

ISSN 2223-2427

научно-практический журнал

Хирургическая *практика*



4 (2021)

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

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
Лазинский 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
Северюков 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

Белов А.Л., Москва, 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, Полушкина роща 16, стр. 66а.

Подписано в печать 10.12.2021
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

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

Belov A.L., Moscow, Russia

FOUNDER:

Non-profit partnership
Endourology center «Endocenter»
105064, Moscow, puffin 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 «Profill — 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 10.12.2021
Format 60x90/8
Circulation 1000 copy
The price contractual

The certificate on registration of mass media III №ФC77-37207
from August, 26, 2009

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

СОДЕРЖАНИЕ

ДОБРОХОТОВА Ю.Э., ЛАПИНА И.А., АМИНОВА Л.Н., КОЗУБ А.Г., АЛИМОВ В.А., ГОЛУБЕНКО Е.О. МОДИФИЦИРОВАННАЯ МАЛОИНВАЗИВНАЯ МЕТОДИКА ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ПО ПОВОДУ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИДАТКОВ МАТКИ.	5
СТУДЕНОВА Е.А. БОЛЬШОЙ САЛЬНИК – ЛУЧШИЙ ДРУГ ИЛИ ХУДШИЙ ВРАГ ХИРУРГА? ОБЗОР.	15
ЕЛЬСКИЙ И.К., ВАСИЛЬЕВ А.А., СМИРНОВ Н.Л. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕЙРОСЕТЕВОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА.	23
ДАНИЛОВ В.В., ВОЛЬНЫХ И.Ю., ДАНИЛОВ В.В. ПРИЧИНЫ НЕУДАЧ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН С НЕДЕРЖАНИЕМ МОЧИ.	33
ГАЛИМОВ О.В., ХАНОВ В.О., ВЕНЕДИКТОВ Р.О., РУДАКОВ Д.М. ПЕРВИЧНЫЙ АППЕНДАЖИТ КАК НЕОБЫЧНАЯ ПРИЧИНА УРГЕНТНОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ.	39
ГАРМАНОВА Т.Н., МАРКАРЬЯН Д.Р., КАЗАЧЕНКО Е.А., ЛУКЬЯНОВ А.М., АГАПОВ М.А. ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ ПРИМЕНЕНИЯ МИКРОНИЗИРОВАННОЙ ФРАКЦИИ ФЛАВОНОИДОВ (ММФ) В СОСТАВЕ СХЕМЫ МУЛЬТИМОДАЛЬНОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ В ХИРУРГИИ АНОРЕКТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ: ПРОТОКОЛ ПРОСПЕКТИВНОГО, РАНДОМИЗИРОВАННОГО, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО, ДВОЙНОГО-СЛЕПОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.	44
АНИЩЕНКО В.В., АРХИПОВА А.А., ТИТОВ С.Е., ПОЛОЗ Т.Л., БУБНОВ И.В. АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ МИРНК И МРНК В КЛЕТОЧНОМ МАТЕРИАЛЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА, ПОЛУЧЕННОГО ПРИ ЭЗОФАГОГASTРОДУОДЕНОСКОПИИ, ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ДИСПЛАЗИИ И РАКА ЖЕЛУДКА.	53
КАРПОВ В.К., КАМАЛОВ Д.М., ШАПАРОВ Б.М., ОСМАНОВ О.А., КАМАЛОВ А.А. СУПЕРСЕЛЕКТИВНАЯ ЭМБОЛИЗАЦИЯ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИЙ В КАЧЕСТВЕ МОНОТЕРАПИИ РАКА ПОЧКИ У ПАЦИЕНТКИ С ВЫСОКИМ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКИМ РИСКОМ.	61
АГАПОВ М.А., КРИВОНОСОВА Д.А., СЕМИНА Е.В., КАКОТКИН В.В., ГАРМАНОВА Т.Н., МАРКАРЬЯН Д.Р., ГАЛЛЯМОВ Э.А., КЛИМОВИЧ П.С. РОЛЬ УРОКИНАЗНОЙ СИСТЕМЫ В ЛИМФОГЕННОМ МЕТАСТАЗИРОВАНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА.	68

CONTENTS

DOBROKHOTOVA YU.E., LAPINA I.A., AMINOVA L.N., KOZUB A.G., ALIMOV V.A., GOLUBENKO E.O. MODIFIED MINIMALLY INVASIVE METHOD OF LAPAROSCOPIC OPERATIONS ON THE BENIGN DISEASES OF THE UTERINE ADNEXA.....	5
STUDENOVA E.A. IS A BIG OMENTUM THE SURGEON'S BEST FRIEND OR WORST ENEMY? REVIEW.....	15
YELSKIY I.K., VASYLYEV A.A., SMIRNOV N.L. USING NEURAL NETWORK MODELING TO PREDICT THE COURSE OF ACUTE PANCREATITIS.....	23
DANILOV V.V., VOL'NYH I.YU., DANILOV V.V. REASONS FOR FAILURES OF SURGICAL TREATMENT OF WOMEN WITH URINARY INCONTINENCE.....	33
GALIMOV O.V., KHANOV V.O., VENEDIKTOV R.O., RUDAKOV D.M. EPIPLOIC APPENDAGITIS AS AN UNUSUAL CAUSE OF URGENT ABDOMINAL PATHOLOGY.....	39
GARMANOVA T.N., MARKARYAN D.R., KAZACHENKO E.A., LUKIANOV A.M., AGAPOV M.A. PREOPERATIVE USE OF MICRO-FLAVONOID FRACTION (MMF) AS PART OF A MULTIMODAL ANALGESIA IN ANORECTAL SURGERY: PROSPECTIVE, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY PROTOCOL.....	44
ANISCHENKO V.V., ARKHIPOVA A.A., TITOV S.E., POLOZ T.L., BUBNOV I.V. ANALYSIS OF EXPRESSION OF MIRNA AND MRNA IN THE CELLULAR MATERIAL OF THE STOMACH LINING OBTAINED BY ESOPHAGOGASTRODUODENOSCOPY IN ORDER TO DETECT DYSPLASIA AND STOMACH CANCER.....	53
KARPOV V.K., KAMALOV D.M., SHAPAROV B.M., OSMANOV O.A., KAMALOV A.A. SUPERSELECTIVE EMBOLIZATION OF THE RENAL ARTERIES AS A MONOTHERAPY OF KIDNEY TUMOR IN A PATIENT WITH HIGH ANESTHESIOLOGIC RISK.....	61
AGAPOV M.A., KRIVONOSOVA D.A., SEMINA E.V., KAKOTKIN V.V., GARMANOVA T.N., MARKARYAN D.R., GALLYAMOV E.A., KLIMOVICH P.S. THE ROLE OF THE UROKINASE SYSTEM IN LYMPHOGENOUS METASTASIS OF COLORECTAL CANCER.....	68

