011-w.

16. Watson DI, Thompson SK, Devitt PG, Smith L, Woods SD, Aly A et al. Laparoscopic repair of very large hiatus hernia with sutures vs absorbable vs non-absorbable mesh - A randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2015, 261, pp. 282–289. doi:10.1097/SLA.0000000000000842.

17. Velanovich V. Comparison of generic (SF-36) vs. disease-specific (GERD-HRQL) quality-of-life scales for gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg*. 1998, 2, pp. 141–5. doi:10.1016/s1091-255x(98)80004-8.

18. Balague C., Fdez-Anan' n S., Sacoto D., Targarona E.M. Paraesophageal Hernia: To Mesh or Not to Mesh? The Controversy Continues. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2020 Feb, 30(2), pp. 140–146. doi:10.1089/lap.2019.0431.

19. Granderath FA, Schweiger UM, Kamolz T, Asche KU, Pointner R. Laparoscopic Nissen fundoplication with prosthetic hiatal closure reduces postoperative intrathoracic wrap herniation: Preliminary results of a prospective randomized functional and clinical study. *Arch Surg*. 2005, 140, pp. 40–48. doi:10.1001/archsurg.140.1.40.

20. Bernabé M.Q., Adelina E.C. Use of absorbable meshes in laparoscopic paraesophageal hernia repair. *World J Gastrointest Surg*. 2019, 11(10), pp. 388–394. doi:10.4240/wjgs.v11.i10.388.

21. Tam V., Winger D.G., Nason K.S. A systematic review and meta-analysis of mesh versus suture cruroplasty in laparoscopic large hiatal hernia repair. *Am J Surg*. 2016 Jan, 211(1), pp. 226–38. doi:10.1016/j.amjsurg.2015.07.007.

22. Huddy J.R., Markar S.R., Ni M.Z., Morino M., Targarona E.M., Zaninotto G. et al. Laparoscopic Repair of Hiatus Hernia: Does Mesh Type Influence Outcome? A Meta-Analysis and European Survey Study. *Surg Endosc*. 2016, 30(12), pp. 5209–5221. doi:10.1007/s00464-016-4900-3.

23. Zhang C., Liu D., Li F., Watson D.I., Gao X., Koetje J.H. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic mesh versus suture repair of hiatus hernia: objective and subjective outcomes. *Surg Endosc*. 2017, 31(12), pp. 4913–4922. doi:10.1007/s00464-017-5586-x.

24. Sathasivam R, Bussa G, Viswanath Y, Obuobi RB, Gill T, Reddy A et al. Mesh hiatal hernioplasty versus suture cruroplasty in laparoscopic paraesophageal hernia surgery; a systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg*. 2019, 42, pp. 53–60. doi:10.1016/j.asjsurg.2018.05.001.

25. Oor J.E., Roks D.J., Koetje J.H., Broeders J.A., Westreenen H.L., Nieuwenhuijs V.B. et al. Randomized clinical trial comparing laparoscopic hiatal hernia repair using sutures versus sutures reinforced with non-absorbable mesh. *Surg Endosc*. 2018, 32(11), pp. 4579–4589. doi:10.1007/s00464-018-6211-3.

26. Kaplan J.A., Schecter S., Lin M.Y., Rogers S.J., Carter J.T. Morbidity and Mortality Associated With Elective or Emergency Paraesophageal Hernia Repair. *JAMA Surg*. 2015, 150(11), pp. 1094–1096. doi:10.1001/jamasurg.2015.1867

27. Müller-Stich B.P., Holzinger F., Kapp T., Klaiber C. Laparoscopic hiatal hernia repair: long-term outcome with the focus on the influence of mesh reinforcement. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2006, 20(3), pp. 380–384. doi:10.1007/s00464-004-2272-6.

References

1. Puchkov K.V., Filimonov V.B. Hiatal Hernias. Moscow: Medpraktika-M, 2003. 172 p. [In Russian]

2. Andolfi C., Jalilvand A., Plana A., Fisichella P.M. Surgical Treatment of Paraesophageal Hernias: A Review. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2016, 26(10), pp. 778–783. doi:10.1089/lap.2016.0332.

3. Rodin A.G., Bazaev A.V., Nikitenko A.I. Surgical treatment of hiatal hernia of elderly patients. *Medical Almanac*. 2014, (3), pp. 117–120. [In Russian]

4. Grubnik V.V. Malinovskii A.V. Kriticheskie aspekty laparoskopicheskoi hirurgii gastroesofagealnoi refluksnoi bolezni I gryzhn pishevodnogo otverstiya diafragmy: monografiya [Critical aspects of laparoscopic surgery for gastroesophageal reflux disease and hiatal hernias: monograph], Odessa: VMV - printing house, 2015. 106 p, ill. - 34 p. [In Russian]

5. Zyabreva I.A., Dzhulay T.E. Hiatal hernia: controversial, unsettled and prospective aspects (literature review). *Upper Volga Medical Journal*. 2015, 14(4), pp. 24–28. [In Russian]

6. Kalinina E.A., Pryakhin A.N. Technical aspects of laparoscopic hiatal hernia repair: literature review and own experience. *Bulletin of the South Ural State University Series "Education, Healthcare Service, Physical Education"*. 2014, 14(3), pp. 54–60. [In Russian]

7. Grubnik V.V., Malynovskiy A.V. Analysis of long-term results of laparoscopic repair of hiatal hernias and Nissen fundoplication. *Klinicheskaya khirurgiya*. 2012, 10, pp. 34–36. [In Russian]

8. Leenthal A., Waterford S.D., Fisichella P.M. Treatment and controversies in paraesophageal hernia repair. *Front Surg*. 2015, 2(13). doi:10.3389/fsurg.2015.00013.

9. Kohn G.P., Price R.R., DeMeester S.R., Zehetner J. Guidelines for the management of hiatal hernia. *Surgical endoscopy*. 2013, 27(12), pp. 4409–4428. doi:10.1007/s00464-013-3173-3/.

10. Gallyamov E.A., Lutsevich O.E., Kubyshev V.A., Erin S.A., Agapov M.A., Presnov K.S. et al. Redo laparoscopic surgery for recurrent gastroesophageal reflux disease and hiatal hernia. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2019, 2, pp. 26–31. doi:10.17116/hirurgia201902126 [In Russian]

11. Dallemagne B, Kohnen L, Perretta S, Weerts J, Markiewicz S, Jhaes C. Laparoscopic repair of paraesophageal hernia. Long-term follow-up reveals good clinical outcome despite high radiological recurrence rate. *Ann Surg*. 2011. 253. pp. 291–296.

12. Oelschlager BK, Pellegrini CA, Hunter JG, Brunt ML, Soper NJ, Sheppard BC et al. Biologic prosthesis to prevent recurrence after laparoscopic paraesophageal hernia repair: long-term follow-up from a multicenter, prospective, randomized trial. *J Am Coll Surg*. 2011, 213, pp. 461–468. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2011.05.017.

13. Kuster G.G., Gilroy S. Laparoscopic technique for repair of paraesophageal hiatal hernias. *J Laparoendosc Surg*. 1993, 3, pp. 331–338. doi:10.1089/lps.1993.3.331

14. Frantzides C.T., Madan A.K., Carlson M.A., Stavropoulos G.P. A prospective, randomized trial of laparoscopic polytetrafluoroethylene (PTFE) patch repair vs simple cruroplasty for large hiatal hernia. *Arch Surg*. 2002, 137, pp. 649–652. doi:10.1001/archsurg.137.6.649.

15. Li J., Cheng T. Mesh erosion after hiatal hernia repair: the tip of the iceberg? *Hernia*. 2019 Dec, 23(6), pp. 1243–1252. doi:10.1007/s10029-019-02011-w.

16. Watson DI, Thompson SK, Devitt PG, Smith L, Woods SD, Aly A et al. Laparoscopic repair of very large hiatus hernia with sutures vs absorbable vs non-absorbable mesh - A randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2015, 261, pp. 282–289. doi:10.1097/SLA.0000000000000842.

17. Velanovich V. Comparison of generic (SF-36) vs. disease-specific (GERD-HRQL) quality-of-life scales for gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg*. 1998, 2, pp. 141–5. doi:10.1016/s1091-255x(98)80004-8.

18. Balague C., Fdez-Anan' n S., Sacoto D., Targarona E.M. Paraesophageal Hernia: To Mesh or Not to Mesh? The Controversy Continues. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2020 Feb, 30(2), pp. 140–146. doi:10.1089/lap.2019.0431.

19. Granderath FA, Schweiger UM, Kamolz T, Asche KU, Pointner R. Laparoscopic Nissen fundoplication with prosthetic hiatal closure reduces postoperative intrathoracic wrap herniation: Preliminary results of a prospective randomized functional and clinical study. *Arch Surg*. 2005, 140, pp. 40–48. doi:10.1001/archsurg.140.1.40.
20. Bernabé M.Q., Adelina E.C. Use of absorbable meshes in laparoscopic paraesophageal hernia repair. *World J Gastrointest Surg*. 2019, 11(10), pp. 388–394. doi:10.4240/wjgs.v11.i10.388.
21. Tam V., Winger D.G., Nason K.S. A systematic review and meta-analysis of mesh versus suture cruroplasty in laparoscopic large hiatal hernia repair. *Am J Surg*. 2016 Jan, 211(1), pp. 226–38. doi:10.1016/j.amjsurg.2015.07.007.
22. Huddy J.R., Markar S.R., Ni M.Z., Morino M., Targarona E.M., Zaninotto G. et al. Laparoscopic Repair of Hiatus Hernia: Does Mesh Type Influence Outcome? A Meta-Analysis and European Survey Study. *Surg Endosc*. 2016, 30(12), pp. 5209–5221. doi:10.1007/s00464-016-4900-3.
23. Zhang C., Liu D., Li F., Watson D.I., Gao X., Koetje J.H. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic mesh versus suture repair of hiatus hernia: objective and subjective outcomes. *Surg Endosc*. 2017, 31(12), pp. 4913–4922. doi:10.1007/s00464-017-5586-x.
24. Sathasivam R, Bussa G, Viswanath Y, Obuobi RB, Gill T, Reddy A et al. Mesh hiatal hernioplasty versus suture cruroplasty in laparoscopic paraesophageal hernia surgery; a systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg*. 2019, 42. pp. 53–60. doi:10.1016/j.asjsur.2018.05.001.
25. Oor J.E., Roks D.J., Koetje J.H., Broeders J.A., Westreenen H.L., Nieuwenhuijs V.B. et al. Randomized clinical trial comparing laparoscopic hiatal hernia repair using sutures versus sutures reinforced with non-absorbable mesh. *Surg Endosc*. 2018, 32(11), pp. 4579–4589. Doi:10.1007/s00464-018-6211-3.
26. Kaplan J.A., Schecter S., Lin M.Y., Rogers S.J., Carter J.T. Morbidity and Mortality Associated With Elective or Emergency Paraesophageal Hernia Repair. *JAMA Surg*. 2015, 150(11), pp. 1094–1096. doi:10.1001/jamasurg.2015.1867
27. Müller-Stich B.P., Holzinger F., Kapp T., Klaiber C. Laparoscopic hiatal hernia repair: long-term outcome with the focus on the influence of mesh reinforcement. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2006, 20(3), pp. 380–384. doi:10.1007/s00464-004-2272-6.

Информация об авторах

Совпель Игорь Владимирович – к.м.н., заведующий операционным отделением, Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря, доцент кафедры онкологии, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, г. Донецк, ул. Полоцкая 2а, Донецкая Народная Республика. e-mail: sovpelman@gmail.com

Гринцов Александр Григорьевич - д.м.н., профессор, заведующий кафедры хирургии стоматологического факультета, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, г. Донецк, ул. Полоцкая 2а, Донецкая Народная Республика. e-mail: aggrintsov@gmail.com

Ищенко Роман Викторович - д.м.н., Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, г. Москва, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, г. Москва, г. Москва, Ореховый бульвар, 28,

Российская Федерация, зам. главного врача по хирургии. e-mail: ishenkorv@rambler.ru

Совпель Олег Владимирович – д.м.н., зав. онкохирургическим отделением №6 Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря, профессор кафедры онкологии, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, г. Донецк, ул. Полоцкая 2а, Донецкая Народная Республика. e-mail: sovpeloleg@gmail.com

Information about authors

Sovpel Igor Vladimirovich – PhD, State Educational Organization of Higher Professional Education M. Gorky Donetsk National Medical University. Donetsk, Polotckaya St. 2a, Donetsk People's Republic. e-mail: sovpelman@gmail.com

Grintsov Aleksandr Grigorievich – MD, prof., State Educational Organization of Higher Professional Education M. Gorky Donetsk National Medical University. Donetsk, Polotckaya St. 2a, Donetsk People's Republic. aggrintsov@gmail.com

Ishenko Roman Viktorovich – MD, Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Orekhovyi bulvar, 28, Russian Federation. ishenkorv@rambler.ru

Sovpel Oleg Vladimirovich - State Educational Organization of Higher Professional Education M. Gorky Donetsk National Medical University. Donetsk, Polotckaya St. 2a, Donetsk People's Republic. sovpeloleg@gmail.com

DOI:

УДК: 617.3

© Лазишвили Г.Д., Егиязарян К.А., Никишин Д.В., Воронцов А.А., Шпак М.А., Клинов Д.В., 2020

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОЛЛАГЕНОВЫХ МЕМБРАН ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ ПОЛНОСЛОЙНЫХ ДЕФЕКТОВ ГИАЛИНОВОГО ХРЯЩА

ЛАЗИШВИЛИ Г.Д.^{1, а}, ЕГИАЗАРЯН К.А.^{1, b}, НИКИШИН Д.В.^{2, c}, ВОРОНЦОВ А.А.^{3, d}, ШПАК М.А.^{1, b},
КЛИНОВ Д.В.^{4, e}, СИРОТИН И.В.^{1, b}

¹ ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет» им.Н.И.Пирогова Минздрава России, 117997, г.Москва, ул.Островитянова д.1

² ООО «Аптос групп». 115432, Москва, Проектируемый проезд №4062, д.6, стр.2, офис 23

³ Клиника «Ветеринарный центр хирургии и онкологии доктора Воронцова», МО, 142715, Совхоз Ленина 3а

⁴ Лаборатория медицинских нанотехнологий ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России, 119435, Москва, Малая Пироговская, д. 1а

Резюме. Статья посвящена изучению в экспериментальных условиях эффективности технологии AMIC при хирургическом лечении полнослойных дефектов гиалинового хряща. Цель исследования - изучить биологический потенциал коллагеновых мембран и их способность к трансформации в хрящевую ткань. Исследование проводилось на 4-х свиньях. На суставах задних конечностей формировались полнослойные дефекты хряща и имплантация 2-х разных по структуре и составу коллагеновых мембран. Животные выводились из эксперимента в сроки 2,3,4,6 месяцев после операции. В статье представлен морфологический анализ характера регенерации хрящевой ткани через 6 месяцев после операции. Исследование показало высокий биологический потенциал коллагеновых мембран и их возможность трансформироваться в гиалиновый хрящ.

Ключевые слова: хрящ, локальные дефекты хряща, коленный сустав, технология AMIC, костно-хрящевой дефект, коллагеновая мембрана, мозаичная пластика.

EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF THE USE OF COLLAGEN MEMBRANES FOR THE RECONSTRUCTION OF FULL-THICKNESS DEFECTS IN HYALINE CARTILAGE

LAZISHVILI G.D.^{1, a}, EGIAZARYAN K.A.^{1, b}, NIKISHIN D.V.^{2, c}, VORONCOV A.A.^{3, d},
SHPAK M.A.^{1, b}, KLINOV D.V.^{4, e}, SIROTIN I.V.^{1, b}

¹ Pirogov Medical University, 1 Ostrovityanova st. Moscow, 117997

² Aptos Group LLC. 115432, Moscow, Proektiruemi proezd No 4062, d.6, str. 2, office 23

³ Clinic "Veterinary Center of Surgery and Oncology Dr. Vorontsov", Moscow Region, 142715, Sovhoz Lenina 3a

⁴ Laboratory of Medical Nanotechnologies, 119435, Moscow, Malaya Pirogovskaya, 1a

Abstract. The article is devoted to the experimental study of the effectiveness of AMIC technology in the surgical treatment of full-thickness defects in hyaline cartilage. Purpose of the study - study the biological potential of collagen membranes and their ability to transform into cartilage tissue. The study was conducted on 4 pigs. On the joints of the hind limbs, full-thickness cartilage defects and implantation of 2 different collagen membranes were formed. Animals were removed from the experiment in the period 2,3,4,6 months after surgery. The article presents a morphological analysis of the nature of cartilage tissue regeneration 6 months after surgery. The study showed the high biological potential of collagen membranes and their ability to transform into hyaline cartilage.

Keywords: cartilage, local cartilage defects, knee joint, AMIC technology, osteochondral defect, collagen scaffold, mosaic-plasty.

^a E-mail: guramlaz@gmail.com

^b E-mail: rsmu@rsmu.ru

^c E-mail: nikishindv@gmail.com

^d E-mail: vetdr.aav@mail.ru

^e E-mail: klinov.dmitry@mail.ru

Введение: Проблема хирургического лечения локальных полнослойных поражений гиалинового хряща коленного сустава (КС) остается актуальным направлением современной травматологии и ортопедии [1,2,3]. На долю данной патологии приходится до 10-25% клинических случаев, среди всех травм и заболеваний КС [4,5,6,7,8,9,10]. Нередко локальные полнослойные дефекты хряща КС не имеют клинических и МРТ проявлений, а являются операционными находками. Примечателен тот факт, что, в подавляющем большинстве случаев, данному заболеванию подвержены лица молодого, трудоспособного возраста, а последствия данного заболевания имеют больше социальное и экономическое значение [5,9,10,11,12,13].