<https://doi.org/10.38181/2223-2427-2021-4-5-14>

УДК: 618.1-089.87

© Доброхотова Ю.Э., Лапина И.А., Аминова Л.Н., Козуб А.Г., Алимов В.А., Голубенко Е.О., 2021

МОДИФИЦИРОВАННАЯ МАЛОИНВАЗИВНАЯ МЕТОДИКА ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ПО ПОВОДУ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИДАТКОВ МАТКИ

ДОБРОХОТОВА Ю.Э.¹, ЛАПИНА И.А.¹, АМИНОВА Л.Н.², КОЗУБ А.Г.², АЛИМОВ В.А.³, ГОЛУБЕНКО Е.О.⁴

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова (РНИМУ им.Н.И.Пирогова), ул.Островитянова, д.1, 117997, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Россия, 119991 (119192), г. Москва, Ломоносовский проспект, д.27, к.10.

³ Клиническая больница №2 АО «Группа компаний «Медси», 2-й Боткинский проезд, дом 5, корпус 3-4, 125284, Москва, Российская Федерация

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Большая Пироговская ул., д. 19 стр. 1, 119146, Москва, Российская Федерация

Реферат:

В статье обосновывается целесообразность разработки малоинвазивных оперативных вмешательств на придатках матки и минимизации хирургической травмы. Детально описывается техника предложенной авторами модифицированной методики лапароскопических операций по поводу доброкачественных заболеваний придатков матки. Рассматриваются результаты лечения 37 пациенток, прооперированных по представленной методике. Определены критерии отбора пациенток для применения данного способа оперативного лечения. Показано, что представленная методика соответствует современной тенденции минимизации хирургической травмы, обладает хорошим косметическим эффектом, способствует снижению послеоперационного болевого синдрома, а также экономически целесообразна, так как не требует применения дополнительного эндоскопического инструментария.

Ключевые слова: придатки матки, лапароскопия, малоинвазивная методика, аднексэктомия, тубэктомия, доброкачественные образования яичников, внематочная беременность.

MODIFIED MINIMALLY INVASIVE METHOD OF LAPAROSCOPIC OPERATIONS ON THE BENIGN DISEASES OF THE UTERINE ADNEXA

DOBROKHOTOVA YU.E.¹, LAPINA I.A.¹, AMINOVA L.N.², KOZUB A.G.², ALIMOV V.A.³, GOLUBENKO E.O.⁴

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; Ostrovitianov str. 1, 117997, Moscow, Russia

² Medical Research Educational Center. M.V. Lomonosov Moscow State University. Lomonosovsky Prospect, 27/10, Moscow, 119192, Russian Federation.

³ Clinical Hospital №2 by «Meds group» Joint Stock Company; 2-j Botkinskij proezd, d.5, korp. 3-4, 125284, Moscow, Russia

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Bolshaya Pirogovskaya St., 19/1, 119146, Moscow, Russia

Abstract:

The article substantiates the feasibility of developing minimally invasive operations on the adnexa and minimizing surgical trauma. The technique of the modified laparoscopic surgery method proposed by the authors for benign diseases of the adnexa is described in details. The results of treatment of 37 patients operated on by the presented method are considered. The selection criteria for patients for the application of this method of surgical treatment are determined. It is shown that the presented method corresponds to the current trend of minimizing surgical trauma, has a good cosmetic effect, helps to reduce postoperative pain, and is also economically feasible, because it does not require the use of additional endoscopic instruments.

Keywords: uterine adnexa, laparoscopy, minimally invasive technique, adnexectomy, tubectomy, benign ovarian masses, ectopic pregnancy.

Введение

Операции на придатках матки включают в себя операции на яичниках, операции на маточных трубах, и проводятся при различных заболеваниях, таких как внематочная беременность, гидросальпинксы, новообразования яичников, паратубарные и параовариальные кисты. Данные патологии широко распространены среди женского населения. Так, например, по данным статистики от 5% до 10% женщин подвергаются хирургическому лечению по поводу доброкачественных образований яичников [1], а частота операций по поводу внематочной беременности варьирует от 8,8% до 55% в гинекологических стационарах различного профиля [2]. Основным методом лечения доброкачественных заболеваний придатков матки является лапароскопия [3]. В настоящее время подавляющее большинство операций на придатках матки выполняются из трехпортового доступа. Однако, тенденции мировой хирургии заставляют уделять большее внимание повышению косметических достоинств лапароскопических операций, снижению выраженности послеоперационной боли и уменьшению длительности нахождения пациента в стационаре. В связи с этим, разрабатываются различные хирургические методики операций на придатках матки, такие как: трансвагинальный доступ (NOTES-технология), операции из однопортового доступа (SILS-технология) [4], использование 3мм инструментов (MINI-SITE-технология) [5].

Однако, такие методики обладают рядом недостатков и ограничений, а именно: необходимость в дополнительном дорогостоящем оборудовании (гибкие инструменты,

гибкая оптика, дополнительные 3мм инструменты и троакары и т.д.), трудность технического выполнения операций, в случае однопортовой хирургии – длина разреза на брюшной стенке около 3 см [6], в случае использования MINI-SITE-технологии – меньшая рабочая часть бранш инструментов, необходимость удаления материала из брюшной полости, что подразумевает установку хотя бы одного 10мм троакара, и т.д. [5].

Таким образом, необходимость дальнейшего поиска малоинвазивных методов операций на придатках матки, улучшение косметического эффекта и минимизация хирургической травмы без затрат на приобретение дорогостоящего оборудования является актуальной проблемой. В связи с этим, нами предложен новый малоинвазивный способ лапароскопической аднексэктомии или тубэктомии (патент на изобретение №2674860 от 06.08.2018 г.)

Описание методики

Лапароскопическая аднексэктомия или тубэктомия выполняется бригадой, состоящей из 2 хирургов.

Положение пациентки во время операции – на спине с разведенными ногами в позиции Тренделенбурга.

При введении троакаров в брюшную полость оперирующий хирург располагается слева от пациента, для выполнения основного этапа операции перемещается за голову пациента. Ассистент располагается справа от пациента (рис. 1).