До сих пор в отечественной литературе нет единых показаний к хирургическому лечению полнослойных поражений хряща; отсутствуют четкие рекомендации в отношении выбора методики хирургической коррекции хрящевых дефектов; не определены показания и не изучены результаты использования биотехнологий для восстановления хрящевой ткани; нет четких рекомендаций по использованию коллагеновых мембран и др. Эти и многие другие факторы определяют актуальность данного направления хирургии и целесообразность изучения биологического потенциала коллагеновых матриц для восстановления полнослойных поражений хрящевой ткани.

За последнее десятилетие для восстановления хрящевых дефектов в клиническую практику стали широко внедряться разнообразные биотехнологии, в том числе и технология индуцированного матрицей аутохондрогенеза - AMIC (autologous matrix induced chondrogenesis) [1,8,13,14]. Она основана на туннелизации субхондральной кости, для обеспечения транспорта на поверхность дефекта костного мозга, и регенеративной способности его стромальных клеток. Образующийся в результате этого «суперсгусток» костного мозга стабилизируется коллагеновой мембраной, имплантируемой в зону поражения хряща.

Несмотря на многочисленные исследования в этой области и широкое использование технологии AMIC в мировой клинической практике, остается много спорных и нерешенных вопросов, таких как: сроки деградации и характер трансформации коллагеновых мембран, степень выдерживаемой ими нагрузки, вид и качество вновь образованной хрящевой ткани и др.

Высокая стоимость коллагеновых мембран, произведенных зарубежными компаниями, ограничивает их широкое применение в отечественном здравоохранении. Однако, высокая потребность в выполнении операций по восстановлению дефектов хряща определила необходимость разработки отечественного аналога, отвечающего всем современным требованиям, предъявляемым клиницистами к коллагеновым мембранам.

Цель исследования: экспериментальным путем изучить биологический потенциал коллагеновых мембран и их способность к трансформации в хрящевую ткань.

В работе использовались два вида коллагеновых мембран. Мембрана Chondro-Gide (контрольная мембрана, производство зарубежной компании) – синтезирована из свиного коллагена 1 и 3-го типа (Рис.1а). Мембрана имеет двухслойную структуру (Рис.1б). Плотный поверхностный слой препятствует проникновению клеток костного мозга в полость сустава, что обеспечивает стабилизацию сгустка костного мозга на поверхности субхондральной кости. Пористый слой мембраны состоит из рыхлых коллагеновых волокон, способствующих проникновению клеток в мембрану и их адсорбции. Мембрана Chondro-Gide является одним из самых востребованных биопродуктов для восстановления хрящевой ткани и широко используется в клинической практике. Именно поэтому она выбрана нами в качестве контрольной мембраны.

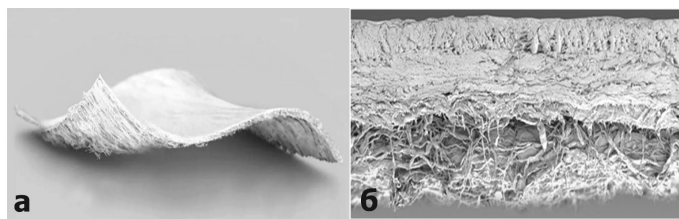


Рис.1. Коллагеновая мембрана Chondro-Gide (а) и ее двухслойная структура (б)

Мембрана Ортософт (основная мембрана, разработка отечественных ученых). Мембрана сформирована методом электроспиннинга из нановолокон диаметром 300-500 нм, состоящих из смеси полилактида и бычьего коллагена I-го типа. Мембрана имеет одинаковый микрорельеф и смачиваемость с обеих сторон (Рис.2а). Метод формирования мембраны и ее структура (Рис.2б) радикально отличаются от мембраны Chondro-Gide, что позволяет произвести объективный сравнительный анализ биологического потенциала обеих мембран и качество их трансформации в хрящевую ткань.

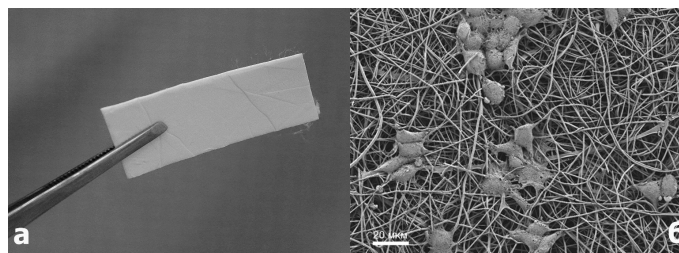


Рис.2. а - мембрана Ортософт. б – сканирующая электронная микроскопия показывает рост клеток на мембране.

Модель эксперимента: исследование проводилось на 4-х свиньях породы «русская белая». Настоящее экспериментальное исследование не противоречило этическим нормам

и Международным требованиям по гуманному отношению к лабораторным (экспериментальным) животным, а также ГОСТ Р ИСО 10993-1-2009 «Изделия медицинские».

Исследование выполнено с использованием анальгетиков системного действия, применяемых в ветеринарии и клинической медицине в соответствующих для конкретного животного дозировках. Респираторная поддержка при помощи наркозно-дыхательного аппарата, путем ингаляции кислородно-воздушной смеси по полужакрытому контуру.

На суставах двух задних конечностей каждого животного, с помощью круглого бора формировались полнослойные дефекты хряща прямоугольной формы, размером 1x0,5 см, достигающие до субхондральной кости (Рис.3а). На каждом суставе левых конечностей формировали по два дефекта: контрольный дефект (№1) – без имплантации мембраны, дефект (№2) – для имплантации мембраны Chondro Gide (Рис.3б).

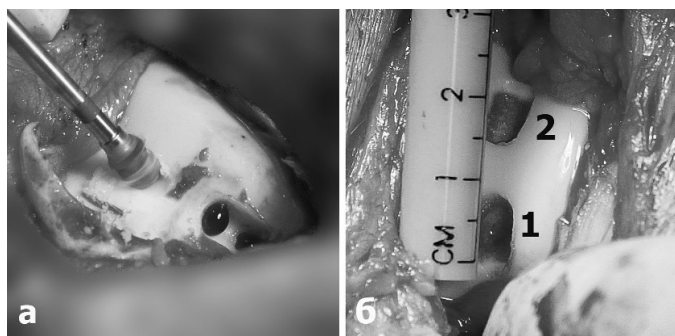


Рис.3. а-формирование хрящевых дефектов бором на левой конечности; б-сформировано 2 полнослойных дефекта хряща (1-контрольный дефект, 2-для имплантации мембраны Chondro-Gide).

На суставах правых конечностей формировался один дефект (№3) – для имплантации мембраны Ортософт. Первым трем животным перед имплантацией мембран выполнялась туннелизация субхондральной кости тонким сверлом (диаметр 1,5 мм); четвертому животному туннелизация не выполнялась. Мембраны моделировались по форме и размеру дефектов, и фиксировались к субхондральной кости с помощью фибринового клея (Рис.4).

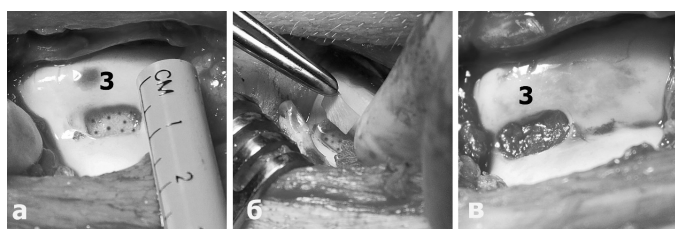


Рис.4. а - форма и размеры дефекта хряща № 3 после туннелизации субхондральной кости; б - этап имплантации коллагеновой мембраны Ортософт; в - дефект хряща после имплантации коллагеновой мембраны;

Животные выводились из эксперимента в сроки 2,3,4,6 месяцев после операции. Для последующего морфологического исследования предоставлялось по 2 крупных костных фрагмента с имплантированными мембранами (Рис.5). Из каждой

области эксперимента забирались по 3 фрагмента: из самых крайних точек и из центра. Образцы тканей фиксировали в нейтральном 7%-м формалине. В дальнейшем проводилась декальцинация этих фрагментов. Далее проводили через батарею спиртов возрастающей концентрации и заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином – эозином и по методу Ван-Гизона.

Используя микроскоп с разрешением 12 мегапикселей, с каждого гистологического препарата проводили оценку: воспалительной реакции, клеточного состава, коллагеновых волокон, остеогенеза. Кроме этого изучалась толщина: интактного хряща; хряща у края вмешательства; хряща в центре вмешательства; соединительной ткани в области имплантации; кортикальной пластинки в интактной области; кортикальной пластинки у края вмешательства; кортикальной пластинки в центре вмешательства; площадь кровеносных сосудов; объемы костной ткани; объем хрящевой ткани; объем соединительной ткани; объем кровеносных сосудов.

Ниже представлен макро и микроскопический анализ характера регенерации хрящевой и костной тканей через 6 месяцев после туннелизации субхондральной кости и имплантации коллагеновых мембран.

При макроскопическом анализе дефекта № 1 (без имплантации мембран) отмечалось прогрессирующее увеличение его размеров без признаков регенерации хрящевой ткани на поверхности дефекта (Рис.5а). Микроскопическое исследование показало признаки прогрессирующей деструкции костной ткани и отсутствие признаков хондрогенеза. Исход операции расценен как неудовлетворительный. В связи с этим мы не будем представлять результаты гистологического исследования биологических материалов из зоны дефекта №1. Это экспериментальное наблюдение еще раз подтверждает низкую эффективность одной лишь туннелизации субхондральной кости, что ставит под сомнение целесообразность выполнения подобных операций.

В тоже время поверхность дефектов № 2 и 3 (с имплантацией мембран) была выстлана стабильной, однородной консистенции, жизнеспособной хрящевой тканью (Рис.5а,б). Увеличения размеров дефектов не наблюдалось. Макроскопические результаты операции расценены как хорошие.

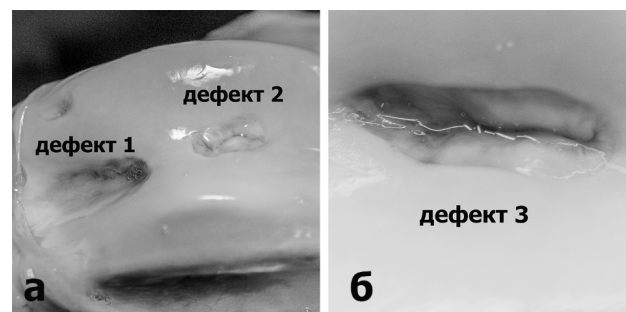


Рис.5. Макроскопическая картина костно-хрящевых дефектов через 6 месяцев после их формирования и имплантации коллагеновых мембран.

Представляем микроскопический анализ характера регенерации костно-хрящевых дефектов. Исследовались биологические материалы из разных участков дефекта. Для данной публикации представлен гистологический анализ тканей только из центральной части дефектов 2 и 3.

Дефект № 2 (имплантация мембраны Chondro-Gide). При исследовании гистологических стекол, окрашенных гематоксилином и эозином, воспалительного процесса, лейкоцитарной инфильтрации, не выявлено. Граница разрушенного хряща, не четкая. По центру сформировалась щелевидная полость, подлежащая костная ткань подверглась резорбции (глубина резорбции несколько уменьшилась по сравнению с 3-х месячным результатом), на месте резорбированной костной ткани сформировалась грубоволокнистая соединительная ткань, с тенденцией к образованию костной ткани по краю дефекта и множественными островками хондроцитов в толще дефекта. Дефект имеет колбообразную форму, и формирование неохондроцитов происходит активнее в направлении от периферии к центру. Имеются отдельные щелевидные полости в толще грубоволокнистой соединительной ткани. На дне дефекта между соединительной тканью и костной тканью формируется довольно выраженная прослойка, состоящая из жировых клеток. Процессы неоангиогенеза выраженные. Также в толще соединительной ткани форми-

руются островки хондроцитов (Рис.6). Результаты морфометрии представлены в Таблице 1.

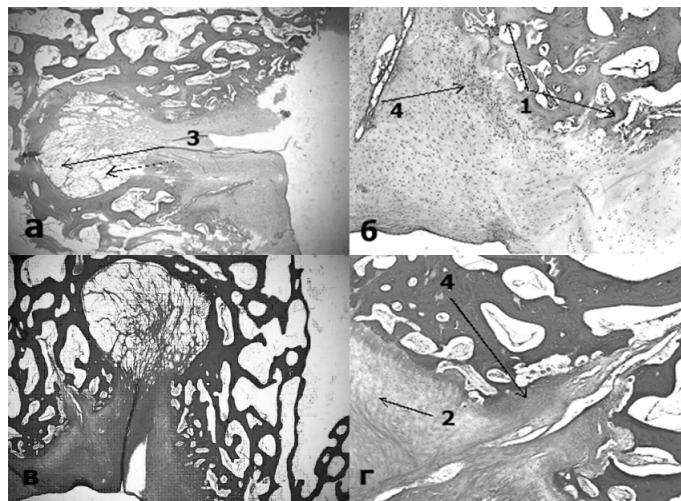


Рис.6. Микроскопический анализ центральной части дефекта № 2 после имплантации мембраны Chondro Gide. А - окраска гематоксилином и эозином, х40; Б-окраска гематоксилином и эозином, х100; В – окраска по методу Ван-Гизона, х40; Г - окраска по методу Ван-Гизона, х100. 1. Формирование остеоида (новообразованной костной ткани); 2. Грубоволокнистая соединительная ткань; 3. Адипоциты (жировые клетки). 4. Неохондрогенез (новообразованные хондроциты).

Таблица 1

Размерные характеристики гистологического строения центра дефекта № 2

	Min	Max	Mean	Standard Error
Толщина интактного хряща, мкм	690,23	993,28	838,67	19,12
Толщина хряща у края вмешательства, мкм	131,19	394,09	247,98	17,11
Толщина хряща в центре вмешательства, мкм	162,53	377,61	252,68	12,19
Толщина соединительной ткани в области имплантации, мкм	575,94	1587,86	900,58	72,43
Толщина кортикальной пластинки в интактной области, мкм	47,57	154,95	102,18	6,60
Толщина кортикальной пластинки у края вмешательства, мкм	42,21	154,61	94,71	6,78
Толщина кортикальной пластинки в центре вмешательства, мкм	137,21	237,80	184,76	5,48
Площадь кровеносных сосудов, мкм ²	831595,17	1865128,00	1304367,94	78063,84
Объем костной ткани, %	14,99	19,90	17,41	0,36
Объем хрящевой ткани, %	8,20	17,80	15,04	0,72
Объем соединительной ткани, %	11,35	20,10	17,03	0,56
Объем кровеносных сосудов, %	9,17	15,60	11,91	0,42

Таким образом, при гистологическом исследовании центральной части дефекта 2 были отмечены ускоренные репаративные процессы, формирование островков хрящевой ткани в непосредственной близости к суставной поверхности. Также отмечены незначительные изменения глубины дефекта. Из негативных моментов отмечается образование прослойки жировых клеток между соединительно-тканной мозолью и костной тканью, а также наличие щелевидной полости.

Дефект № 3 (имплантация мембраны Ортософт). При исследовании гистологических стекол, окрашенных гематоксилином и эозином, воспалительного процесса, лейкоцитарной инфильтрации, не выявлено. Выявляется размытая граница разрушенного хряща, подлежащая костная ткань подверглась резорбции, на месте резорбированной костной ткани сформировалась преимущественно грубоволокнистая соединительная ткань и фибрин, с тенденцией к образованию костной ткани. Губчатое вещество – идентично группе с Chondro-Gide. Также произошли изменения в области дефекта. Он разделился на 2 части. Первая часть локализовалась в костной ткани и была представлена округлой полостью, отграниченной сплошным рядом костных трабекул. Полость была заполнена соединительной тканью, фибрином и кровеносными сосудами (имеет минимальные размеры, практически полностью закрылась). Вторая часть располагается на месте поврежденного хряща была представлена грубоволокнистой тканью и хондроцитами примерно в равной степени. Причем, толщина восстановилась до исходных значений толщины не поврежденного хряща. Обе эти части не разграничены кортикальной пластинкой костной ткани. Формирование неохондроцитов происходит как в направлении от периферии к центру, так и отдельными островками по всей толще грубоволокнистой соединительной ткани. Процессы неангиогенеза выраженные. Также в толще со-

единительной ткани формируются островки хондроцитов. На дне происходит формирование адипоцитов (Рис.7). Результаты морфометрии представлены в Таблице 2.

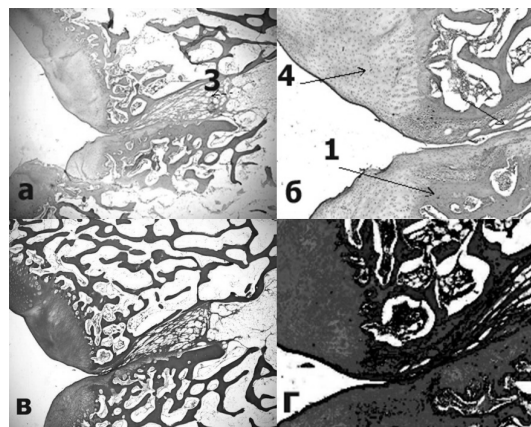


Рис.7. Микроскопический анализ центральной части дефекта № 3 после имплантации мембраны Ортософт. А. окраска гематоксилином и эозином, x40; Б. окраска гематоксилином и эозином, x100; В. окраска по методу Ван-Гизона, x40; Г. окраска по методу Ван-Гизона, x100. 1. Формирование остеоида (новообразованной костной ткани); 2. Грубоволокнистая соединительная ткань; 3. Адипоциты (жировые клетки). 4. Неохондрогенез (новообразованные хондроциты).