Все операции выполнялись с использованием лапароскопического оборудования фирмы «Karl Storz» с исполь-

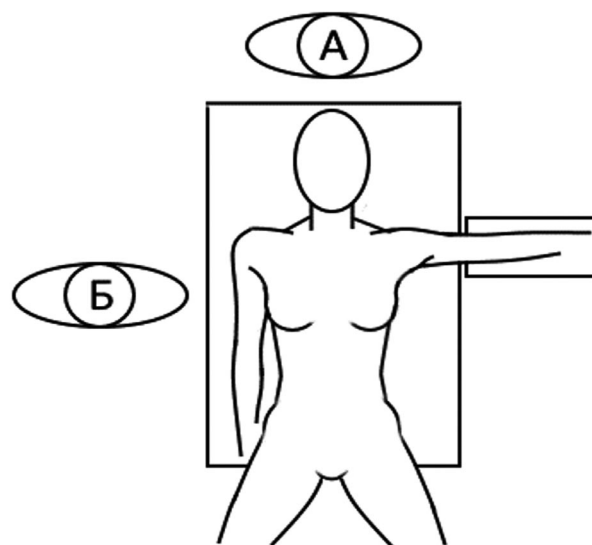


Рис. 1. Расположение хирургической бригады во время операции. А – оперирующий хирург, Б – ассистент

Fig. 1. Positioning the surgical team during surgery. A – operating surgeon, B – assistant

зованием стандартного набора инструментов этой же фирмы: лапароскоп диаметром 5 мм с углом оптики 30°, два троакара диаметром 5 мм, иглодержатель, зажим, эндоскопические ножницы, биполярный зажим.

Под комбинированным эндотрахеальным наркозом после обработки операционного поля с акцентом на пупке по нижнему полюсу пупка, в его внутренней части,

выполняются 2 разреза 5 мм с промежутком 2 мм (рис. 2). Устанавливается троакар 5 мм и нагнетается карбоксиперитонеум, вводится лапароскоп с 5 мм оптикой. Через второй разрез устанавливается троакар 5 мм (рис. 3), пациентка переводится в положение Тренделенбурга, выполняется ревизия органов брюшной полости и малого таза.

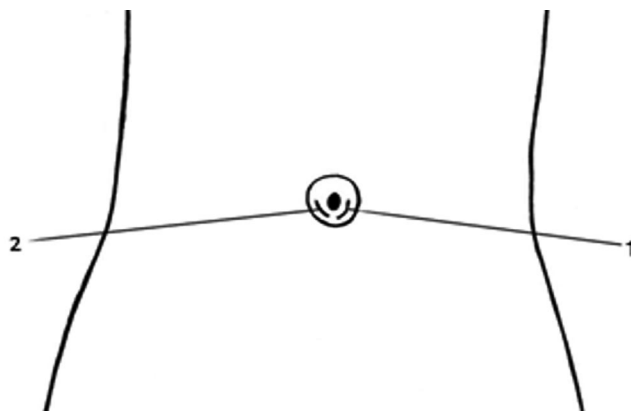


Рис. 2. Схема выполнения двух разрезов в нижней полуокружности пупка для установки троакаров

1 – разрез длиной 5 мм для лапароскопа; 2 – разрез длиной 5 мм для инструментария

Fig. 2. Scheme of making two incisions in the lower semicircle of the umbilicus for inserting trocars

1 – incision 5 mm long for a laparoscope; 2 – incision 5 mm long for instrumentation



Рис. 3. Расположение троакаров в умбиликальной области

Fig. 3. Location of trocars in the umbilical region

После интраоперационного подтверждения диагноза в брюшную полость через переднюю брюшную стенку в

правой подвздошной области вводится нить на встроеной игле большого диаметра (рис. 4, 5).



Рис. 4. Введение иглы в брюшную полость (вид снаружи)
Fig. 4. Inserting a needle into the abdominal cavity (outside view)



Рис. 5. Введение иглы в брюшную полость (вид со стороны брюшной полости)
Fig. 5. Inserting a needle into the abdominal cavity (view from the abdominal cavity)

Прошивается мезосальпинкс маточной трубы на стороне поражения в проекции дистальной части ампулярного отдела. Завязывается узел. Свободный конец нити с иглой выкалывается в левой подвздошной области (рис. 6).

Далее ассистент имеет возможность создавать экспозицию удаляемого органа путем подтягивания за концы нити (рис. 7, 8).

При помощи диссектора с подключенной монополярной коагуляцией (в зависимости от предпочтений хи-

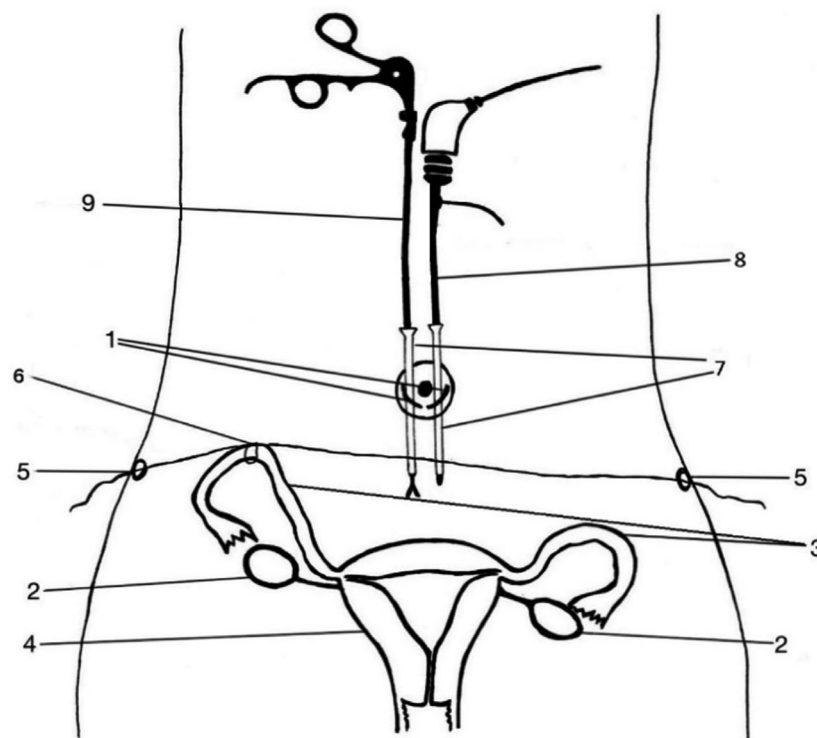


Рис. 6. Положение инструментов при проведении операции. Прошивание мезосальпинкса маточной трубы на стороне поражения в проекции дистальной части ампулярного отдела.