Таким образом, при гистологическом исследовании центральной части образца отмечены ускоренные репаративные процессы (не уступающие, а в некоторых моментах превосходящих Chondro-Gide), формирование островков хрящевой ткани в непосредственной близости к суставной поверхности, а также восстановление толщины поврежденного хряща. В отличие от всех групп мембрана Ортософт показала более короткие сроки закрытия дефекта и ускоренные репаративные процессы.

Таблица 2

Размерные характеристики гистологического строения центра дефекта № 3

	Min	Max	Mean	Standard Error
Толщина интактного хряща, мкм	804,43	981,34	886,35	10,44
Толщина хряща у края вмешательства, мкм	286,13	551,29	377,50	17,06
Толщина хряща в центре вмешательства, мкм	231,90	422,67	335,94	13,47
Толщина соединительной ткани в области имплантации, мкм	1198,61	2283,81	1688,66	71,60
Толщина кортикальной пластинки в интактной области, мкм	47,93	122,20	84,53	5,15
Толщина кортикальной пластинки у края вмешательства, мкм	31,58	131,87	91,66	5,75

Продолжение Таблицы 2.

Толщина кортикальной пластинки в центре вмешательства, мкм	50,11	286,96	142,66	19,93
Площадь кровеносных сосудов, мкм ²	990806,30	2176230,00	1398323,80	73734,31
Объем костной ткани, %	27,30	32,70	30,23	0,34
Объем хрящевой ткани, %	16,90	24,70	19,99	0,43
Объем соединительной ткани, %	13,80	22,47	18,19	0,53
Объем кровеносных сосудов, %	9,50	18,10	12,79	0,65

Выводы. Подводя итог, хотим отметить, что оба исследуемых материала показали отличные результаты в регенерации гиалинового хряща. Однако более детальный анализ данных гистологического исследования выявил следующие особенности:

- Мембрана Ортософт в месте дефекта создавала более благоприятные условия для репаративных процессов, что подтверждается самыми короткими сроками закрытия дефекта собственной соединительной тканью. Созревание соединительной ткани протекает в более короткие сроки.

- В зоне имплантации мембраны Ортософт, хондрогенез протекал по «рассыпному» типу – в сформированной грубоволокнистой соединительной ткани появлялись «островки» гиалинового хряща. Данные островки первоначально располагались на удалении друг от друга, но имели тенденцию к слиянию между собой. И процессы неохондрогенеза протекали не только на границе со здоровой тканью, но и в толще соединительно-тканной мозоли. В отличие от зоны имплантации мембраны Chondro-Gide, где выявлялся только «краевой» неохондрогенез. Во всех случаях хрящевая ткань, при неохондрогенезе, была представлена гиалиновым хрящом.

- Эффективность мембраны Оортософт подтверждается цифровыми значениями объема костной и хрящевой ткани. Эти значения статистически достоверно преобладают над цифрами соответствующих параметров при применении мембраны Chondro-Gide.

Таким образом, проведенное исследование подтвердило эффективность применения коллагеновых мембран для регенерации хрящевой ткани.

В заключении можно подвести промежуточный итог. С одной стороны, выполненная работа, безусловно, позволяет сделать конкретные практические выводы и обозначает ориентиры для будущих исследователей. Работа в очередной раз подтверждает эффективность и перспективность применения технологии АМІС в различных случаях повреждений суставного хряща. С другой стороны, эксперимент отчетливо показывает, что практика туннелизации субхондральной

кости без использования мембран не имеет под собой обоснованной базы и не вносит заметный вклад в процесс восстановления хрящевой ткани.

Также работа однозначно демонстрирует перспективы дальнейшего развития технологии АМІС с появлением новых материалов. Эксперимент показал, что композитная мембрана Ортософт не уступает, а в ряде случаев превосходит показатели существующей мембраны. В случае применения мембраны Chondro-Gide образование гиалинового хряща происходит в основном по краям дефекта, в центре превалирует грубоволокнистая соединительная ткань и островки хондроцитов. В случае применения композитной мембраны Ортософт весьма показательны следующие моменты: во-первых, образование хрящевой ткани в процентном соотношении заметно выше; во-вторых, ярко выражены островки хрящевой ткани в центре дефекта по всей его толще, скорость репарации клеток выше, что и является причиной, большего объема хрящевой ткани, и что очень важно, почти не выражена жировая прослойка между вновь образованной тканью и субхондральной костью.

Какие вопросы мы можем адресовать будущим исследователям? Очень важно получить данные с более отдаленными исследованиями, а именно, более 6 месяцев. Также, были бы весьма интересными и ценными для практической области исследования с различными по составу мембранами. Еще больше оптимизма вызывает тот факт, что отечественные разработки и исследования продолжаются.

Список литературы

1. Гаркави А.В., Блоков М.Ю. Артроскопическая хондропластика локальных хрящевых дефектов коленного сустава с использованием коллагеновой мембраны Chondro-Gide // Кафедра травматологии и ортопедии. 2015. №3 (15). С.4 – 7.
2. Лазишвили Г.Д., Егиязарян К.А., Ратьев А.П., Шпак М.А., Маглаперидзе И.Г. Гибридная костно-хрящевая трансплантация - новый способ хирургического лечения рассекающего остеохондрита коленного сустава // Georgian Medical News. 2019. №10 (295). С.7-13.

3. Juneau C., Paine R., Chicas E., Gardner E., Bailey L., McDermott J. Current concepts in treatment of patellofemoral osteochondritis dissecans. *Int J Sports Phys Ther.* 2016, Vol.11, pp. 903–925.
4. Егиазарян К.А., Лазишвили Г.Д., Храменкова И.В., Шпак М.А., Бадриев Д.А. Алгоритм хирургического лечения больных с рассекающим остеохондритом коленного сустава // Вестник РГМУ. 2018. №2. С.77–83.
5. Лазишвили Г.Д., Егиазарян К.А., Ратьев А.П., Гордиенко Д.И., Бут-Гусаим А.Б., Чуловская И.Г., Сиротин И.В., Шпак М.А. Гибридная костно-хрящевая трансплантация – инновационная технология для хирургического лечения обширных костно-хрящевых дефектов коленного сустава. // Хирургическая практика. 2019. №4 (40). С.10–18.
6. Котельников Г.П., Ларцев Ю.В., Кудашев Д.С., Зуев-Ратников С.Д., Шорин И.С. Мозаичная хондропластика в лечении больных с деструктивно-дистрофическими и посттравматическими поражениями гиалинового хряща в коленном суставе – экспериментальные и клинические аспекты // Фундаментальные исследования. Медицинские науки. 2013. №9. С.252 – 255.
7. Маланин Д.А., Писарев В.Б., Новочадов В.В. Восстановление повреждений хряща в коленном суставе. Экспериментальные и клинические аспекты. М. : Волгоградское научное издательство, 2010. 455 с.
8. Gao L., Orth P., Cucchiari M., Madry H. Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis: A Systematic Review of the Clinical Evidence. *Am J Sports Med.* 2019, No. 1 (47), pp. 222–231
9. Kim S.H., Ha C.W., Park Y.B. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for clinical outcomes and cartilage repair in osteoarthritis of the knee: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery.* 2019, Vol.139, pp. 971 – 980.
10. Kon E., Filardo G., Brittberg M., Busacca M. et al. Multilayer biomaterial for osteochondral regeneration shows superiority vs microfractures for the treatment of osteochondral lesions in a multicentre randomized trial at 2 years. *Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy.* 2018, Vol. 26, pp. 2704 – 2715.
11. Герасименко М.А. Внутрисуставные хондральные и остеохондральные повреждения коленного сустава у пациентов молодого возраста // Новости хирургии. 2010. Том 18. №2. С.137 – 141.
12. Howard J.S., Mattacola C.G., Romine S.E., Lattermann C. Continuous passive motion, early weight bearing, and active motion following knee articular cartilage repair: evidence for clinical practice. *Cartilage.* 2010, Vol.1, pp. 276–286.
13. Benthien J.P., Behrens P. Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC) combining Microfracturing and a Collagen I/III Matrix for Articular Cartilage Resurfacing. *Cartilage.* 2010, №1, vol.1, pp. 65–68.
14. Girolamo L., Schönhuber H.I., Vigano M. et al. Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC) and AMIC Enhanced by Autologous Concentrated Bone Marrow Aspirate (BMAC) Allow for Stable Clinical and Functional Improvements at up to 9 Years Follow-Up: Results from a Randomized Controlled Study. *Journal of Clinical Medicine.* 2019, vol.8, No. 3, pp.392–405.
2. Lazushvili G.D., Egiazaryan K.A., Ratyev A.P., Shpak M.A., Maglaridze V.G. Гибридная костно-хрящевая трансплантация – новый способ хирургического лечения рассекающего остеохондрита коленного сустава. *Georgian Medical News.* 2019, No. 10 (295), pp.7–13 [In Russ].
3. Juneau C., Paine R., Chicas E., Gardner E., Bailey L., McDermott J. Current concepts in treatment of patellofemoral osteochondritis dissecans. *Int J Sports Phys Ther.* 2016, Vol.11, pp. 903–925.
4. Egiazaryan K.A., Lazishvili G.D., Hramenkova I.V., Shpak M.A., Badriev D.A. Algoritim hirurgicheskogo lechenija bolnich s rassekajushim osteochondritom kolennogo sustava. *Vestnik RGMU.* 2018, No. 2, pp.77–83 [In Russ].
5. Lazushvili G.D., Egiazaryan K.A., Ratyev A.P., Gordienko D.I., But-Gusaim A.B., Chulovskaja I.G., Sirotin I.V., Shpak M.A. Gibrinajna kostno-hriashevaja transplantacija – innovacionnaja tehnologija dla hirurgicheskogo lechenija obshirnih kostno-hriashevich defektov kolennogo sustava. *Hirurgicheskaja Praktika.* 2019, No. 4 (40), pp.10–18 [In Russ].
6. Kotelnikov G.P., Larcev U.V., Kudashev D.S., Zuev-Ratnikov S.D., Shorin I.S. Mozaichnaja hondroplastika v lechenii bolnich s destruktivno-distroficheskimi i posttravmaticheskimi porazhenijami gialinovogo hriashja v kolennom sustave – eksperimentalnije i klinicheskije aspekti. *Fundamentalnije issledovanija. Medicinskije nauki.* 2013, No. 9, pp. 252–255 [In Russ].
7. Malanin D.A., Picarev V.B., Novochadov V.V. Vosstanovlenije povregdenij hriashja v kolennom sustave. *Eksperimentalnije i klinicheskije aspekti.* M.: Volgogradskoje nauchnoje izdatelstvo, 2010. 444p. [In Russ].
8. Gao L., Orth P., Cucchiari M., Madry H. Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis: A Systematic Review of the Clinical Evidence. *Am J Sports Med.* 2019, No. 1 (47), pp. 222–231.
9. Kim S.H., Ha C.W., Park Y.B. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for clinical outcomes and cartilage repair in osteoarthritis of the knee: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery.* 2019, Vol.139, pp. 971 – 980.
10. Kon E., Filardo G., Brittberg M., Busacca M. et al. Multilayer biomaterial for osteochondral regeneration shows superiority vs microfractures for the treatment of osteochondral lesions in a multicentre randomized trial at 2 years. *Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy.* 2018, Vol. 26, pp. 2704 – 2715.
11. Gerasimenko M.A. Vnuyrisustavnye hondralnije i ostehondralnije povregdenija kolennogo sustava u pacientov mladogo vozrasta. *Novosti hirurgii.* 2010, T. 18, No. 2, pp.137–141 [In Russ].
12. Howard J.S., Mattacola C.G., Romine S.E., Lattermann C. Continuous passive motion, early weight bearing, and active motion following knee articular cartilage repair: evidence for clinical practice. *Cartilage.* 2010, Vol.1, pp.276–286.
13. Benthien J.P., Behrens P. Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC) combining Microfracturing and a Collagen I/III Matrix for Articular Cartilage Resurfacing. *Cartilage.* 2010, No. 1, vol.1, pp. 65–68.
14. Girolamo L., Schönhuber H.I., Vigano M. et al. Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC) and AMIC Enhanced by Autologous Concentrated Bone Marrow Aspirate (BMAC) Allow for Stable Clinical and Functional Improvements at up to 9 Years Follow-Up: Results from a Randomized Controlled Study. *Journal of Clinical Medicine.* 2019, V.8, No. 3, pp.392–405.

References

1. Garkavi A.V., Blokov M.U. Artroskopicheskaja hondroplastika lokalnih hriachevih defektov kolennogo sustava s ispolzovaniem kollagenovoi membrani Chondro-Gide. *Kafedra travmatologii i ortopedii.* 2015, No 3 (15), pp.4–7 [In Russ].

Информация об авторах

Лазишвили Гурам Давидович, д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ФГА-ОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Меди-

цинский Университет» им.Н.И.Пирогова Минздрава России, 117997, г.Москва, ул.Островитянова д.1, Тел моб. +7.916.657-59-96, e-mail: guramlaz@gmail.com

Егизарян Карен Альбертович, д.м.н., заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет» им.Н.И.Пирогова Минздрава России, 117997, г.Москва, ул.Островитянова д.1, e-mail: rsmu@rsmu.ru.

Никишин Дмитрий Викторович, Заместитель ген. директор по научным исследованиям и разработкам ООО «Аптос групп». 115432, Москва, Проектируемый проезд №4062, д.6, стр.2, офис 23. e-mail: nikishindv@gmail.com.

Воронцов Александр Алексеевич, к.в.н., главный врач клиники «Ветеринарный центр хирургии и онкологии доктора Воронцова», МО, 142715, Совхоз Ленина 3а, e-mail: vetdr.aav@mail.ru

Шпак Мария Алексеевна, аспирант кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет» им.Н.И.Пирогова Минздрава России, 117997, г.Москва, ул.Островитянова д.1, e-mail: rsmu@rsmu.ru.

Клинов Дмитрий Владимирович, Зав. Лабораторией медицинских нанотехнологий ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России, 119435, Москва, Малая Пироговская, д. 1а e-mail: klinov.dmitry@mail.ru

Сиротин Иван Владимирович, к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет» им.Н.И.Пирогова Минздрава России, 117997, г. Москва, ул.Островитянова д.1, e-mail: rsmu@rsmu.ru

Information about the authors

Lazishvili Guram Davidovich, MD., PhD, professor of department of traumatology and orthopaedy, Pirogov Medical University, 1 Ostrovityanova st. Moscow, 117997, phone +7.916.657-59-96, e-mail: guramlaz@gmail.com

Egizaryan Karen Albertovich, MD., PhD., professor, chief of department of traumatology and orthopaedy, Pirogov Medical University, 1 Ostrovityanova st. Moscow, 117997, e-mail: rsmu@rsmu.ru.

Nikishin Dmitry Victorovich, Deputy gene. Research and Development Director, Aptos Group LLC. 115432, Moscow, Proektiruemi proezd No 4062, d.6, str. 2, office 23. e-mail: nikishindv@gmail.com.

Vorontsov Aleksandr Alekseevich, MD., PhD., chief doctor of the clinic "Veterinary Center of Surgery and Oncology Dr. Vorontsov", Moscow Region, 142715, Sovhoz Lenina 3a, e-mail: vetdr.aav@mail.ru

Shpak Marya Alekseevna, resident of department of traumatology and orthopaedy, Pirogov Medical University, 1 Ostrovityanova st. Moscow, 117997, e-mail: rsmu@rsmu.ru.

Klinov Dmitry Vladimirovich, Head Laboratory of Medical Nanotechnologies, 119435, Moscow, Malaya Pirogovskaya, 1a e-mail: klinov.dmitry@mail.ru

Sirodin Ivan Vladimirovich, MD, PhD., docent of department of traumatology and orthopaedy, Pirogov Medical University, 1 Ostrovityanova st. Moscow, 117997, e-mail: rsmu@rsmu.ru

DOI:

УДК:

© Камалов А.А., Сорокин Н.И., Дымов А.М., Кисляков Д.А., Камалов Д.М., Дзитиев В.К., Пшихачев А.М.,
Стригунов А.А., Афанасьевская Е.В., Тивтикян А.С., Нестерова О.Ю., 2020

ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛАЗЕРНОЙ EN BLOC РЕЗЕКЦИЯ СТЕНКИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ С ОПУХОЛЮ ПРИ МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

КАМАЛОВ А.А.^{1,3, a}, СОРОКИН Н.И.^{1, b}, ДЫМОВ А.М.^{2, c}, КИСЛЯКОВ Д.А.^{2, d}, КАМАЛОВ Д.М.^{1, e},
ДЗИТИЕВ В.К.^{1, f}, ПШИХАЧЕВ А.М.^{3, g}, СТРИГУНОВ А.А.^{3, h}, АФАНАСЬЕВСКАЯ Е.В.^{3, i},
ТИВТИКЯН А.С.^{1,3, j}, НЕСТЕРОВА О.Ю.^{4, k}

¹ Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова Москва, 119192, Россия.

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России Москва, 119991, Россия

³ Кафедра урологии и андрологии, факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова Москва, 119192, Россия.

⁴ Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова Москва, 119192, Россия.

Введение: В последние десятилетия рак мочевого пузыря (РМП) в связи с его повсеместным распространением стал одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения. Это вызывает необходимость поиска новых эффективных методов оперативного лечения.

Цель исследования: оценка эффективности методики en bloc резекции стенки мочевого пузыря с опухолью путем анализа научных публикаций по данной теме.

Материалы и методы: проанализированы актуальные статьи, касающиеся данной темы, на ресурсах Pubmed и Google Scholar. Поиск производился по ключевым словам «Опухоль мочевого пузыря», «En bloc резекция стенки мочевого пузыря», «Мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря».

Результаты: В большинстве исследований подтверждается превосходство лазерной en bloc резекции мочевого над другими методиками по таким параметрам как частота рецидивов; макрогематурия; качество морфологического материала.

Выводы: Лазерная en bloc резекция опухоли мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой является безопасной и эффективной операцией, имеющей ряд преимуществ перед классической трансуретральной резекцией, а именно: отсутствие обтурационного синдрома, снижение риска кровотечения, качественный материал для патоморфологического исследования, низкая частота рецидивов.

Ключевые слова: неинвазивный рак мочевого пузыря; уротелиальная карцинома; трансуретральная резекция мочевого пузыря; резекция единым блоком.

TECHNICAL ASPECTS OF LASER EN BLOC RESECTION OF THE BLADDER TUMOR FOR NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER

KAMALOV A.A.^{1,3, a}, SOROKIN N.I.^{1,3, b}, DYMOV A.M.^{2, c}, KISLYAKOV D.A.^{2, d},
KAMALOV D.M.^{1,3, e}, DZITIEV V.K.^{1,3, f}, PSIHACHEV A.M.^{3, g}, STRIGUNOV A.A.^{3, h},
AFANASYEVSKAYA E.V.^{3, i}, TIVTIKYAN A.S.^{1,3, j}, NESTEROVA O.Y.^{4, k}

^a E-mail: armais.kamalov@rambler.ru

^b E-mail: nisorokin@mail.ru

^c E-mail: alimdv@mail.ru

^d E-mail: Dakislyakov@gmail.com

^e E-mail: Davidffm@mail.ru

^f E-mail: vitdok@mail.ru

^g E-mail: pshich@yandex.ru

^h E-mail: an-strigunov@yandex.ru

ⁱ E-mail: e.afanasyevskaya@mail.ru

^j E-mail: alexander.s.tivtikyan@gmail.com

^k E-mail: oy.nesterova@gmail.com

¹ Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119192, Russia.

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, 119991, Russia

³ Department of Urology and Andrology of the Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119192, Russia.

⁴ Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119192, Russia.

Abstract: In recent decades bladder cancer has become one of the most topical problems of modern healthcare due to its widespread distribution. This makes it necessary to investigate new effective methods of surgical treatment.

Objective: Assessment of the effectiveness of en bloc resection of the bladder with tumor by analyzing scientific publications on this matter.

Materials and methods: We have analyzed current articles related to this topic on the databases Pubmed and Google Scholar. The search was performed using the keywords «Bladder Tumor», «En bloc resection of the bladder wall», «non-muscle-invasive bladder cancer».

Results: Most studies confirm the advantages of laser en bloc resection over other methods in terms of such parameters as the frequency of recurrence, macrohematuria, and the quality of morphological material.

Conclusions: Laser en bloc resection of a bladder tumor without invasion of the muscle layer is a safe and effective operation that has a number of advantages over classical transurethral resection, namely: no obturator syndrome, high-quality material for pathomorphological research, low recurrence rate.

Key words: non-invasive bladder cancer; urothelial carcinoma; transurethral resection of the bladder; en bloc resection.

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) в настоящее время является все более насущной проблемой современного здравоохранения. Неудивительно, что РМП - 9-й самый распространенный вид рака, приводящий к смерти мужчин во всем мире [1] ISSN: 1542-4863 (Electronic). А среди всех злокачественных опухолей в мире РМП занимает 7-е место среди мужского населения, и 11-е среди представителей обоих полов [2]. Активное развитие новых технологий и подходов к диагностике РМП таких как УЗИ, МРТ и МСКТ позволяет в большинстве случаев диагностировать заболевание на стадии Та, Т1. Поэтому 75-80% всех впервые выявляемых опухолей мочевого пузыря являются мышечно-неинвазивными (Та, Т1, CIS) [3]. Наиболее часто опухоли Та, Т1 сопряжены с меньшим уровнем смертности и имеют лучший прогноз по сравнению с стадиями Т2-Т4.

В мировом урологическом сообществе «золотым» стандартом хирургического лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря является трансуретральная электрорезекция (ТУР) стенки мочевого пузыря с опухолью с последующей внутрипузырной химиотерапией [4,5]. Техника самой операции практически не претерпела значимых изменений с момента внедрения и заключается в поэтапном удалении выступающей части опухоли, а затем и основания опухоли при помощи петли резектоскопа. При этом резецированные фрагменты опухоли свободно флотируют в полости мочевого пузыря. В настоящий момент подтверждено, что частота рецидива заболевания значительно зависит от качества выполнения первичной хирургической операции [6]. В связи с этим, неоднократно высказывалось предположение, что рецидив РМП может возникать вследствие имплантации флотирующих опухолевых клеток [7]. По различным данным частота рецидивов после ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью при мышечно-неинвазивном РМП составляет до 50-80%, частота сохранения опухоли после ТУР опухолей ста-

дии Т1 составляет 33-53%, а при стадии ТаG3 - 41,4% [8,9]. Такие отдаленные результаты стимулировали на поиск новых техник оперативного лечения, которые бы соответствовали современным требованиям и уменьшили бы вероятность рецидива.

В 1978 г. немецким урологом Staehler G. Впервые было описано успешное удаление опухоли мочевого пузыря с помощью неодимового лазера (neodymium:YAG) [10]. Была выполнена вапоризация опухоли, недостатком которой является отсутствие морфологического материала. А в 1997 Kawada T. и соавторы впервые выполнили резекцию опухоли мочевого пузыря единым блоком (en bloc) с использованием монополярной резекции и специального hook электрода [11]. Так появилась новая методика, которая в настоящее время негласно является «золотым стандартом» в лечении мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря.

Цель исследования: оценка эффективности методики en bloc резекции стенки мочевого пузыря с опухолью путем анализа научных публикаций по данной теме.

Материалы и методы: проанализированы актуальные статьи, касающиеся данной темы, на ресурсах Pubmed и Google Scholar. Поиск производился по ключевым словам «Опухоль мочевого пузыря», «En bloc резекция стенки мочевого пузыря», «Мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря».

Результаты и обсуждение:

Основной принцип данной операции заключается в выполнении круговой резекции стенки мочевого пузыря (слизистой, подслизистой и мышечного слоя) отступая от края опухоли 5-10мм, при этом опухоль отсекается вместе с основанием по кругу и удаляется целиком. Метод лазерной en bloc резекции имеет значительные преимущества перед традиционной ТУР. Во-первых, полное отсутствие обтураторного рефlekса и, следовательно, минимизация непредвиденных перфораций и кровотечений, а также возможность выполне-

ния операции под спинномозговой анестезией. Во-вторых, уменьшение контакта резецированной опухоли с интактной стенкой мочевого пузыря, а также получение качественного материала для патоморфологического исследования [12,13]. Все это приводит к более правильному стадированию опухолевого процесса и снижению частоты рецидивов заболевания и опухолевой прогрессии.

В связи с активным развитием лазерной хирургии и появлением в 1990-е годы гольмиевого (Ho:YAG), а затем и тулиевого (Tm:YAG) лазеров, технику En bloc резекции опухоли мочевого пузыря все чаще стали применять в клинической практике.

Интраоперационная травма мочевого пузыря часто не позволяет провести внутривезикулярную инстилляцию химиопрепарата после операции, что достоверно ухудшает онкологические результаты. По данным исследований однократная инстилляционная внутривезикулярная химиотерапия в течение 2 часов с момента операции улучшает 5-летнюю безрецидивную выживаемость на 14% [14]. По литературным данным присутствие элементов детрузора после трансуретральной резекции отмечается в 50-86% наблюдений. Отсутствие элементов мышечного слоя особенно при умеренно-дифференцируемых и низко-дифференцируемых опухолях, заставляет не только усомниться в радикальности самой операции, но и часто выполнять «ранний ТУР». Морфологический материал после классической трансуретральной резекции, имеет выраженное термическое поражение, и поэтому часто затрудняется не только дифференцировка самой опухоли, но и определение инвазии в мышечный слой (стадирование T). В отличие от электрорезекции, проникающая способность лазерного излучения много меньше, (составляет в среднем 0,2 – 0,4мм) и, следовательно, меньше повреждение макропрепарата. При лазерной en bloc резекции выявление элементов детрузора достигает 96-100%, что несомненно, улучшает как диагностику, так и лечение [7].

В 2015 г. Марио Крамером [Mario Kramer] и соавторами было проведено сравнительное исследование двух этих методик, выполненное в 6 центрах [12]. Такие результаты, как длительность операции, продолжительность катетеризации мочевого пузыря, количество осложнений и количество рецидивов в течение года не показали существенных различий между электрохирургической, гольмиевой и тулиевой лазерной en bloc резекциями.

Однако, в 2016г. Yu-Peng Wu и соавторы провели мета-анализ данных литературы по данным семи исследований и результаты показали статистическое превосходство en bloc резекции по сравнению с трансуретральной резекцией в отношении времени катетеризации мочевого пузыря, продолжительности госпитализации, количества осложнений и частоты рецидивов. Так же, было отмечено лучшее качество макропрепарата [15].

Техника операции: После стандартной цистоскопии, визуализации опухоли, осуществляется круговой разрез визуально неизменной слизистой мочевого пузыря. Для качественной морфологической оценки хирургического края расстояние от края опухоли должно составлять 5-10 мм (см. Рис.1). После рассечения слизистой оболочки, рассечение ткани продолжается до мышечного слоя. После идентификация «правильного» слоя проводится отсечение основания опухоли с подлежащим мышечным слоем с применением тракции и рассечения мышечных волокон. Прецизионное рассечение мышечного слоя достигается оптимальным наполнением мочевого пузыря под визуальным контролем [14,16]. При необходимости возможна тракция опухоли с надсеченным мышечным слоем при помощи клюва рабочего элемента (см. Рис.2). В конце, после отсечения опухоли выполняется точечный гемостаз [17].

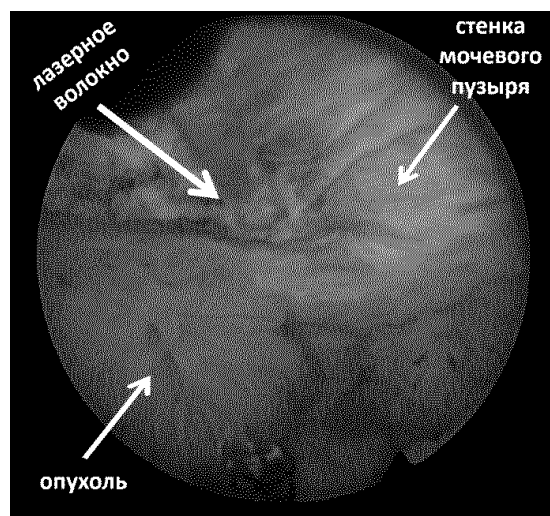


Рис.1. Стенка мочевого пузыря с опухолью

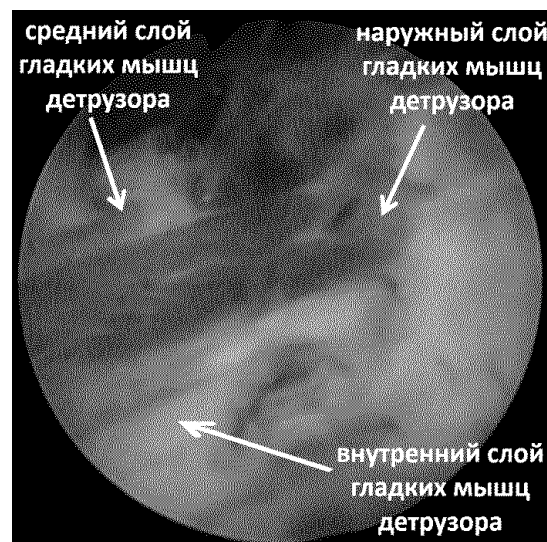


Рис.2. Визуализация детрузора мочевого пузыря

Извлечение макропрепарата осуществляется целиком по тубусу инструмента при помощи холодной петли резектоскопа, щипцов, корзинчатых захватывающих устройств или устройства типа endo-bag (при больших размерах опухоли). В настоящий момент разрабатываются множество устройств для извлечения крупных опухолей, однако еще нет единого пути решения этого вопроса [12].

После удаления инструмента при условии отсутствия кровотечения и перфорации выполняется внутрипузырная инстиляция химиопрепарата (митомицин 40 мг или др.) [5].

Одним из ограничений для en bloc резекции является большой размер удаляемой опухоли (более 3см). В такой ситуации возможно применение техники при которой вначале отсекается наибольшая, экзофитная часть опухоли с сохранением основания. Ее извлекают путем морцелляции (см. Рис.3). Эта часть макропрепарата используется для определения морфологии опухоли и степени ее злокачественности (категории G).

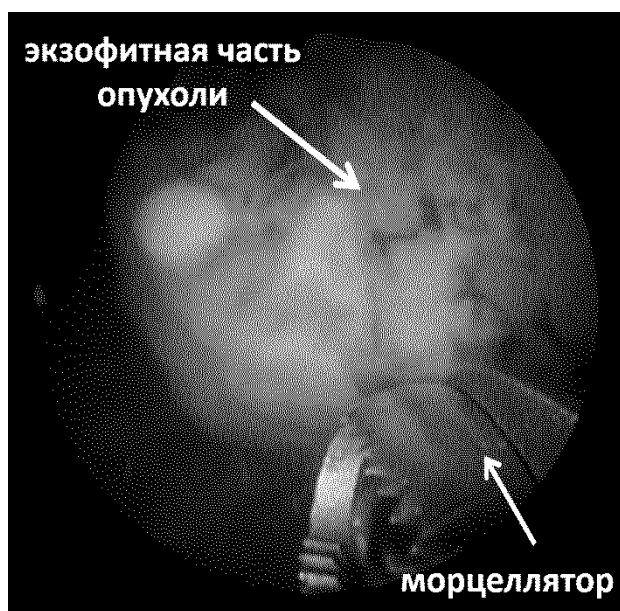


Рис.3. Морцелляция экзофитной части опухоли

Затем выполняется en bloc резекция основания опухоли, которую как правило, можно извлечь целиком по тубусу инструмента. Эта техника позволяет соблюсти основные принципы en bloc резекции – получить качественный материал для патоморфологического исследования и минимизировать контакт резецированных опухолевых масс с неизменной стенкой мочевого пузыря [17].

Выводы

Таким образом, в настоящее время лазерная en bloc резекция опухоли мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой является безопасной и эффективной операцией, имеющей ряд преимуществ перед классической трансуретральной резекцией, а именно: отсутствие обтурационного синдро-

ма, минимальный риск гематурии, качественный материал для патоморфологического исследования, низкая частота рецидивов.

Список литературы

1. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011, 61(2), pp. 69–90.
2. Antoni S., Ferlay J., Soerjomataram I., Znaor A., Jemal A., Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol.* 2017, 71(1), pp. 96–108.
3. Ridge C.A., Pua B.B., Madoff D.C. Epidemiology and staging of renal cell carcinoma. *Semin Intervent Radiol.* 2014, 31(1), pp. 3–8.
4. Tyson M.D., Lee D., Clark P. New developments in the management of nonmuscle invasive bladder cancer. *Curr Opin Oncol.* 2017, 28, pp. 179–183.
5. Babjuk M., Burger M., Compérat E., Gontero P., Mostafid A.H., Palou J. et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). *European Association of Urology*, 2019, pp. 4–40 p.
6. Мартов А.Г., Епраков Д.В., Байков Н.А., Поминальная В.М., Соломатников И.А. Трансуретральное удаление опухолей мочевого пузыря единым блоком // Онкоурология. 2015. №1. С.41–9.
7. Bryan R.T., Collins S.I., Daykin M.C., Zeegers M.P., Cheng K.K., Wallace D.M.A. et al. Mechanisms of recurrence of Ta/T1 bladder cancer. *Ann R Coll Surg Engl.* 2010, 92(6), pp. 519–24.
8. Kamat A.M., Bagcioglu M., Huri E. What is new in non-muscle-invasive bladder cancer in 2016? *Turkish J Urol.* 2017, 43(1), pp. 9–13.
9. Grimm M.-O., Steinhoff C., Simon X., Spiegelhalder P., Ackermann R., Vogeli T.A. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol.* 2003, 170(2 Pt 1), pp. 433–7.
10. Staehler G., Schmiedt E., Hofstetter A. [Destruction of bladder neoplasms by means of transurethral neodym-YAG-laser coagulation]. *Helv Chir Acta.* 1978, 45(3), pp. 307–11.
11. Kawada T., Ebihara K., Suzuki T., Imai K., Yamanaka H. A new technique for transurethral resection of bladder tumors: rotational tumor resection using a new arched electrode. *J Urol.* 1997, 157(6), pp. 2225–6.
12. Kramer M.W., Rassweiler J.J., Klein J., Martov A., Baykov N., Luisardi L. et al. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. *World J Urol.* 2015, 33(12), pp. 1937–43.
13. Herrmann T., Liatsikos E.N., Nagele U., Traxer O., Merseburger A. European Association of Urology Guidelines on Laser Technologies. *Actas Urológicas Españolas (English Ed.)*, 2013, Feb 1(37), pp.63–78.
14. Babjuk M., Böhle A., Burger M., Capoun O., Cohen D., Comperat E.M. et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol.* 2017, 71(3), pp. 447–61.
15. Wu Y-P., Lin T-T., Chen S-H., Xu N., Wei Y., Huang J-B. et al. Comparison of the efficacy and feasibility of en bloc transurethral resection of bladder tumor versus conventional transurethral resection of bladder tumor: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(45), p. e5372.
16. Mori K., D'Andrea D., Enikeev D.V., Egawa S., Shariat S.F. En bloc resection for nonmuscle invasive bladder cancer: review of the recent literature. *Curr Opin Urol.* 2020, 30(1), pp. 41–7.
17. Kislyakov D.A., Severgina L.O., Tsarichenko D.G., Rapoport L.M., Korovin I.A., Sorokin N.I. [Novel approaches for transurethral en-bloc resection of large bladder tumors]. *Urologiya*, 2019, 4, pp. 105–11.