1 – разрезы в умбиликальной области; 2 – яичники; 3 – маточные трубы; 4 – матка; 5 – места вкола и выкола иглы с нитью на передней брюшной стенке; 6 – узел на ампулярном отделе маточной трубы; 7 – троакары; 8 – лапароскоп; 9 – инструмент для манипуляций

Fig. 6. The position of the instruments during the operation. Suturing the mesosalpinx of the fallopian tube on the side of the lesion in the projection of the distal part of the ampulla.

1 – sections in the umbilical region; 2 – ovaries; 3 – fallopian tubes; 4 – uterus; 5 – places of injection and injection of a needle with a thread on the anterior abdominal wall; 6 – node on the ampullar section of the fallopian tube; 7 – trocars; 8 – laparoscope; 9 – tool for manipulation

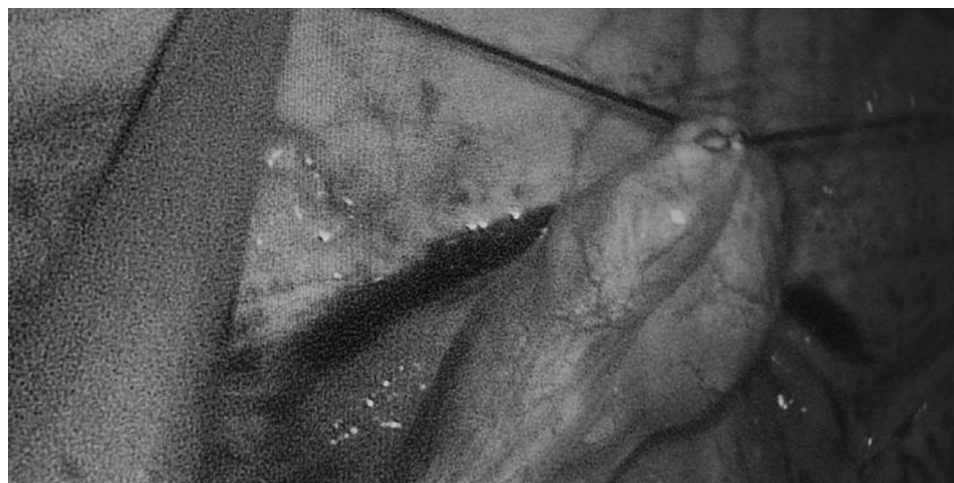


Рис. 7. Изменение положения придатков путем потягивания за нити

Fig. 7. Changing the position of the appendages by pulling on the threads

рурга возможно переменное использование биполярной коагуляции и ножниц) производится пересечение воронко-тазовой связки, собственной связки яичника, истмического отдела маточной трубы в случае аднексэктомии, либо мезосальпинкса и истмического отдела маточной трубы в случае тубэктомии (рис. 9).

Затем троакары извлекаются, кожные разрезы соединяются в один, отверстие в апоневрозе расширяется путем растягивания. В брюшную полость вводится эндоконтанер и под контролем зрения (троакары устанавливаются обратно) укладывается в позадиматочное пространство.

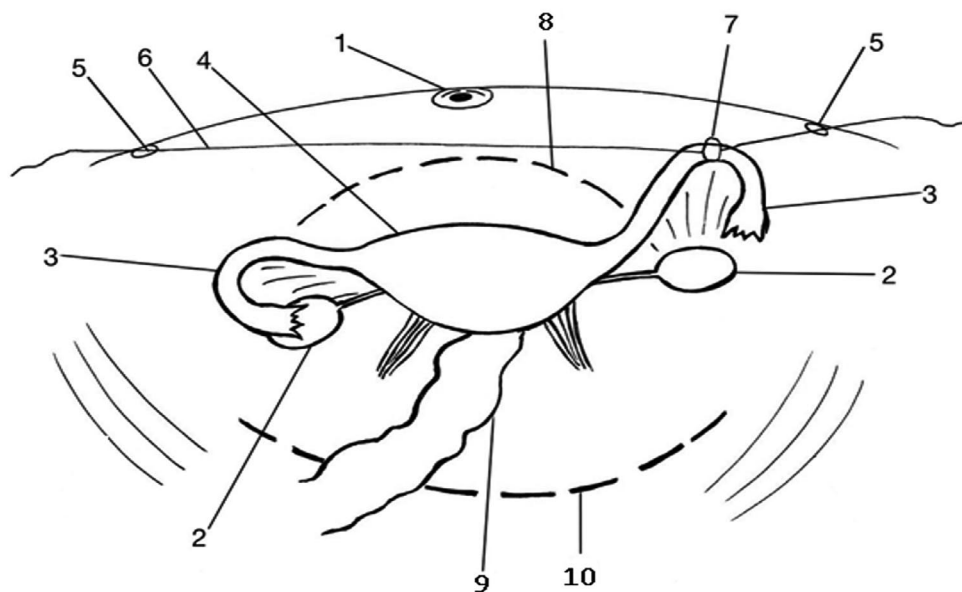


Рис. 8. Обеспечение экспозиции удаляемого органа путем подтягивания нити

1 – разрезы в умбиликальной области; 2 – яичники; 3 – маточные трубы; 4 – матка; 5 – места вкола и выкола иглы с нитью на передней брюшной стенке; 6 – нить; 7 – узел на ампулярном отделе маточной трубы; 8 – пузырно-маточная складка; 9 – прямая кишка; 10 – прямокишечно-маточное углубление

Fig. 8. Ensuring the exposure of the organ to be removed by pulling the suture

1 – sections in the umbilical region; 2 – ovaries; 3 – fallopian tubes; 4 – uterus; 5 – places of injection and injection of a needle with a thread on the anterior abdominal wall; 6 – thread; 7 – node on the ampullar section of the fallopian tube; 8 – vesicouterine fold; 9 – rectum; 10 – rectal-uterine cavity



Рис. 9. Удаление маточной трубы

Fig. 9. Removal of the fallopian tube

Удаленный орган укладывается в контейнер и извлекается из брюшной полости через отверстие в умбиликальной области (рис. 10).

Далее на дефект в апоневрозе накладывается шов. Кожа ушивается косметическим внутрикожным швом.

Внешний вид передней брюшной стенке после операции представлен на рисунке 11.

Результаты

Было проанализировано 37 операций по поводу доброкачественных заболеваний придатков матки, выпол-



Рис. 10. Извлечение препарата в эндоконтейнере через разрез в умбиликальной области
Fig. 10. Removal of the drug in an endocontainer through an incision in the umbilical region



Рис. 11. Вид передней брюшной стенки после операции
Fig. 11. View of the anterior abdominal wall after surgery

ненных в период с 01 января 2018 года по 31 декабря 2019 года, на базе отделения гинекологии Клинической больницы №2 АО «Группа компаний «МЕДСИ».

Из них операции по поводу трубной беременности проведены 12 (32,4%) пациенткам; операции по поводу новообразований яичников – 15 (40,5%) пациенткам; по поводу параовариальных или паратубарных кист – 7 (18,9%) пациенткам; по поводу гидросальпинксов – 3 (8,1%) пациенткам.

Из 37 операций, выполненных по представленной методике, односторонние тубэктомии выполнялись в 16 (43,2%) случаях; односторонние аднексэктомии – в 2 (5,4%) случаях; односторонние аднексэктомии с контрлатеральной тубэктомией – в 11 (29,7%) случаях; двусторонние аднексэктомии – в 9 (24,3%) случаях.

Критериями включения пациенток для выполнения представленной методики явились: возраст 18–70 лет; наличие ненарушенной внематочной беременности, подтвержденной клинико-лабораторными данными и ультразвуковым исследованием, или наличие образований яичников в пери- и постменопаузе, требующих проведения аднексэктомии, или наличие гидросальпинкса, подтвержденное клинико-лабораторными данными и ультразвуковым исследованием; подписанное информированное согласие.

Критериями исключения для выполнения представленной методики явились: предполагаемый выраженный спаечный процесс после перенесенных ранее операций; ожирение; размеры новообразований придатков более 5 см; продолжающееся кровотечение, гемоперитонеум при внематочной беременности, подозрение на онкопатологию придатков матки по данным предоперационного обследования.

При наличии критериев исключения пациенткам выполнялась стандартная трехпортовая лапароскопия, либо лапаротомия.

Продолжительность операции колебалась от 25 до 75 минут. Средняя продолжительность операции составила $46,3 \pm 13,7$ минут. При этом средняя продолжительность односторонней тубэктомии составила $34 \pm 7,6$ минут, а средняя продолжительность двусторонней аднексэктомии – $51 \pm 5,8$ минут.

У 34 пациенток в анамнезе не было вмешательств на передней брюшной стенке, 3 пациенткам ранее проводилась операция кесарева сечения доступом по S. Joel-Cohen.

Интра- и послеоперационных осложнений у 37 пациенток, прооперированных по представленной методике, зарегистрировано не было.

У всех пациенток оценивался уровень послеоперационной боли в первые сутки послеоперационного периода, через 2 часа после вмешательства. Для измерения интенсивности боли использовался тест субъективной самооценки с применением визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), градуированной от 0 (полное отсутствие боли) до 10 см (самая сильная боль, которую можно представить).

Уровень послеоперационной боли через 2 часа после оперативного вмешательства у пациенток, прооперированных по представленной методике, колебался от 2 до 6 см. Средний уровень послеоперационной боли составил $3,7 \pm 0,6$ см.

У 18 пациенток оценивался косметический эффект послеоперационного рубца по шкале оценки рубцов Stony Brook (SBSES, 2007) через 3 месяца после операции. У 13 (72,2%) пациенток косметический результат оценен как отличный, у 4 (22,2%) пациенток – как хороший. У 1 (5,6%) пациентки развился келоидный рубец.

Обсуждение

Представленная методика применима для ряда гинекологических заболеваний, таких как: трубная беременность без кровотечения, угрожающего жизни пациентки; доброкачественные образования придатков матки небольших размеров, требующие выполнения аднексэктомии; гидросальпинкс; паратубарные и параовариальные кисты.

Представленная методика применима для выполнения различных типов операций, таких как одно- и двусторонняя тубэктомия, одно- и двусторонняя аднексэктомия, односторонняя аднексэктомия и тубэктомия с контрлатеральной стороны.

Представленная методика имеет ряд ограничений для выполнения, таких как: наличие послеоперационных рубцов на передней брюшной стенке, предполагающих спаечный процесс в брюшной полости (однако, в ряде случаев, возможно выполнение операции у пациенток с поперечным кесаревым сечением в анамнезе); ожирение в случаях, когда толщина передней брюшной стенки больше длины иглы, используемой для прошивания придатков; размеры новообразований придатков более 5 см, так как возникают технические сложности в визуализации, прошивании мезосальпинкса и погружении придатков в эндоконтейнер; разрыв маточной трубы, гемоперитонеум при внематочной беременности; злокачественные новообразования придатков матки или подозрение на них.

Длительность операции, на наш взгляд, зависит от нескольких критериев. Первым критерием является тип

операции. По результатам исследования, двусторонняя аднексэктомия, в среднем, выполняется медленнее, чем односторонняя тубэктомия, что связано с необходимостью прошивания мезосальпинксов с обеих сторон и в ряде случаев, необходимостью фрагментирования удаленного препарата при его эвакуации через разрез в умбиликальной области. Вторым критерием является уровень освоения хирургом данной методики и наличие достаточного опыта.

У всех пациенток, прооперированных по данной методике, отмечен достаточно низкий уровень послеоперационной боли уже через 2 часа после проведенного вмешательства. Это демонстрирует малую инвазивность данного способа операции, возможность ранней реабилитации пациенток, и в дальнейшем позволяет рассматривать представленную методику в контексте технологий «стационара одного дня».

Абсолютное большинство пациенток отметили отличный и хороший косметический эффект рубца после операции. Единственный послеоперационный рубец длиной около 10мм, находящийся в пупочном углублении, визуально малозаметен, что, безусловно, имеет большое значение для женщин.

Выводы

1. Представленная методика выполнения лапароскопических операций при доброкачественных заболеваниях придатков матки соответствует современной тенденции минимизации хирургической травмы, обладает хорошим косметическим эффектом и способствует снижению послеоперационного болевого синдрома.

2. Представленная методика экономически целесообразна, так как не требует применения дополнительного эндоскопического инструментария, ограничиваясь стандартным набором для лапароскопии, а также способствует ранней реабилитации пациенток.