References

1. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2), pp. 69–90.
2. Antoni S., Ferlay J., Soerjomataram I., Znaor A., Jemal A., Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol*, 2017, 71(1), pp. 96–108.
3. Ridge C.A., Pua B.B., Madoff D.C. Epidemiology and staging of renal cell carcinoma. *Semin Intervent Radiol*, 2014, 31(1), pp. 3–8.
4. Tyson M.D., Lee D., Clark P. New developments in the management of nonmuscle invasive bladder cancer. *Curr Opin Oncol*, 2017, 28, pp. 179–183.
5. Babjuk M., Burger M., Compérat E., Gontero P., Mostafid A.H., Palou J. et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). *European Association of Urology*, 2019, pp. 4–40 p.
6. Martov A. G., Ergakov D. V., Baykov N. A., Pominalnaya V. M., Solomatnikov I. A. Transurethral en bloc resection of bladder tumors. *Onkourologiya*, 2015, No.1, pp. 41–9. [In Russ].
7. Bryan R.T., Collins S.I., Daykin M.C., Zeegers M.P., Cheng K.K., Wallace D.M.A. et al. Mechanisms of recurrence of Ta/T1 bladder cancer. *Ann R Coll Surg Engl*, 2010, 92(6), pp. 519–24.
8. Kamat A.M., Bagcioglu M., Huri E. What is new in non-muscle-invasive bladder cancer in 2016? *Turkish J Urol*, 2017, 43(1), pp. 9–13.
9. Grimm M.-O., Steinhoff C., Simon X., Spiegelhalder P., Ackermann R., Vogeli T.A. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol*, 2003, 170(2 Pt 1), pp. 433–7.
10. Staehler G., Schmiedt E., Hofstetter A. [Destruction of bladder neoplasms by means of transurethral neodym-YAG-laser coagulation]. *Helv Chir Acta*, 1978, 45(3), pp. 307–11.
11. Kawada T., Ebihara K., Suzuki T., Imai K., Yamanaka H. A new technique for transurethral resection of bladder tumors: rotational tumor resection using a new arched electrode. *J Urol*, 1997, 157(6), pp. 2225–6.
12. Kramer M.W., Rassweiler J.J., Klein J., Martov A., Baykov N., Lu-suardi L. et al. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. *World J Urol*, 2015, 33(12), pp. 1937–43.
13. Herrmann T., Liatsikos E.N., Nagele U., Traxer O., Merseburger A. European Association of Urology Guidelines on Laser Technologies. *Actas Urológicas Españolas (English Ed.)*, 2013, Feb 1(37), pp.63–78.
14. Babjuk M., Böhle A., Burger M., Capoun O., Cohen D., Comperat E.M. et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol*, 2017, 71(3), pp. 447–61.
15. Wu Y.-P., Lin T.-T., Chen S.-H., Xu N., Wei Y., Huang J.-B. et al. Comparison of the efficacy and feasibility of en bloc transurethral resection of bladder tumor versus conventional transurethral resection of bladder tumor: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(45), p. e5372.
16. Mori K., D'Andrea D., Enikeev D.V., Egawa S., Shariat S.F. En bloc resection for nonmuscle invasive bladder cancer: review of the recent literature. *Curr Opin Urol*, 2020, 30(1), pp. 41–7.
17. Kislyakov D.A., Severgina L.O., Tsarichenko D.G., Rapoport L.M., Korovin I.A., Sorokin N.I. [Novel approaches for transurethral en-bloc resection of large bladder tumors]. *Urologiya*, 2019, 4, pp. 105–11.

Ответственный за переписку

Сорокин Николай Иванович – профессор, д.м.н.; заведующий операционным блоком Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В.Ломоносова; ведущий научный сотрудник научного отдела урологии и андрологии Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова Ломоносовский просп., д. 27, корп. 10, Москва, 119192, Россия. E-mail: nisorokin@mail.ru

Correspondent

Sorokin Nikolay Ivanovich – Professor, Dr.Sc. (Med); Head of the operating unit, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University; Leading scientific researcher, scientific department of urology and andrology, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University Lomonosovskij prosp., d. 27, k. 10, Moscow, 119192, Russia. E-mail: nisorokin@mail.ru

Информация об авторах

Камалов Армаис Альбертович – профессор, д.м.н., академик РАН, директор, Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова Ломоносовский просп., д. 27, корп. 10, Москва, 119192, Россия; заведующий кафедрой урологии и андрологии, факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова Ломоносовский просп., д. 27, корп. 1, Москва, 119192, Россия. E-mail: armais.kamalov@rambler.ru

Сорокин Николай Иванович – профессор, д.м.н.; заведующий операционным блоком Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В.Ломоносова; ведущий научный сотрудник научного отдела урологии и андрологии Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова Ломоносовский просп., д. 27, корп. 10, Москва, 119192, Россия. E-mail: nisorokin@mail.ru

Дымов Алим Мухамедович – к.м.н., врач уролог, онколог онкологического урологического отделения, Университетская клиническая больница №2, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России ул. Трубецкая, 8, стр. 2., Москва, 119991, Россия. E-mail: alimdv@mail.ru

Кисляков Дмитрий Андреевич – врач уролог, Воскресенская районная больница №2. E-mail: Dakislyakov@gmail.com

Камалов Давид Михайлович – к.м.н., врач уролог, Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В.Ломоносова, научный сотрудник научного отдела урологии и андрологии Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова Ломоносовский просп., д. 27, корп. 10, Москва, 119192, Россия. E-mail: Davidffm@mail.ru

Дзителиев Виталий Казиханович – к.м.н., заведующий отделением урологии, Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В.Ломоносова, научный сотрудник научного отдела урологии и андрологии Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова Ломоносовский просп., д. 27, корп. 10, Москва, 119192, Россия. E-mail: vitdok@mail.ru

Пшихачев Ахмедхан Мухамедович – д.м.н., старший научный сотрудник научного отдела урологии и андрологии Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносо-

ва Ломоносовский просп., д. 27, корп. 10, Москва, 119192, Россия. E-mail: pshich@yandex.ru

Стригунов Андрей Алексеевич – ординатор кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова Ломоносовский просп., д. 27, корп. 1, Москва, 119192, Россия. E-mail: an-strigunov@yandex.ru

Афанасьевская Елизавета Владимировна – ординатор кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова Ломоносовский просп., д. 27, корп. 1, Москва, 119192, Россия. E-mail: e.afanasyevskaya@mail.ru

Тивтикян Александр Сергеевич – врач-уролог, стажер-исследователь научного отдела урологии и андрологии Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова, аспирант кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова Ломоносовский просп., д. 27, корп. 1, Москва, 119192, Россия. E-mail: alexander.s.tivtikyan@gmail.com

Нестерова Ольга Юрьевна – студент 6-го курса по специальности лечебное дело факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова Ломоносовский просп., д. 27, корп. 1, Москва, 119192, Россия. E-mail: oy.nesterova@gmail.com

Information about the authors

Kamalov Armais Albertovich – Professor, Dr.Sc. (Med), Academician RAS, Director, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University Lomonosovskij prosp., d. 27, k. 10, Moscow, 119192, Russia; Head of the Department of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University Lomonosovskij prosp., d. 27, k. 1, Moscow, 119192, Russia. E-mail: armais.kamalov@rambler.ru

Sorokin Nikolay Ivanovich – Professor, Dr.Sc. (Med); Head of the operating unit, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University; Leading scientific researcher, scientific department of urology and andrology, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University Lomonosovskij prosp., d. 27, k. 10, Moscow, 119192, Russia. E-mail: nisorokin@mail.ru

Dymov Alim Muxamedovich – Ph.D. (Med.), urologist, oncologist, Department of Urology and Oncology, University clinical hospital №2, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) st. Trubetskaya, d. 8, 119048, Moscow, Russia. E-mail: alimdv@mail.ru

Kislyakov Dmitry Andreevich – Urologist, Voskresenskaya regional hospital №2, E-mail: Dakislyakov@gmail.com

Kamalov David Mixajlovich – Ph.D. (Med.), urologist, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University; scientific researcher, scientific department of urology and andrology, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University Lomonosovskij prosp., d. 27, k. 10, Moscow, 119192, Russia. E-mail: Davidffm@mail.ru

Dzitiev Vitalij Kazixanovich – Ph.D. (Med.), Head of the Department of Urology and Andrology, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University; scientific researcher, scientific department of urology and andrology, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University Lomonosovskij prosp., d. 27, k. 10, Moscow, 119192, Russia. E-mail: vitdok@mail.ru

Pshihachev Ahmedhan Muhamedovich – Dr.Sc. (Med), senior scientific researcher, scientific department of urology and andrology, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University Lomonosovskij prosp., d. 27, k. 10, Moscow, 119192, Russia. E-mail: pshich@yandex.ru

Strigunov Andrey Alekseevich – resident physician at the Department of Urology and Andrology of the Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov Moscow State University Lomonosovskij prosp., d. 27, k. 1, Moscow, 119192, Russia. E-mail: an-strigunov@yandex.ru

Afanasyevskaya Elizaveta Vladimirovna – resident physician at the Department of Urology and Andrology of the Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov Moscow State University Lomonosovskij prosp., d. 27, k. 1, Moscow, 119192, Russia. E-mail: e.afanasyevskaya@mail.ru

Tivtikyan Alexander Sergeevich – urologist, scientific researcher, scientific department of urology and andrology, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University, PhD degree research student at the Department of Urology and Andrology of the Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov Moscow State University Lomonosovskij prosp., d. 27, k. 1, Moscow, 119192, Russia. E-mail: alexander.s.tivtikyan@gmail.com

Nesterova Olga Yurevna – Sixth Year Student of the Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov Moscow State University Lomonosovskij prosp., d. 27, k. 1, Moscow, 119192, Russia. E-mail: oy.nesterova@gmail.com

DOI:

УДК: 616-053.2-056

© ЛОВПАЧЕ З.Н., КЕРИМОВ М.Б., НАЛЬЧИКОВА М.Т., ТЕУВОВА А.А., 2020

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РИНИТОВ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМИ ДЕРМАТИТАМИ

ЛОВПАЧЕ З.Н.¹, КЕРИМОВ М.Б.¹, НАЛЬЧИКОВА М.Т.¹, ТЕУВОВА А.А.¹¹ КБГУ им. Х.М. Бербекова

Резюме. В данной статье обосновывается, что своевременная диагностика атопии и адекватная терапия АтД и АР способствуют предотвращению развития тяжелых форм заболевания и прогрессии атопического марша. Также анализируются современные возможности решения проблем, связанных со сложностью диагностики, дифференциальной диагностики, ложноположительными и ложноотрицательными результатами клинических и лабораторных исследований аллергических заболеваний, генетическими характеристиками пациентов и многими другими параметрам; рассматриваем возможности интеграции подходов биоинформатики и системной биомедицины, опирающихся, с одной стороны, на массивные базы данных экспериментальных исследований, а с другой - на передовые технологии генотипирования и выявления маркеров. Делается вывод о том, что дальнейшее усовершенствование современных методов диагностики атопического дерматита, ассоциированного с аллергическим ринитом - актуальное научное направление, находящееся на стыке аллергологии, генетики и иммунологии.

Ключевые слова: атопический марш, атопический дерматит, аллергический ринит, наследственность, диагностика.

DIAGNOSTIC CRITERIA FOR ALLERGIC RHINITIS IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

LOVPACHE Z.N.¹, KERIMOV M.B.¹, NALCHIKOVA M.T.¹, TEUVOVA A.A.¹¹ Kabardino-Balkarian state University named after H.M. Berbekov

Summary. This article substantiates that the timely diagnosis of atopy and adequate treatment of AtD and AR help prevent the development of severe forms of the disease and the progression of the atopic march. It also analyzes the modern possibilities of solving problems related to the complexity of diagnosis, differential diagnosis, false-positive and false-negative results of clinical and laboratory studies of allergic diseases, genetic characteristics of patients and many other parameters; We are considering the possibility of integrating bioinformatics and systemic biomedicine approaches, based, on the one hand, on massive databases of experimental studies, and on the other, on advanced technologies for genotyping and marker identification. It is concluded that further improvement of modern methods for the diagnosis of atopic dermatitis associated with allergic rhinitis is an actual scientific direction at the junction of allergology, genetics and immunology.

Key words: atopic march, atopic dermatitis, allergic rhinitis, heredity, diagnosis.

Актуальность. Широко используемое понятие «атопический марш» подтверждает эволюционирующий характер течения аллергии: дебютировав в детском возрасте, эта патология сопровождает больного в течение всей жизни [15].

Атопический марш является естественным течением развития проявлений атопической наследственности ребенка. Атопический дерматит (АтД), аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА) относятся к трем взаимосвязанным заболеваниям не только по своим патоморфологическим основам и механизмам развития. У большей части пациентов они трансформируются друг в друга или сочетаются. Своевременная диагностика атопии у ребенка и адекватная терапия АтД и АР способствуют предотвращению развития тяжелых форм заболевания и прогрессии атопической болезни (атопического марша) [9].

Распространенность аллергических заболеваний (далее - АЗ) продолжает расти с каждым годом. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) у 30-40% населения обнаружено одно или несколько аллергических заболеваний. Сотни миллионов людей страдают аллергическим ринитом, ассоциированным с атопическими проявлениями на коже и около 300 миллионов, болеют астмой, которая сопровождается иными аллергическими проявлениями [6].

Серьезная проблема роста АЗ наблюдается у детей во всем мире, особенно в развитых странах. Дети и подростки составляют значительную часть пациентов, страдающих АЗ. По мере того, как они становятся старше, распространенность аллергии продолжает расти. Согласно прогнозам, к 2050 году до 4 миллиардов человек в мире будут страдать

астмой, аллергическим ринитом и/или атопическим дерматитом [13].

Это связано, с одной стороны, с напряженной санитарно-эпидемиологической ситуацией, а с другой - с трудностью ранней диагностики и выбора соответствующей терапии [7].

Стандартная аллергологическая диагностика включает сбор аллергологического анамнеза, обследование *in vivo* (кожные тесты, провокационные тесты), а также лабораторную диагностику *in vitro* [3].

Аллергологический анамнез – обязательный этап, помогающий выявить причиннозначимый аллерген и другие провоцирующие факторы. Семейный анамнез – история развития аллергического процесса у больного АД и АР (включая выявление бактериальной, вирусной и грибковой инфекции), установление сезонности обострений, связи с воздействием аллергенов [4].

Наличие респираторных симптомов, а также анамнестические сведения о факторах риска: течение беременности и родов у матери, питание во время беременности, профессиональные вредности родителей, жилищно – бытовые условия, характер вскармливания ребенка, перенесенные инфекции, сопутствующие заболевания, пищевой и фармакологический анамнез, выявление возможных провоцирующих факторов и другое – ключевые этапы первичной диагностики, которые доступны каждому клиницисту [8].

При отсутствии противопоказаний больным проводят кожное тестирование: *prick* – тесты, или скарификационные тесты со стандартным набором ингаляционных аллергенов. При наличии диффузного кожного процесса или других противопоказаний к аллергологическому обследованию *in vivo* проводят лабораторную диагностику - определение уровня общего сывороточного IgE (в большинстве случаев существенно превышает нормальные значения, но не является специфическим признаком) и антител изотипа IgE к аллергенам с помощью различных методов [15].

При подозрении на сопутствующие заболевания и очаги хронической инфекции проводится обследование в соответствии с существующими стандартами. Иммунологическое обследование, зачастую, необязательно. Определение содержания IgA, IgM и IgG в сыворотке件зно, в том числе для исключения селективного дефицита IgA, сопровождающегося признаками АД и аллергического ринита. Однако, только новое поколение диагностических методов позволяет исследовать взаимосвязь аллергических заболеваний, устанавливать коррелятивные связи между звеньями патогенеза и выстраивать оптимальную тактику дальнейшей терапии [12].

В целях повышения эффективности и качества специализированного медицинского обслуживания разработаны нормативные документы для диагностики и лечения аллергических заболеваний, основанные на принципах доказательной медицины. Такими документами являются «Белая книга»,

утвержденная международным сообществом по аллергии (WAO), а также Федеральные клинические рекомендации по клинической иммунологии и аллергическим заболеваниям, разработанные Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов. \Клинические рекомендации включают алгоритмы действий врачей при диагностике и лечении, профилактике и реабилитации, позволяющие быстро принимать выверенные решения [17].

Основой для их формирования являются издания, включенные в базы данных PubMed, Medline, данные из международных согласительных документов. «Белая книга» и «Федеральные клинические рекомендации» являются важным и необходимым инструментом в повседневной практике врача, они содержат разработку интегрированного алгоритма для диагностики и лечения, однако не решают многие проблемы: сложность дифференциального диагноза, ложноположительные и ложноотрицательные результаты клинических и лабораторных исследований [14], генетические характеристики пациентов [8], гендерные различия, географические особенности [9].

Для формирования документов, которые дают ответы на поставленные вопросы, необходим анализ большого набора данных: только в базе данных PubMed имеется более 440 000 публикаций по аллергии, не считая значительной части исследований национальных профессиональных сообществ, в том числе российских [8].

Не вызывает сомнений, что столь необходимые врачам руководства, как «Клинические рекомендации», должны регулярно обновляться, учитывать и представлять медицинскому сообществу рекомендации на основе новых научных данных для формирования адекватных стратегий диагностики и терапии аллергических заболеваний [13].