3. Представленная методика имеет ряд ограничений для выполнения, таких как: предполагаемый выраженный спаечный процесс после перенесенных ранее операций; ожирение; размеры новообразований придатков более 5 см; продолжающееся кровотечение, гемоперитонеум при внематочной беременности, подозрение на онкопатологию придатков матки по данным предоперационного обследования.

Список литературы

1. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Диагностика и лечение доброкачественных новообра-

зований яичников с позиции профилактики рака», утвержденные Минздравом России и РОАГ от 04.12.2018 г. N 15-4/10/2-7838. – С.52. [Clinical recommendations (protocol of treatment) «Diagnosis and treatment of benign ovarian masses from the standpoint of cancer prevention», approved by the Ministry of Health of Russia and the RSOG from 04.12.2018 N 15-4 / 10 / 2-7838. -P.52. (In Russian.)]

2. Михельсон А.А. Обоснование подходов к реабилитации после внематочной беременности: автореф. дис. канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2012. С.28. [Michelson AA. Justification of approaches to rehabilitation after ectopic pregnancy: abstract. dis. cand. med. sciences. Rostov-na-Donu, 2012. P. 28. (In Russian.)]

3. Management of Suspected Ovarian Masses in Premenopausal Women. RCOG/BSGE Joint Green-top Guideline No. 62, Nov.2011. P.14.

4. Маринкин И.О., Одинцов В.А., Шевела А.И., Анищенко В.В. Сравнительная характеристика эндоскопических техник при оперативном лечении патологии придатков матки. Хирургическая практика. 2016. №2. С.27-31. [Marinkin I.O., Odintsov V.A., Shevela A.I., Anischenko V.V. Comparative characteristics of endoscopic techniques in the surgical treatment of uterine adnexa pathology. Surgical Practice. 2016. No. 2. P.27-31. (In Russian.) <https://doi.org/10.17816/ped6278-84>.]

5. Гуркин Ю.А., Плеханов А.Б. Минилапароскопия (MINI-SITE) в хирургическом лечении больных репродуктивного возраста. Педиатр. 2015. Том 6, №2. С.78-84. [Gurkin Yu.A., Plekhanov A.B. Minilaparoscopy (MINI-SITE) in the surgical treatment of patients of reproductive age. Pediatrician. 2015. V.6, No. 2. P.78-84. (In Russian.)]

6. Маринкин И.О., Одинцов В.А., Шевела А.И., Анищенко В.В. Опыт выполнения субтотальных гистерэктомий из единого лапароскопического доступа. Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Том 65, №1 С.43-47. [Marinkin I.O., Odintsov V.A., Shevela A.I., Anischenko V.V. Experience in performing subtotal hysterectomies from a single laparoscopic approach. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016. V.65, No. 1 P. 43-47. (In Russian) <https://doi.org/10.17816/jowd65143-47>]

Сведения об авторах

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова; pr.dobrohotova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7830-2290>

Лапина Ирина Александровна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова; doclapina@mail.ru

Аминова Лиана Назимовна – к.м.н., заведующая отделением гинекологии МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова; aminovaln22@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-5646-1661>

Козуб Анна Геннадьевна – врач акушер-гинеколог гинекологического отделения МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова; murzina_anna@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8981-7698>

Алимов Владимир Александрович – врач акушер-гинеколог гинекологического отделения Клинической больницы №2 АО «ГК «Медси»; alimovvladimir@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4198-8812>

Голубенко Екатерина Олеговна – студент лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова; kate.golubenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6968-862X>

Для корреспонденции

Козуб Анна Геннадьевна – гинекологическое отделение Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Россия, 119991 (119192), г. Москва, Ломоносовский проспект, д.27, к.10; +7-963-654-62-44; murzina_anna@mail.ru

Information about authors

Yulia E. Dobrochotova – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-7830-2290>; pr.dobrochotova@mail.ru

Irina A. Lapina – PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; doclapina@mail.ru

Liana N. Aminova – PhD, Head of the Department of Gynecology of Medical Research Educational Center. M.V. Lomonosov Moscow State University; aminovaln22@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-5646-1661>

Anna G. Kozub – gynecologist, Department of Gynecology of Medical Research Educational Center. M.V. Lomonosov Moscow State University; murzina_anna@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-8981-7698>

Vladimir A. Alimov – gynecologist, Department of Gynecology, Clinical Hospital №2 by «Medsi group» Joint Stock Company; alimovvladimir@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4198-8812>

Ekaterina O. Golubenko – student of Faculty of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); kate.golubenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6968-862X>

For correspondence

Anna G. Kozub –Department of Gynecology of Medical Research Educational Center. M.V. Lomonosov Moscow State University. Lomonosovsky Prospect, 27/10, Moscow, 119192, Russian Federation; murzina_anna@mail.ru; +7-963-654-62-44

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

<https://doi.org/10.38181/2223-2427-2021-4-15-22>

УДК 616.382.1

© Студенова Е.А., 2021

БОЛЬШОЙ САЛЬНИК – ЛУЧШИЙ ДРУГ ИЛИ ХУДШИЙ ВРАГ ХИРУРГА? ОБЗОР

СТУДЕНОВА Е.А.

ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко», Ставропольская ул., домовл. 23, корп. 1, 109386, Москва, Российская Федерация

Реферат:

Интерес хирургов к большому сальнику связан с уникальным сочетанием таких функций, как пластичность, иммунной защиты, барьерной, гормональной, ангиогенеза и регенерации для прилегающих тканей, реабсорбции, гемостатической, терморегуляции. Целью данного обзора явились отслеживание исторически изменяющейся позиции по операциям с применением большого сальника в абдоминальной, торакальной хирургии, реконструктивно-пластической хирургии, анализ аспектов использования и спорных вопросов оментизации линии анастомозов и оментопластики в современных условиях, а также выделение перспективных направлений использования большого сальника в медицине в источниках отечественных и зарубежных баз данных до июля 2021 года. Приведены сведения о негативных последствиях оментэктомии – снижение местной и общей иммунорезистентности, развитие спаечной болезни, возрастание числа послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений. Полезным для хирурга является возможность использования большого сальника в нестандартных и технически сложных случаях. Описаны ситуации, в которых радикальное отношение к большому сальнику оправдано – перекрут пряди сальника, метастазирование, спаечный процесс, оментит, ущемление в грыжах, осложнения со стороны лоскута на ножке. Анализ литературы выявил неоднозначные результаты оментизации и оментопластики, что говорит о необходимости проведения рандомизированных исследований в данной области, разработки клинических рекомендаций к данным операциям с описанием четких показаний и методик проведения.

Ключевые слова: большой сальник, оментопластика, оментэктомия, метастазирование, оментит, эндокультивация, обзор.

IS A BIG OMENTUM THE SURGEON'S BEST FRIEND OR WORST ENEMY? REVIEW

STUDENOVA E.A.

Private Institution of Healthcare "Russian Railways Medicine Clinical Hospital N.A. Semashko", Stavropolskaya st., 23/1, 109386, Moscow, Russian Federation

Abstract:

The interest of surgeons in the greater omentum is associated with a unique combination of such functions as plasticity, immune defense, barrier, hormonal, angiogenesis and regeneration for adjacent tissues, reabsorption, hemostatic, thermoregulation. The purpose of this review was to track the historically changing position of operations with the use of the greater omentum in abdominal, thoracic surgery, reconstructive plastic surgery, analyze the aspects of the use and controversial issues of omentization of the anastomoses line and omentoplasty in modern conditions, as well as highlight promising directions for the use of the greater omentum in medicine. in the sources of domestic and foreign databases until July 2021. Information about the negative consequences of omentectomy is given – a decrease in local and general immunoresistance, the development of adhesive disease, an increase in the number of postoperative purulent-inflammatory complications. It is useful for the surgeon to use a large omentum in non-standard and technically difficult cases. Situations are described in which a radical attitude to the greater omentum is justified – torsion of the omentum strand, metastasis, adhesions, omentitis, entrapment in hernias, complications from the pedicle flap. Analysis of the literature revealed ambiguous results of omentization and omentoplasty, which indicates the need for randomized studies in this area, the development of clinical recommendations for these operations with a description of clear indications and methods of carrying out.

Keywords: greater omentum, omentoplasty, omentectomy, metastasis, omentitis, endocultivation, review.

Введение

Большой сальник (БС) является многофункциональным органом, расположенным в брюшной полости. БС в виде двух сросшихся листков брюшины начинается от большой кривизны желудка, идет к поперечной ободочной кишке (lig. gastrocolica), переходит с нее на петли кишечника в виде свободно лежащего «фартука», затем подворачивается и возвращается к поперечной ободочной кишке, срастаясь с ней (tenia mesocolica) и ее брыжейкой, далее начинается париетальная брюшина задней стенки брюшной полости [1; 2]. Таким образом, ниже поперечной ободочной кишки БС состоит из 4 сросшихся друг с другом листков брюшины, между которыми расположены адипоциты, кровеносные сосуды (правые и левые желудочно-сальниковые сосуды), а также такие специфические структуры, как млечные пятна и всасывающие люки. В местах всасывающих люков брюшина плотно прилегает к лимфатическим сосудам и лимфатическим узлам, что обеспечивает резорбтивные свойства. [1; 2] Млечные пятна в норме находятся в пассивном состоянии и содержат клетки иммунной системы, при патологическом процессе в брюшной полости активируются и обеспечивают барьерную, иммунную функцию [3; 4]. Хирурги долгое время используют полезные функции БС в своей практике, но время идет, традиции претерпевают изменения, появляются новые стандарты.

Целью данного обзора явились отслеживание исторически изменяющейся позиции по операциям с применением большого сальника в хирургии, анализ аспектов использования и спорных вопросов оментизации линии анастомозов и оментопластики в современных условиях, а также выделение перспективных направлений использования большого сальника в медицине.

Методы

Обзор отчетов о применении большого сальника в абдоминальной, торакальной хирургии, реконструктивно-пластической хирургии, выявленных через отечественные и зарубежные базы данных КиберЛенинка, eLIBRARY, Scopus, Web of Science, PubMed, EMBASE и Cochrane до июля 2021 года.

Результаты

Интерес хирургов к БС связан с уникальным сочетанием таких функций БС, как пластичность, иммунной защиты, барьерной, гормональной, ангиогенеза и регенерации для прилегающих тканей, реабсорбции, гемостатической, терморегуляции. Механическое и термическое повреждение серозных поверхностей, попадание инородного материала в брюшную полость, ишемия

ткани сальника и органов брюшной полости, инфекционные процессы и нарушение перистальтики кишечника служат активаторами адгезивных свойств – БС «окутывает» пораженный участок, рыхло спаивается с ним, препятствуя тем самым генерализации процесса [1; 5]. Барьерную функцию БС выполняет и за счет млечных пятен в виде запуска каскада иммунного ответа и фагоцитоза [3; 4]. Абсорбция жидкости и расположенных в выпоте клеток происходит за счет наличия всасывающих люков и большой площади покрывающего БС мезотелия [1; 2]. БС участвует в функционировании свертывающей системы крови, являясь фактором активации протромбина, что успешно используется в достижении местного гемостаза. [1; 5] После спаивания БС с ишемизированным участком запускается неоваскуляризация, в случае некротизированных участков происходит инкапсулирование очагов [1; 6]. Стоит отметить, что выраженность данных функций БС варьирует и является сугубо индивидуальной.

БС является первым органом, который хирург видит при лапаротомии или лапароскопии. Он служит «подушкой безопасности» при оперативном доступе, ориентиром для поиска органов, тракция за БС позволяет улучшить экспозицию органа, на этапе ушивания раны передней брюшной стенки БС укрывает органы, защищая их от ятрогенных повреждений. Широкое применение БС в реконструктивно-пластической хирургии связано с его высокой мобильностью – лоскут на ножке достигает всей передней поверхности туловища, проксимальной части конечностей и основания шеи [6; 7].

Исторический очерк

Первое упоминание о БС содержится в «Одиссее» Гомера (8в. до н. э.) [1; 3]. В классическую эпоху Гален (2 в. н. э.) наиболее полно описал сальник с точки зрения анатомии [1; 3]. До 19 века хирурги и анатомы продолжали изучать БС и разгадывать тайны его функционирования. Поворотным моментом стал 1892 год, когда W.H. Bennet сообщил об успешном укрытии перфоративной язвы желудка прядью сальника [8].

С развитием хирургии показания к использованию БС стали расширяться.

В абдоминальной хирургии прядь БС использовали для укрытия перфорационного отверстия полого органа (В.А. Оппель, 1896г; П.Н.Поликарпов, 1946г), тампонады кровоточащей язв, предотвращения повторного спаикообразования (перемещая его между высвобожденными из сращений органами, в особенности для лечения перидуоденита), лечения наружных свищей (иссечение

свища и закрытие путем зашивания с прикрыванием лоскутом сальника [8; 9].