С другой стороны, широко используются аппарат и технологии прецизионной медицины, такие как экспресс-анализ по широкому спектру параметров в практически реальном масштабе времени, выявление факторов риска генетической предрасположенности к различным заболеваниям, доступность высокотехнологичных методов определения маркеров патологических процессов на разных этапах заболевания с помощью микрочипов. В результате возникает необходимость в обработке еще больших объемов данных. Решение подобной по сложности задачи возможно при консолидации усилий врачей, ученых разных направлений, а также на основе современных технологий, в частности, таких стремительно развивающихся направлений науки, как генетика, биоинформатика и системная биология [8, 12, 15].

После завершения программы расшифровки генома человека и разработки широкодоступной технологии определения однонуклетидных полиморфизмов (SNP) стало возможным идентифицировать генетические локусы, связанные с повышенным риском возникновения АД и АР. Было обнаружено, что мутации в локусе 17q21 связаны с АД и астмой

[15], причем эти данные были подтверждены различными исследовательскими коллективами [8, 14, 18].

Расположенные в локусе 17q21 гены ORMDL3, GSDMB, ZPBP2, и IKZF3 влияют на фолдинг белков, ответственных за поддержание уровня внутриклеточного Ca^{2+} , и являются эндогенными индукторами воспаления [2, 4].

Выявлены генные мутации, ответственные за тяжелое течение атопического дерматита, в гене FLG, кодирующем эпидермальный структурный белок филагрин, обеспечивающий барьерные функции кожи, поддержание оптимального pH и сохранение влаги, в том числе и в слизистой носовой полости, что прямым образом важно для понимания патогенеза АР [1, 6]. Данная аномалия встречается у европейцев и азиатов, в то время как у африканцев она не обнаружена [9]. Широкомасштабные геномные исследования на европеоидной расе показали, что ассоциированный с атопическим дерматитом ген C11orf30 [6] практически всегда ассоциируется с аллергическим ринитом [15, 19].

Транскриптомика предлагает дополнительный подход к широкомасштабному геномному секвенированию, поскольку РНК отражает более динамичные процессы, которые происходят в данной ткани и лежат в основе патофизиологии. Сравнение профилей РНК секвенирования тканей верхних дыхательных путей у пациентов, страдающих атопической бронхиальной астмой, и здоровых доноров продемонстрировало 46 дифференциально экспрессированных генов, включая SLC26A4, POSTN и BCL2 [7].

Различия в уровне экспрессии 8 генов также наблюдались при исследовании РНК из гладкой мускулатуры астматиков в сравнении со здоровыми пациентами [4]. Профили последовательностей РНК из эпителиальных клеток носовой полости от 10 пациентов с астмой в сравнении с 10 здоровыми донорами показали повышенный уровень экспрессии гена IL13 [11]. Профилирование транскриптома при астме, выполненное на циркулирующих CD19 + В-лимфоцитах периферической крови у пациентов с астмой, страдающих аллергией на домашнюю пыль, показало повышенную экспрессию IL4R на их поверхности по сравнению с контролем, что свидетельствует о влиянии нарушений регуляции транскрипции В-клеточных рецепторов у больных аллергической астмой [9].

Исследование профилей последовательностей РНК биоптатов кожи педиатрических пациентов с атопическим дерматитом в сравнении с образцами здоровых подростков выявило, что 2430 генов дифференцированно экспрессированы (ошибка, $P < 0,05$); из них 211 были значительно повышены, а 490 - повышены более, чем в 2 раза. При этом экспрессия генов, ответственных за межклеточную кооперацию, была повышена, а экспрессия генов, ответственных за липидные метаболические процессы, была снижена [9, 12].

Микробиом - совокупность микроорганизмов, в том числе бактерий, грибов, вирусов и бактериофагов, населяющих

организм человека, имеет исключительное значение для его здоровья, начиная с момента зачатия. Для успешной диагностики, прогнозирования результатов лечения и выявления новых терапевтических средств для лечения АтД и АР, микробиомы и микробные метаболические биомаркеры включаются в исследования системной биологии. В подходах системной медицины используются данные когортных исследований, адаптированные к индивидуальным характеристикам персонального микробиома с целью выбора оптимального способа терапии пациента [11-14, 16].

Термин атопия, лежащий в основе атопического марша, впервые введенный в научную литературу Соса и Cooke в 1923 году, обозначает реакции гиперчувствительности I-опосредованного иммуноглобулина (Ig) типа 1. Атопические заболевания у детей обычно развиваются на поверхностях слизистой оболочки и кожи, поражаются дыхательная и желудочно-кишечная система, демонстрируя высокую степень сопутствующей патологии. Распространенность взаимосвязанных атопических заболеваний, включая атопический дерматит, астму, аллергический ринит и пищевую аллергию, увеличилась в последние десятилетия и в настоящее время затрагивает до 20% населения во всем мире [13].

Процесс, посредством которого несколько атопических заболеваний связаны между собой на протяжении всей жизни, в данном случае «прогрессирование» БА в виде астмы и АР является эпидемиологическим явлением, обычно называемым «атопическим маршем». Термин относится к «прогрессии времени» от АтД к БА, предполагая, что дерматит является «точкой входа» для последующих заболеваний аллергической природы [3, 10].

Однако существуют мнения, что БА не является первичным латентным причинным фактором атопического марша и что последовательность событий не всегда должна быть одинаковой [6]. Belgrave et al. в дополнение к некоторым другим исследователям, поставили под сомнение всю существующую парадигму атопического марша, считая, что он слишком упрощен и требует пересмотра [4, 11]. Они объясняют это тем, что большинство исследований, связанных с атопическим маршем, проводились на основе статистического анализа поперечного сечения по общей популяции, не принимая во внимание неоднородность хронологии развития симптомов. Они выдвинули гипотезу, что дети с АтД, у которых впоследствии развивается БА и АР, могут представлять собой определенный фенотип. Хотя упомянутое в контексте атопического марша, свидетельство АтД, связанного с фенотипическими особенностями, неясно и недостаточно [8].

Согласно Хиллу и др., атопические заболевания имеют некоторые общие генетические и экологические предрасполагающие факторы, имеют общие иммунные характеристики одного или нескольких аллерген-специфических Th2-ответов и включают фазы эффекторов типа 2, в которых происходят

специфические реакции с участием IgE, активация гранулоцитов и другие наследственные факторы, что в будущем даст возможность для внедрения в практику единой диагностической программы [11]. Большинство исследований причинной природы «прогрессии» направлены на поиск доказательств, подтверждающих предположение, что АтД в раннем детстве способствует развитию БА и АР через системную сенсibilизацию в результате нарушения барьерной функции кожи. Таким образом, гипотеза о том, что основной причиной atopических заболеваний является нарушение целостности эпителиального барьера, неоднократно доказана учёными [2, 5] и используется в качестве диагностического первичного индикатора. Наиболее изученными причинами нарушения эпидермального кожного барьера при АтД, как инициатора atopического марша, является недостаток филагрина (FLG), связанный со снижением церамида и значительной активацией эпидермальных протеаз, что также может быть использовано как один из ключевых диагностических критериев [8].

Биоактивные медиаторы, происходящие из липидов, играют роль в иммунной регуляции, самозащите и поддержании гомеостаза в живых системах [7]. Они оказывают свое биологическое действие путем связывания с рецепторами, связанными с G-белком (GPCR). Различные подтипы рецепторов LT обладают уникальными функциями и паттернами экспрессии. LT-рецепторы BLT1 и BLT2 активируются лейкотриеном B₄ (LTB₄), тогда как рецепторы CysLT1 и CysLT2 активируются цистеинильными LT (CysLTs) [3]. LTs участвуют в различных воспалительных заболеваниях, включая астму, аллергический ринит (АР), atopический дерматит (АД), аллергический конъюнктивит, ревматоидный артрит, анафилаксию, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), облитерирующий бронхиолит после трансплантации легкого и интерстициальные заболевания легких [5].

АР, который клинически характеризуется чиханием, ринореей, зудом носа и застоем, является аллерген-управляемым воспалительным заболеванием слизистой оболочки, которое модулируется IgE, также, как и АтД. Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность АР, ассоциированного с АтД продолжает расти. CysLTs повышают проницаемость сосудов, что приводит к заложенности носа, увеличению производства и секреции слизи, ринорее и проникновению воспалительных клеток в ткани. Последние данные свидетельствуют о вовлечении CysLT в патофизиологию АР: CysLT высвобождаются из воспалительных клеток, которые участвуют в АР [6], рецепторы для CysLTs локализуются в ткани носа [18], а уровни CysLT повышаются в жидкости назального лаважа у пациентов с АР [11]. Все больше исследований показывают, что пациенты с АР положительно реагируют на лечение антагонистами рецептора CysLT

АтД, который зачастую сопровождает АР, является наиболее распространенным воспалительным дерматологиче-

ским расстройством. Из всех пациентов, пораженных этим заболеванием, до четверти имеют заболевание средней, либо тяжелой степени [8]. Примерно треть пациентов переносят заболевание во взрослую жизнь; таким образом, болезнь становится пожизненной. Глюкокортикоиды долгое время были золотым стандартом лечения, но их использование ограничено доказанными побочными эффектами [10]. Этиопатогенез АтД, как и АР многогранен; однако ключевыми элементами являются нарушение кожного барьера, нарушение регуляции иммунных реакций, иммунологические нарушения и последующее высвобождение медиаторов воспаления [6]. Роль LTs и PGs в развитии АтД была установлена прототипом в исследованиях патогенеза астмы. Как и при БА, и при АР, в коже, пораженной АтД, присутствуют высокие концентрации эйкозаноидов. PGD₂ является основным PG, продуцируемым MC; PGE₂ и LTB₄ также присутствуют в высоких концентрациях, что может с успехом использоваться в ранней диагностике данных заболеваний [15]. Недавние исследования показывают, что LTB₄ и CysLT играют важную, но различную роль в патогенезе АтД и АР. LTB₄ участвует в рекрутировании нейтрофилов и клеток Th2, и считается, что он играет ключевую роль в патогенезе острого воспаления при АтД. CysLTs, с другой стороны, участвуют в хронических воспалительных характеристиках АтД, включая отложение коллагена, утолщение кожи и фиброз, все из которых типичны для хронического течения [18]. Таким образом, из этого следует, что методы диагностики и лечения, направленные на LTB₄ или CysLT могут быть перспективными для управления АтД и АР [1].

Вывод. АтД, АР и БА относятся к трем взаимосвязанным заболеваниям не только по своим патоморфологическим основам и механизмам развития. У большей части пациентов они трансформируются друг в друга или сочетаются. Atopический марш является естественным течением развития проявлений atopической наследственности ребенка. Клинически он характеризуется типичной последовательностью развития симптомов atopического заболевания, когда симптомы одной формы становятся более выраженными, тогда как другие идут на убыль. АтД и АР у детей первых лет жизни предшествует развитию БА, формируя так называемый дермо-респираторный синдром. Характерной особенностью данного синдрома является быстрое расширение спектра этиологически значимых аллергенов с формированием поливалентной сенсibilизации организма пищевыми, клещевыми, пыльцевыми, эпидермальными, лекарственными, грибковыми и бактериальными аллергенами, что обуславливает его непрерывно рецидивирующее течение. Широкомасштабные геномные исследования на европеоидной расе показали, что ассоциированный с atopическим дерматитом ген C11orf30 [10] практически всегда ассоциируется с аллергическим ринитом, что даёт возможность говорить о том,

что для этих двух заболеваний необходимо использовать общие принципы диагностики и дальнейшей терапии.

Список литературы / References

1. Anagnostou K. Anaphylaxis in Children: Epidemiology, Risk Factors and Management. *Curr Pediatr Rev*. 2018, 14 (3), pp. 180 - 186. [PubMed]
2. Czarnobilska E, Obtulowicz K, Wsolek K. [Type IV of hypersensitivity and its subtypes]. *Prz. Lek*. 2007, 64 (7-8), pp. 506 - 8. [PubMed]
3. Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, Luke A, St Sauver JL, Weaver A, Bellolio MF, Bergstralh EJ, Stead LG, Li JT. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2008 Dec, 122 (6), pp. 1161 - 5. [PMC free article] [PubMed]
4. Demir S, Erdenen F, Gelincik A, Unal D, Olgac M, Coskun R, Colakoglu B, Buyukozturk S. Evaluation of the Potential Risk Factors for Drug-Induced Anaphylaxis in Adult Patients. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2019, 178 (2), pp. 167 - 176. [PubMed]
5. D'Ovidio MC, Wirz A, Zennaro D, Massari S, Melis P, Peri VM, Rafeiani C, Riviello MC, Mari A. Biological occupational allergy: Protein microarray for the study of laboratory animal allergy (LAA). *AIMS Public Health*. 2018, 5 (4), pp. 352 - 365. [PMC free article] [PubMed]
6. Elieh Ali Komi D, Bjerner L. Mast Cell-Mediated Orchestration of the Immune Responses in Human Allergic Asthma: Current Insights. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 Apr, 56 (2), pp. 234 - 247. [PubMed]
7. Fischer D, Vander Leek TK, Ellis AK, Kim H. Anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018, 14 (Suppl 2), p. 54. [PMC free article] [PubMed]
8. Justiz Vaillant AA, Zito PM. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jun 18, 2019. *Immediate Hypersensitivity Reactions*. [PubMed]
9. Klimek L, Wollenberg B, Guntinas-Lichius O, Pfaar O, Koennecke M. Reasons for the development of allergies in children. *HNO*. 2019 Feb, 67 (2), pp. 90 - 97. [PubMed]
10. Le M, Gabrielli S, Clarke A, Eisman H, Morris J, Gravel J, Chan ES, Lim R, O'Keefe A, Shand G, Ben-Shoshan M. Emergency Management of Anaphylaxis Due to an Unknown Trigger: An 8-Year Follow-Up Study in Canada. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Apr, 7 (4), pp. 1166 - 1173. [PubMed]
11. Lee J, Rodio B, Lavelle J, Lewis MO, English R, Hadley S, Molnar J, Jacobstein C, Cianferoni A, Spergel J, Zielinski L, Tsarouhas N, Brown-Whitehorn T. Improving Anaphylaxis Care: The Impact of a Clinical Pathway. *Pediatrics*. 2018 May, 141 (5). [PubMed]
12. Lieberman P, Camargo CA, Bohlke K, Jick H, Miller RL, Sheikh A, Simons FE. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2006 Nov, 97 (5), pp. 596 - 602. [PubMed]
13. Mal'tsev DV, Kazmirchuk VE, Tsarik VV. The revised Gell and Coombs classification: a new reading of old truths in the context of immunodeficiencies theory. *Lik. Sprava*. 2012 Jan-Mar, 1 - 2, pp. 28 - 44. [PubMed]
14. Motosue MS, Bellolio MF, Van Houten HK, Shah ND, Campbell RL. Risk factors for recurrent anaphylaxis-related emergency department visits in the United States. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2018 Dec, 121 (6), pp. 717 - 721.e1. [PubMed]

15. Naz S, Saleem MW, Haider AW. Angioedema; An Unreported Adverse Effect Of Pitavastatin. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2018 Oct-Dec, 30 (4), pp. 603-604. [PubMed]
16. Sabbah A, Hassoun S, Drouet M, Lauret MG. [Dynamic diagnosis of allergy by the sequential measurement of mediators: apropos of a case of food allergy]. *Allerg Immunol (Paris)*. 1994 Jan, 26(1), pp. 2-5. [PubMed]
17. Sampson HA. Historical background, definitions and differential diagnosis. *Chem Immunol Allergy*. 2015, 101, pp. 1-7. [PubMed]
18. Schatz M, Sicherer SH, Khan D, Zeiger RS. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 2018 Highlights. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Feb, 7(2), pp. 393-411. [PubMed]
19. Tanno LK, Chalmers RJ, Calderon MA, Aymé S, Demoly P, on behalf the Joint Allergy Academies. Reaching multidisciplinary consensus on classification of anaphylaxis for the eleventh revision of the World Health Organization's (WHO) International Classification of Diseases (ICD-11). *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Mar 16, 12(1), pp. 53. [PMC free article] [PubMed]
20. Vandervoort R. Allergy and Asthma: Anaphylaxis. *FP Essent*. 2018 Sep, 472, pp. 20-24. [PubMed]

Информация об авторах

Ловпаче Зарема Нуриидиновна, доцент кафедры общей хирургии КБГУ им. Х.М. Бербекова

Керимов Марат Борисович, доцент кафедры акушерства, гинекологии и детских болезней КБГУ им. Х.М. Бербекова

Нальчикова Марина Тембулатовна, доцент кафедры инфекционных болезней КБГУ им. Х.М. Бербекова

Теувова Алина Аслановна, студентка медицинского факультета КБГУ им. Х.М. Бербекова

Information about the authors

Lovpache Zarema Nuriyidinovna, Associate Professor, Department of General Surgery, of Kabardino-Balkarian state University named after H.M. Berbekov

Kerimov Marat Borisovich, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Children's Diseases, of Kabardino-Balkarian state University named after H.M. Berbekov

Nalchikova Marina Tembulatovna, Associate Professor, Department of Infectious Diseases, of Kabardino-Balkarian state University named after H.M. Berbekov

Teuvova Alina Aslanovna, student of the medical faculty of Kabardino-Balkarian state University named after H.M. Berbekov

DOI:

УДК:

© Калашник А.А., Щербакова Л.Н., Алексеенкова М.В., Панина О.Б., 2020

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ПАЦИЕНТОК С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ

КАЛАШНИК А.А.^{1, а}, ЩЕРБАКОВА Л.Н.^{1, б}, АЛЕКСЕЕНКОВА М.В.^{1, в}, ПАНИНА О.Б.^{1, д}

¹ ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова», Факультет фундаментальной медицины, Кафедра акушерства и гинекологии, Москва, 119991, Россия

Резюме: в последние годы отмечается рост обнаружения доброкачественных образований яичников, в том числе и у беременных женщин. Предметом дискуссий является возможность выбора консервативной тактики ведения беременных пациенток с образованиями яичников, так как оперативное вмешательство увеличивает частоту осложненного течения беременности.

Целью исследования явилось изучение особенностей течения беременности и родов на фоне образований яичников.

Материалы и методы: в ретроспективное исследование были включены 88 беременных, родивших в период с 2014 по 2016 год в ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции» ДЗМ. Пациентки были разделены на две группы, в 1-ю группу вошли 45 беременных с эндометриодными кистами яичников, 2-ю группу составили 43 беременные с цистаденомами и тератомами яичников. В качестве группы сравнения (N=13206) использовались данные ГБУЗ ЦПСИР ДЗМ и 15 женских консультаций за 2016 год (Форма №32).

Результаты: осложнений со стороны образований яичников (перекрут, разрыв) во время беременности выявлено не было. У пациенток с эндометриодными кистами яичников частота угрозы прерывания беременности до 22 недель была достоверно выше, чем в группе сравнения. Однако частота осложнений беременности и родов при наличии цистаденом и тератом яичников от группы сравнения не отличалась. Достоверных различий в частоте осложнений беременности и родов между пациентками с эндометриодными кистами яичников и цистаденомами/тератомами яичников не выявлено.

Заключение: В исследовании изучены особенности течения беременности и родов у пациенток с доброкачественными образованиями яичников, что может помочь в прогнозе и профилактике возникновения осложнений у данной группы беременных.

Ключевые слова: беременность, доброкачественные образования яичников, эндометриодная киста, тератома, цистаденома.

THE FEATURES OF PRETERM PERIOD AND DELIVERY IN PPATIENTS WITH BENIGN OVARIAN NEOPLASMS

KALASHNIK A.A.^{1, а}, SHCHERBAKOVA L.N.^{1, б}, ALEXEENKOVA M.V.^{1, в}, PANINA O.B.^{1, д}

¹ M.V. Lomonosov State University, Faculty of Basic Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Moscow, 119991, Russian Federation

Abstract: Nowadays medical society is facing increasing numbers of adnexal masses in women of reproductive age, and especially challenging for the diagnostic workup and management are such cases during the pregnancy. Our study has a primary focus on the specific features of the pregnancy and delivery in patients with benign ovarian neoplasms.

Materials and methods: This is a retrospective study that included 88 pregnant patients with benign ovarian neoplasms that delivered in our facility during the period from 2014 to 2016. The patients were divided into two groups, the 1st group included 45 pregnant women with endometrioid ovarian cysts, the 2nd group consisted of 43 pregnant women with cystadenomas and ovarian teratomas. As a control group, we used cumulative statistical data from our facility and several related organizations, representing the general population.

Results: It was observed, that the odds ratio of the threatened miscarriage and the threat of preterm delivery was significantly higher in patients with endometrioid ovarian cysts compared to the general population. However, the frequency of complications of the preterm period and delivery in patients with cystadenomas and ovarian teratomas showed no significant difference, compared to populational data. There were no significant differences in complications between patients with endometrioid ovarian cysts and cystadenomas / ovarian teratomas.

Conclusion: Our research provides additional data on pregnancies with adnexal masses, which can help in the prevention of complications and choosing the modality of treatment in pregnant patients.

Key words: pregnancy, ovarian neoplasm, endometrioma, ovarian teratoma, cystadenoma.

^а E-mail: kalashnik.anastasia102@gmail.com

^б E-mail: liya.fbm@gmail.com

^в E-mail: m.alexeenkova@gmail.com

^д E-mail: olgapanina@yandex.ru

Введение

В последние годы отмечается рост обнаружения доброкачественных образований яичников, причем эта патология наиболее часто встречается у женщин репродуктивного возраста [1]. При выявлении образования во время беременности возникает риск неблагоприятного влияния на её течение и исход [2]. Образования яичников во время беременности наиболее часто диагностируются во время планового ультразвукового исследования в первом триместре и являются «случайной находкой» [2]. Целесообразность планового оперативного лечения бессимптомных образований яичников во время беременности является предметом дискуссий, так как оперативное вмешательство увеличивает частоту осложненного течения беременности [3]. В связи с этим актуальным представляется изучение особенностей течения беременности и родов на фоне образований яичников, для оценки возможных осложнений и разработки оптимальной тактики ведения беременности и родов.

Особую группу представляют пациентки с беременностью на фоне эндометриозных кист яичников. Проблема эндометриоза, как одного из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, приобретает особую актуальность в течение последних десятилетий. В свою очередь, эндометриозные поражения яичников относятся к одной из наиболее часто встречающихся форм в структуре эндометриоза [4]. Один из способов лечения данного заболевания - хирургический. Однако в течение последнего десятилетия неоднократно было продемонстрировано, что лапароскопическое удаление эндометриозных кист яичника само по себе является фактором, способным значительно снизить овариальный резерв [5]. Поэтому много последних исследований посвящено изучению осложнений беременности на фоне эндометриоза. Так, описано влияние эндометриозных кист яичников на развитие преэклампсии, самопроизвольного прерывания беременности, предлежания плаценты и акушерских кровотечений, преждевременных родов и рождение детей, малых для гестационного возраста [6]. Однако имеющаяся литература противоречива, что затрудняет адекватную оценку риска осложненного течения беременности у данной группы пациенток.

Целью исследования являлась оценка особенностей течения беременности и родов у пациенток с эндометриозными кистами яичников.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Центра планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения г. Москвы. Данная работа являлась ретроспективным исследованием. Критерием включения в исследование являлся установленный диагноз эндометриозной кисты, цистаденомы или тератомы яичника до беременности, во время беременности, либо во время оперативного родоразрешения. Критерием исключения из исследования являлся установленный

диагноз пограничной или злокачественной опухоли яичников до беременности, во время беременности, либо во время оперативного родоразрешения.

Таким образом, в исследование были включены 88 пациенток, родившие в период с 2014 по 2016 год. Пациентки были разделены на две группы, в 1-ю группу вошли 45 беременных с эндометриозными кистами яичников, 2-ю группу составили 43 беременные с цистаденомами и тератомами яичников. В качестве группы сравнения ($n=13206$) использовались данные ГБУЗ ЦПСИР ДЗМ и 15 женских консультаций за 2016 год (Форма №32).

Клиническое обследование пациенток включало:

1. сбор клинико-анамнестических данных, сопоставление акушерско-гинекологического, а также соматического анамнеза;

2. анализ осложнений в первой и второй половине беременности, назначения лекарственных средств, проводимые манипуляции и операции;

3. оценку состояния детей по шкале Апгар, массо-ростовых показателей; критерием задержки развития плода считалось снижение массо-ростовых показателей ниже 10 перцентилей для соответствующего гестационного возраста.

Все полученные результаты исследования вносились в электронные таблицы MS Excel, также использовался пакет статистических программ Statistica 10 (США) и SPSS Statistics 22 (США). Для качественных данных определялись доли и риски (%). Кроме того, применялся критерий χ^2 для таблиц сопряженности признаков 2×2 в том числе, с использованием поправки Йетса и точного критерия Фишера, где это необходимо. Различия между сравниваемыми величинами считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Клиническая характеристика пациенток

Возраст пациенток составил от 19 до 42 лет, медиана возраста в первой группе 31 года, во второй – 33 года (Таблица 1). Группы были сопоставимы по наследственной и соматической патологии.

Таблица 1

Распределение возраста пациенток по группам

Возраст, лет	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=43)	p-уровень
19-25	1 (2,22%)	1 (2,32%)	$p > 0,05^*$
26-30	18 (40,0%)	16 (37,21%)	
31-35	15 (33,33%)	17 (39,53%)	
36-40	11 (24,44%)	6 (13,95%)	
41-42	0	3 (6,97%)	
Средний возраст	$31,58 \pm 4,41$	$32,34 \pm 4,64$	$p > 0,05^{**}$

*данные представлены как абсолютные значения (%), χ^2 -тест

**данные представлены как средние $\pm$ стандартное отклонение, t-тест;

Среди пациенток первой группы (с эндометриоидными кистами яичников) нарушение менструального цикла отмечали 10 (22,22%) пациенток. В структуре гинекологических заболеваний преобладали фоновые заболевания шейки матки, они наблюдались у 15 (33,33%) пациенток. Операции на органах малого таза проводились 7 (15,56%) пациенткам. Настоящие роды были первыми у 35 (77,78%) пациенток, из них 27 были первобеременные. Как минимум один аборт был выполнен 6 (13,33%) пациенткам. Анализ исхода предыдущих беременностей показал, что как минимум одна потеря беременности имела место у 7 (15,55%) пациенток, при этом привычное невынашивание наблюдалось у 4 (8,89%) из них. При изучении репродуктивной функции обследованных женщин было выявлено, что в группе беременных с эндометриоидными кистами яичников первичное бесплодие в анамнезе встречалось у 6 (13,33%) из них. Настоящая беременность наступила самопроизвольно у 42 пациенток, к вспомогательным репродуктивным технологиям прибегли 3 (6,67%) беременные.

Во второй группе пациенток (с цистаденомами и тератомами яичников) нарушение менструального цикла отмечали 10 (23,25%) женщин. В структуре гинекологических заболеваний так же как и в первой группе преобладали фоновые заболевания шейки матки ($N=10$; 23,25%). Операции на органах малого таза проводились 13 (30,23%) пациенткам. Настоящие роды были первыми у 17 (39,53%) пациенток, из них 14 были первобеременные. Как минимум один аборт был выполнен 10 (23,25%) пациенткам. Как минимум одна потеря беременности имела место у 7 (16,28%) пациенток, при этом привычное невынашивание наблюдалось у 3 (6,97%) из них. В данной группе первичное бесплодие не встречалось, беременность у всех пациенток наступила самопроизвольно.

Результаты

При анализе клинко-анамнестических данных обследованных женщин было выявлено, что в группе пациенток с эндометриоидными кистами яичников достоверно чаще встречалось первичное бесплодие в анамнезе по сравнению с группой пациенток с другими доброкачественными опухолями яичников: у 6 (13,33%) пациенток в первой группе, в то время как в группе беременных с цистаденомами и тератомами яичников бесплодие не встречалось, $\phi^* = 0,02628$; $p < 0,05$. Считается, что эндометриоз, особенно эндометриоидные кисты, является болезнью, влияющей на фертильность [7]. Это проявляется и в том, что в группе пациенток с эндометриоидными кистами яичников настоящие роды были первыми у 35 (77,78%) из них, что достоверно выше ($\chi^2 = 13,303$; $p < 0,001$), чем у пациенток из группы с тератомами и цистаденомами яичников ($N=17$; 39,53%).

Настоящая беременность наступила самопроизвольно у большинства пациенток в первой группе ($N=42$; 93,33%) и у всех пациенток из второй группы.

В настоящем исследовании ни одна из пациенток не предъявляла жалоб, и диагноз был случайным, в основном во время планового УЗИ, либо во время оперативного родоразрешения путём операции кесарева сечения. Образования яичников были обнаружены только во время оперативного родоразрешения у 14 (31,11%) беременных с эндометриоидными кистами и 15 (34,88%) беременных с цистаденомами или тератомами. Следует отметить, что осложнений со стороны образований яичников, таких как перекрут, разрыв, ни у одной из пациенток не наблюдалось.

Эндометриоидные кисты были двусторонними у 5 (11,11%) пациенток, таким образом общее количество кист, которые наблюдались в исследовании составило 50. Среднее значение наибольшего диаметра эндометриоидной кисты составило $38,82 \pm 24,06$ мм, минимальный размер диаметра кисты составил 15 мм, а максимальный – 120 мм. Больше чем в половине случаев ($N=35$; 70,0%) из всех эндометриоидных кист наблюдались кисты больших размеров (>30 мм).

В группе пациенток с цистаденомами и тератомами образования яичников были двусторонними у 2 (4,65%) беременных, общее количество образований в этой группе составило 45. Среднее значение наибольшего диаметра образования составило $70,11 \pm 55,91$ мм, минимальный размер диаметра кисты составил 20 мм, а максимальный – 250 мм. Почти у всех образований ($N=41$; 91,11%) диаметр превышал 30 мм, при этом в 9 (20%) случаях он был больше 100 мм.

Нами была проанализирована частота госпитализаций пациенток в связи с угрозой прерывания беременности до 22 недель. Не было выявлено статистически значимых различий по данному показателю между группой с эндометриоидными кистами яичников и группой цистаденомами и тератомами яичников: 15 (33,33%) пациенток в группе №1 и 9 (20,93%) в группе №2, $\chi^2 = 1,705$, $p > 0,05$. Частота угроз прерывания беременности до 22 недель в группе сравнения составляет 16,86%, что достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в группе с эндометриоидными кистами яичников.

При анализе частоты угрозы преждевременных родов между группами не было выявлено значимых различий: 6 (13,33%) пациенток в группе с эндометриоидными кистами и 4 (9,3%) в группе с цистаденомами и тератомами яичников, $\phi^* = 0,74$, $p > 0,05$. В обеих группах этот показатель достоверно не превышал ($p < 0,05$) частоту угроз преждевременных родов в группе, которая составляет 8,74% (Таблица 2).

Таблица 2

Осложнения беременности

Осложнение беременности	Группа №1 (n=45)			Группа №2 (n=43)			Группа сравнения (n=13206)
	Абс.	%	Доверительный интервал1 (%)	Абс.	%	Доверительный интервал1 (%)	%
Угроза прерывания беременности	15	33,33*	20,00-48,95	9	20,93	10,04-36,04	16,86
Угроза преждевременных родов	6	13,33	9,05-26,79	4	9,31	2,59-22,14	8,74

* $p < 0,105$ в сравнении с общепопуляционными данными

¹ 95% доверительный интервал Клопера-Пирсона

При анализе срока наступления родов было показано, что преждевременные роды наблюдались с почти одинаковой частотой в обеих группах: у 3 (6,67%; 95% ДИ: 1,4 – 18,27) пациенток с эндометриоидными кистами яичников и 2 (4,65%; 95% ДИ: 0,57 – 15,81) пациенток с цистаденомами и тератомами яичников, $p > 0,05$. При сравнении частоты преждевременных родов с общепопуляционными данными достоверных различий так же не было выявлено, частота в популяции составляет 4,21%.

Роды через естественные родовые пути произошли у 7 (15,56%) пациенток в группе с эндометриоидными кистами яичников и у 5 (11,63%) пациенток в группе с цистаденомами и тератомами яичников. Нами была проанализирована частота кесарева сечения и показания к оперативному родо-

разрешению (Таблица 3). Плановое и экстренное оперативное родоразрешение проводилось с сопоставимой частотой в обеих группах, при этом плановое чаще. Среди показаний со стороны плода к плановой операции наблюдались неправильное положение плода, ВПР плода, а со стороны матери – несостоятельный рубец на матке, предлежание плаценты, симфизит, отягощенный соматический анамнез. Стоит отметить, что объемные образования яичников у пациенток с цистаденомами и тератомами являлись показанием к оперативному родоразрешению у 6 (13,95%) пациенток во второй группе, в то время как у пациенток из первой группы эндометриоидные кисты не являлись показанием к кесареву сечению, $\phi^* = 0,011$, $p < 0,05$. После родоразрешения в обеих группах не было тяжелых акушерских осложнений.

Таблица 3

Показания к оперативному родоразрешению

Показания к оперативному родоразрешению	Группа №1 (n=45)		Группа №2 (n=43)	
	Абс.	%	Абс.	%
Показания к плановому оперативному родоразрешению				
Со стороны плода	7	15,56%	3	6,98%
Со стороны матери	12	26,67%	19	44,19%
- со стороны объемного образования яичников	0	-	6	13,95%
Показания к экстренному оперативному родоразрешению				
Преждевременная отслойка плаценты	2	4,44%	2	4,65%
Слабость родовой деятельности	5	11,11%	3	6,98%
ПИОВ, неподготовленность родовых путей	5	11,11%	6	13,95%
Острая гипоксия плода	5	11,11%	5	11,63%

При анализе исходов для новорожденных нами было выявлено, что в группе пациенток с эндометриоидными кистами оценка по шкале Апгар у 43 (95,55%) новорожденных составила 7-9 баллов. Легкая асфиксия (по шкале Апгар) наблюдалась у 2 (4,44%) новорожденных, течение раннего неонатального периода протекало без особенностей у 38 детей (84,44%).

В группе пациенток с цистаденомами и тератомами яичников оценка по шкале Апгар у 40 (93,02%) новорожденных составила 7-9 баллов. В состоянии асфиксии (по шкале Апгар) родилось 3 (6,98%) детей, течение раннего неонатального периода протекало без особенностей у 37 новорожденных

(86,05%). Перинатальной смертности ни в одной из групп зарегистрировано не было.

Нами была проанализирована частота перевода новорожденных на второй этап выхаживания. Не было выявлено статистически значимых различий по данному показателю между группой с эндометриоидными кистами яичников и группой с цистаденомами и тератомами яичников: 7 (15,56%) детей в группе №1 и 6 (13,95%) в группе №2, χ^2 с поправкой Йетса = 0,008, $p > 0,05$. При сравнении частоты перевода детей на второй этап выхаживания с данными по популяции различий также не было выявлено (Таблица 4).

Таблица 4

Перевод новорожденных на второй этап выхаживания

Состояние новорожденных	Группа №1 (n=45)			Группа №2 (n=43)			Группа сравнения (n=13206)
	Абс.	%	Доверительный интервал ¹ (%)	Абс.	%	Доверительный интервал ¹ (%)	%
Переведены на второй этап выхаживания	7	15,56	6,49-29,46	6	13,95	5,3-27,93	10,36

* $p < 0,05$ в сравнении с общепопуляционными данными

¹ 95% доверительный интервал Клопера-Пирсона

В структуре заболеваний, приведших к переводу на второй этап выхаживания, в обеих группах преобладают респираторные нарушения у новорожденных, возникшие в перинатальном периоде.

Обсуждение результатов

В настоящем исследовании ни одна из пациенток не предъявляла жалоб, и диагноз был случайным, в основном во время планового УЗИ, либо во время оперативного родоразрешения путём операции кесарева сечения. Некоторые исследования показывают, что ультразвуковая характеристика образований яичников может быть достаточной для определения того, какие пациентки подвержены повышенному риску развития злокачественных новообразований по сравнению с теми, кто может наблюдаться консервативно [8].

При анализе клинико-анамнестических данных обследованных женщин было выявлено, что в группе пациенток с эндометриоидными кистами яичников достоверно чаще встречалось первичное бесплодие в анамнезе по сравнению с группой пациенток с другими доброкачественными опухолями яичников. Полученные нами данные согласуются с данными литературы. Считается, что эндометриоз, особенно эндометриоидные кисты, является болезнью, приводящей к бесплодию [7]. Точная патофизиология бесплодия, связанно-

го с эндометриоидными кистами все еще остается предметом дискуссий, на данный момент предложено несколько механизмов. Считается, что эндометриоз нарушает тубоовариальную анатомию, вызывает воспалительную реакцию, которая влияет на фолликулярный резерв, вызывает окислительный стресс, что приводит к снижению качества ооцитов [9; 10; 11].

Нами не было выявлено осложнений со стороны образований яичников во время беременности, таких как перекрут ножки опухоли, разрыв капсулы. Стоит отметить, что эти осложнения так же редко описываются в литературе и, следовательно, недооцениваются, хотя они могут представлять опасность для жизни как матери, так и плода. Считается, что частота перекрута ножки опухоли яичников колеблется от 0,2% до 15%, однако риск данного осложнения увеличивается во время беременности [12] Перекрут чаще встречается у пациенток с образованиями яичников больших размеров от 6 до 10 см, однако образования, размер которых превышает 10 см имеют более низкий риск данного осложнения [12; 13]. Считается, что риск разрыва кисты довольно низок, с зарегистрированными частотой $< 1\%$ [14]. В литературе имеются сообщения о случаях инфицирования, усиленного роста и разрыва эндометриоидных кист на фоне беременности [15; 16; 17; 18]. Таким образом, несмотря на то, что осложнения со стороны образований яичников во время бере-

менности маловероятны, следует помнить о них и учитывать при дифференциальной диагностике тазовых болей.

В настоящем исследовании частота госпитализаций пациенток с эндометриоидными кистами яичников в связи с угрозой прерывания беременности до 22 недель была достоверно выше, чем в группе сравнения. Стоит отметить, что истмико-цервикальная недостаточность в этой группе пациенток наблюдалась менее чем у 5% беременных. В некоторых литературных источниках повышенный риск кровотечения и повышенную частоту госпитализаций во время беременности связывают с предлежанием плаценты у пациенток с эндометриозом [19]. Однако в нашем исследовании предлежание плаценты в данной группе пациенток не наблюдалось. В литературе описано несколько возможных механизмов, которые приводят к осложнениям во время беременности и родов у пациенток с эндометриозом. Данные механизмы включают: изменения в продукции фактора роста эндотелия сосудов и изменения в ангиогенезе [29]; позднюю имплантацию из-за измененной сократимости матки и повышенной резистентности к прогестерону [19]; измененный аутопический эндометрий из-за повышенной секреции интерлейкинов и хронического воспаления [21] и увеличение частоты внутриматочных вмешательств в анамнезе у пациенток с эндометриозом [22]. Помимо нарушения плацентации, повышенная экспрессия ЦОГ-2, секреция простагландинов и хроническое воспаление в аутопическом эндометрии [19], раннее созревание шейки матки и повышение тонуса и сократительной способности матки [21] у женщин с эндометриозом может привести к различным неблагоприятным эффектам для плода и новорожденного.

При анализе показаний к оперативному родоразрешению нами было выявлено, что образования яичников у пациенток с цистаденомами и тератомами являлись показанием к оперативному родоразрешению почти 14% пациенток во второй группе, в то время как у пациенток из первой группы эндометриоидные кисты не являлись показанием к кесареву сечению, $p < 0,05$. Это может быть объяснено тем, что в нашем исследовании размер цистаденом и тератом чаще является большим по сравнению с эндометриоидными кистами. Образования яичников больших размеров могут являться препятствием для продвижения плода во время родов если они расположены вблизи нижнего сегмента матки и ниже предлежащей части, подобно тому, как это происходит при миоме матки [23].

В отличие от других исследований [24; 25], в которых предполагалось, что эндометриоидные кисты яичников могут быть связаны с неблагоприятными перинатальными исходами, мы не обнаружили различий в частоте перевода новорожденных на второй этап выхаживания у пациенток с образованиями яичников по сравнению с группой сравнения. Наиболее часто описывается вероятность влияния эндометриоидных кист яичников на рождение детей малыми для гестационного возраста [24; 25]. Однако в нашем исследовании данного ос-

ложнения в первой группе не наблюдалось, у всех детей ростовой показатель был в пределах нормы. В случае пациенток с цистаденомами и тератомами яичников, мы так же не выявили значительного повышения количества осложнений у новорожденных, что согласуется с данными литературы [26].

Заключение

В исследовании не было выявлено осложнений (перекрут, разрыв) со стороны образований яичников во время беременности. Наблюдалось достоверное повышение частоты начавшихся выкидышей при беременности, протекающей на фоне эндометриоидных кист. Однако стоит отметить, что у пациенток из обеих групп (с эндометриоидными кистами яичников и с цистаденомами/тератомами яичников) частота преждевременных родов не превышала данные группы сравнения. Течение беременности и родов при наличии цистаденом и тератом яичников являлось благоприятным, частота осложнений в этой группе не отличалась от данных группы сравнения. Достоверных различий в частоте осложнений беременности и родов между группой с эндометриоидными кистами яичников и группой с цистаденомами и тератомами яичников выявлено не было.

Список литературы

1. Адамян Л.В., Попов А.А., Козаченко А.В. Беременность и доброкачественные опухоли яичников // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2015. Т. 1, № 4. С. 58–62.
2. Opreacu N., Ionescu C., Dragan I. Adnexal masses in pregnancy: perinatal impact. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2018, Vol. 59, No. 1, pp. 153–158.
3. Goh W., Bohrer J., Zalud I. Management of the adnexal mass in pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2014, V. 26, No. 2, pp. 49–53.
4. Psaroudakis D., Hirsch M., Davis C. Review of the management of ovarian endometriosis. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2014, Vol. 26, No. 4, pp. 266–274.
5. Muzii L., Tucci C. Di, Felicianantonio M. Di et al. The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve evaluated by antral follicle count: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2014, Vol. 29, No. 10, pp. 2190–2198.
6. Lalani S., Choudhry A.J., Firth B. et al. Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2018, Vol. 33, No. 10, pp. 1854–1865.
7. Donnez J. Women with endometrioma-related infertility face a dilemma when choosing the appropriate therapy: surgery or in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 2018, Vol. 110, No. 7, pp. 1216–1217.
8. Герасимова А.А., Швырев С.Л., Гус А.И. Характеристика ультразвуковых критериев образований придатков матки у беременных // Вестник РГМУ. 2013. Т. 1, № 1. С. 35–40.
9. Гаспарян С.А., Ионова Р.М., Попова О.С. Эндометриоз и фертильность. Ключевые моменты лечения // Акушерство, гинекология и репродукция. 2015. Т. 9, № 4. С. 66–72.
10. Причины снижения овариального резерва при эндометриоидных кистах яичников / Бутеренко К.А., Ларин К.В.,

Щербакова Л.Н. и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018. Т. 17, № 4. С. 25–30.

11. Donnez J., Binda M.M., Donnez O., Dolmans M.-M. Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2016, Vol. 106, No. 5, pp. 1011–1017.

12. Koo Y.-J., Kim T.-J., Lee J.-E. Risk of torsion and malignancy by adnexal mass size in pregnant women. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2011, Vol. 90, No. 4, pp. 358–361.

13. Yen C.-F., Lin S.-L., Murk W. et al. Risk analysis of torsion and malignancy for adnexal masses during pregnancy. *Fertility and Sterility*. 2009, Vol. 91, No. 5, pp. 1895–1902.

14. Naqvi M., Kaimal A. Adnexal Masses in Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2015, Vol. 58, No. 1, pp. 93–101.

15. Dogan E., Okyay E., Saatli B. et al. Tuba ovarian abscesses formation from decidualized ovarian endometrioma after appendiceal endometriosis presenting as acute appendicitis in pregnancy. *Iranian journal of reproductive medicine*. 2012, Vol. 10, No. 3, pp. 275–8.

16. Ninia J.G. Large endometrioma with intrauterine pregnancy. *New York state journal of medicine*. 1992, Vol. 92, No. 8, pp. 364.

17. Somigliana E., Berlanda N., Benaglia L. et al. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum anti-müllerian hormone level modifications. *Fertility and Sterility*. 2012, Vol. 98, No. 6, pp. 1531–1538.

18. Ueda Y., Enomoto T., Miyatake T. et al. A retrospective analysis of ovarian endometriosis during pregnancy. *Fertility and sterility*. 2010, Vol. 94, No. 1, pp. 78–84.

19. Maggiore U., Ferrero S., Mangili G. et al. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Human Reproduction Update*. 2016, Vol. 22, No. 1, pp. 70–103.

20. Laschke M.W., Menger M.D. Basic mechanisms of vascularization in endometriosis and their clinical implications. *Human Reproduction Update*. 2018, Vol. 24, No. 2, pp. 207–224.

21. Brosens I.A., Sutter P. De, Hamerlynck T. et al. Endometriosis is associated with a decreased risk of pre-eclampsia. *Human Reproduction*. 2007, Vol. 22, No. 6, pp. 1725–1729.

22. Chen I., Lalani S., Xie R. et al. Association between surgically diagnosed endometriosis and adverse pregnancy outcomes. *Fertility and Sterility*. 2018, Vol. 109, No. 1, pp. 142–147.

23. Glanc P., Salem S., Farine D. Adnexal Masses in the Pregnant Patient. *Ultrasound Quarterly*. 2008, Vol. 24, No. 4, pp. 225–240.

24. Conti N., Cevenini G., Vannuccini S. et al. Women with endometriosis at first pregnancy have an increased risk of adverse obstetric outcome. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2015, Vol. 28, No. 15, pp. 1795–1798.

25. Stern J.E., Luke B., Tobias M. et al. Adverse pregnancy and birth outcomes associated with underlying diagnosis with and without assisted reproductive technology treatment. *Fertility and sterility*. 2015, Vol. 103, No. 6, pp. 1438–45.

26. Katz L., Levy A., Wiznitzer A., Sheiner E. Pregnancy outcome of patients with dermoid and other benign ovarian cysts. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2010, Vol. 281, No. 5, pp. 811–815.

References

1. Adamyan L.V., Popov A.A., Kozachenko A.V. Pregnancy and benign tumors of ovaries. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2015, V. 1, No. 4, pp. 58–62. (In Russian).

2. Opreescu N., Ionescu C., Dragan I. Adnexal masses in pregnancy: perinatal impact. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2018, Vol. 59, No. 1, pp. 153–158.

3. Goh W., Bohrer J., Zalud I. Management of the adnexal mass in pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2014, V. 26, No. 2, pp. 49–53.

4. Psaroudakis D., Hirsch M., Davis C. Review of the management of ovarian endometriosis. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2014, Vol. 26, No. 4, pp. 266–274.

5. Muzii L., Tucci C. Di, Felicianantonio M. Di et al. The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve evaluated by antral follicle count: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2014, Vol. 29, No. 10, pp. 2190–2198.

6. Lalani S., Choudhry A.J., Firth B. et al. Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2018, Vol. 33, No. 10, pp. 1854–1865.

7. Donnez J. Women with endometrioma-related infertility face a dilemma when choosing the appropriate therapy: surgery or in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 2018, Vol. 110, No. 7, pp. 1216–1217.

8. Gerasimova A.A., Shvyrev S.L., Shevchenko Yu.V. et al. Ultrasound Criteria of Benign Ovarian Tumors during the Pregnancy. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2013, V. 1, No. 1, pp. 35–40. (In Russian).

9. Gasparyan S. A., Ionova R.M., Popova O.S. et al. Endometriosis and fertility. Key moment of treatment. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2015, Vol. 9, No. 4, pp. 66–72. (In Russian).

10. Bugerenko K.A., Larin K.V., Shcherbakova L.N., Bugerenko A.Ye. et al. Causes of ovarian reserve reduction in endometrioid ovarian cysts. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018, T. 17, No. 4, pp. 25–30. (In Russian).

11. Donnez J., Binda M.M., Donnez O., Dolmans M.-M. Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2016, Vol. 106, No. 5, pp. 1011–1017.

12. Koo Y.-J., Kim T.-J., Lee J.-E. Risk of torsion and malignancy by adnexal mass size in pregnant women. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2011, Vol. 90, No. 4, pp. 358–361.

13. Yen C.-F., Lin S.-L., Murk W. et al. Risk analysis of torsion and malignancy for adnexal masses during pregnancy. *Fertility and Sterility*. 2009, Vol. 91, No. 5, pp. 1895–1902.

14. Naqvi M., Kaimal A. Adnexal Masses in Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2015, Vol. 58, No. 1, pp. 93–101.

15. Dogan E., Okyay E., Saatli B. et al. Tuba ovarian abscesses formation from decidualized ovarian endometrioma after appendiceal endometriosis presenting as acute appendicitis in pregnancy. *Iranian journal of reproductive medicine*. 2012, Vol. 10, No. 3, pp. 275–8.

16. Ninia J.G. Large endometrioma with intrauterine pregnancy. *New York state journal of medicine*. 1992, Vol. 92, No. 8, pp. 364.

17. Somigliana E., Berlanda N., Benaglia L. et al. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum anti-müllerian hormone level modifications. *Fertility and Sterility*. 2012, Vol. 98, No. 6, pp. 1531–1538.

18. Ueda Y., Enomoto T., Miyatake T. et al. A retrospective analysis of ovarian endometriosis during pregnancy. *Fertility and sterility*. 2010, Vol. 94, No. 1, pp. 78–84.

19. Maggiore U., Ferrero S., Mangili G. et al. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Human Reproduction Update*. 2016, Vol. 22, No. 1, pp. 70–103.

20. Laschke M.W., Menger M.D. Basic mechanisms of vascularization in endometriosis and their clinical implications. *Human Reproduction Update*. 2018, Vol. 24, No. 2, pp. 207–224.

21. Brosens I.A., Sutter P. De, Hamerlynck T. et al. Endometriosis is associated with a decreased risk of pre-eclampsia. *Human Reproduction*. 2007, Vol. 22, No. 6, pp. 1725–1729.

22. Chen I., Lalani S., Xie R. et al. Association between surgically diagnosed endometriosis and adverse pregnancy outcomes. *Fertility and Sterility*. 2018, Vol. 109, No. 1, pp. 142–147.

23. Glanc P., Salem S., Farine D. Adnexal Masses in the Pregnant Patient. *Ultrasound Quarterly*. 2008, Vol. 24, No. 4, pp. 225–240.

24. Conti N., Cevenini G., Vannuccini S. et al. Women with endometriosis at first pregnancy have an increased risk of adverse obstetric outcome. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2015, Vol. 28, No.15, pp. 1795–1798.

25. Stern J.E., Luke B., Tobias M. et al. Adverse pregnancy and birth outcomes associated with underlying diagnosis with and without assisted reproductive technology treatment. *Fertility and sterility*. 2015, Vol. 103, No. 6, pp. 1438–45.

26. Katz L., Levy A., Wiznitzer A., Sheiner E. Pregnancy outcome of patients with dermoid and other benign ovarian cysts. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2010, Vol. 281, No. 5, pp. 811–815.

Контактная информация ответственного автора

Щербакова Лия Ниязовна - к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Ломоносовский пр-т., дом 27, корп. 1, Москва, 119991, Россия. E-mail: liya.fbm@gmail.com

Информация об авторах

Калашник Анастасия Александровна - ординатор кафедры акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Ломоносовский пр-т., дом 27, корп. 1, Москва, 119991, Россия.

E-mail: kalashnik.anastasia102@gmail.com

Щербакова Лия Ниязовна - к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Ломоносовский пр-т., дом 27, корп. 1, Москва, 119991, Россия.

E-mail: liya.fbm@gmail.com

Алексеевкова Мария Владимировна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Ломоносовский пр-т., дом 27, корп. 1, Москва, 119991, Россия.

E-mail: m.alexeeenkova@gmail.com

Панина Ольга Борисовна - д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Ломоносовский пр-т., дом 27, корп. 1, Москва, 119991, Россия.

E-mail: olgapanina@yandex.ru

Information about the authors

Kalashnik Anastasiya Alexandrovna – resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Basic Medicine, M.V. Lomonosov State University, Lomonosovskii Avenue 1/1, Moscow, 119991, Russian Federation

E-mail: kalashnik.anastasia102@gmail.com

Shcherbakova Liya Niyazovna – PhDs in Medicine., Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Basic Medicine, M.V. Lomonosov State University, Lomonosovskii Avenue 1/1, Moscow, 119991, Russian Federation

E-mail: liya.fbm@gmail.com

Alexeenkova Mariya Vladimirovna - PhDs in Medicine, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Basic Medicine, M.V. Lomonosov State University, Lomonosovskii Avenue 1/1, Moscow, 119991, Russian Federation

E-mail: m.alexeeenkova@gmail.com

Panina Olga Borisovna - Ph.D., Head of the Department, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Basic Medicine, M.V. Lomonosov State University, Lomonosovskii Avenue 1/1, Moscow, 119991, Russian Federation

E-mail: olgapanina@yandex.ru