Резорбтивную функцию БС использовали Drummond и Morrison (1896) при асците, создав шунт между портальными и сальниковыми сосудами. Goldsmith и de los Santos (1966) устраняли послеоперационные отеки плеча с помощью лоскута из БС [10].

В реконструктивно-пластической хирургии оментопластика стала использоваться благодаря антисептическим свойствам, усилении регенерации и неоваскуляризации, резорбции. Первые работы по использованию БС для пластики стенки мочевого пузыря принадлежат Kiricuta и Goldstein (1961) [10; 7]. Далее началась эпоха оментопластики, о чем говорит его использование для устранения пузырно-влагалищных и ректовагинальных свищей (Kiricuta, 1965), укрытия оголенных крупных сосудов (Goldsmith, 1969), реваскуляризации миокарда при стенокардии (Henry и Courbier, 1964), реваскуляризации конечностей (Gasten и Adlay, 1971). [7; 10] Активно стали использовать БС для реконструкции объема молочной железы и дефицита кожи после радикальной мастэктомии (Kiricuta, 1963), в том числе используя микроваскулярные анастомозы (McLean, 1972) [10; 11]. БС занял свою нишу и в торакальной хирургии для профилактики осложнений в виде транспозиции между трахеей и сосудами, в лечении медиастинитов, при укрытии швов на пищеводе. Описана оригинальная методика торакопластики – на место недостающих ребер помещали синтетическую сетку («Marlex mesh»), ее покрывали сальником и укладывали свободно пересаженный кожный лоскут (Makelius, 1978) [10].

С активным развитием лапароскопической хирургии этап мобилизации БС, создание туннеля и проведение по нему лоскута на ножке стали производить менее травматично. Первое лапароскопическое укрытие прободной язвы прядью большого сальника выполнено в 1989 году P. Mouret [12].

Современное состояние проблемы

Хирургия не стоит на месте, многие операции ушли в историю. Однако, БС представляет большой интерес и в наше время. Последние 20 лет к БС стали относиться менее щадяще, проводя оментэктомию по показаниям. Данная позиция рассматривает частично резецированный БС как источник воспаления, спаек, а у онкологических пациентов – потенциальное место метастазирования. Радикально настроены в отношении БС онкологи, герниологи и бариатрические хирурги, производя оментэктомию при местно-распространенных опухолях ЖКТ,

яичников, эндометрия, при недостатке домена брюшной стенки, для снижения объема внутренних органов при угрожающем компартмент-синдроме, при многих бариатрических операциях для снижения объема брюшной полости и снижения массы тела.

Конечно же, к применению БС стоит подходить взвешенно. Появились различные современные синтетические альтернативы – гемостатические губки, клеи для укрепления линии анастомозов, растворы для предотвращения спайкообразования, расширился арсенал консервативных и местных лекарственных препаратов для стимуляции ангиогенеза, очищения гнойных ран, широко используются стволовые клетки в регенеративных целях.

Стоит отметить, что лапароскопическая мобилизация БС позволило сделать операцию малотравматичной, снизить число послеоперационных осложнений, что дало новый виток развития задействования БС в хирургии. БС остается «спасительным кругом» в нестандартных и технически сложных случаях, все реже прибегают к его помощи в рутинной практике.

Представители Ярославской хирургической школы в качестве операции выбора при прободной язве желудка и ДПК применяют тампонаду перфорационного отверстия БС на ножке по Поликарпову, докладывая о сопоставимых результатах лечения с общепринятыми методиками [9]. Кроме того, urgentные хирурги применяют тампонаду прядью БС кровоточащих язв после выполнения хирургического гемостаза [9].

В связи с высокой частотой несостоятельности кишечных анастомозов (от 4,5 до 10%), продолжается поиск оптимального метода профилактики данного осложнения [13; 14]. Один из вариантов – укрепление линии швов интра- и экстраабдоминальных анастомозов полых органов. Несомненно, БС не сможет спасти от несостоятельности порочно наложенный анастомоз, однако при технически верном исполнении защитит брюшную полость от микробной обсеменения, снизит процент послеоперационных инфекционных осложнений и предотвратит спайкообразование в послеоперационном периоде [13-16]. Есть работы, в которых отражено достоверное снижение несостоятельности анастомозов при применении оментизации шва [14; 16].

Ведутся споры о необходимости транспозиции БС в малый таз для укрепления шва низких анастомозов, пластике промежности после экстирпации прямой кишки. С одной стороны, тазовая оментопластика снижает частоту лучевой энтеропатии у пациентов, получающих лучевую терапию на область малого таза после резекции прямой

кишки, снижает частоту разрушения промежностной раны [15; 17]. С другой стороны, нет убедительных доказательств того, что оментизация защищает анастомозы толстой кишки или прямой кишки от несостоятельности, способствует первичному заживлению промежности после абдоминоперианальной резекции по поводу рака [15; 17]. В последнее время появились публикации о робот-ассистированных операциях с применением оментизации межкишечного анастомоза [18].

Тампонирующие остаточные полости после резекции кист, образований паренхиматозных органов остается актуальным при больших дефектах, сочетается с использованием современных средств – гемостатических губок, склеивающих гелевых препаратов [1; 6].

БС стал использоваться после внедрения в хирургическую практику VAC-систем при перитонитах, когда БС укрывает петли кишечника, являясь дополнительной мембраной между первым слоем VAC-системы и кишечными петлями, тем самым защищая внутренние органы от повреждений, пролежней, создавая безопасный доступ при релапаротомии, способствуя фильтрации выпота [19].

Были описаны находения в БС добавочных долек селезенки, в связи с чем при спленэктомии производят аутотрансплантацию участка селезенки (оптимальный вес – 35 грамм) именно в БС с целью частичного сохранения функций [20; 21]. БС является уникальным биореактором, участком для аутотрансплантации, что подтверждается недавними исследованиями. Так, имплантированные в БС каркасы с надкостничной и коллагеновой тканью, показали доказанное образование кости и увеличение плотности с усиленным эффектом трансплантата надкостницы, а имплантированные в БС порты с изотрансплантатами островков поджелудочной железы позволили установить долгосрочный нормальный уровень глюкозы в крови [22; 23].

В торакальной хирургии оментопластика продолжает использоваться как метод профилактики несостоятельности культи бронха, для укрепления линии трахеобронхиальных анастомозов и швов трахеи, для отграничения трахеи от крупных сосудов, особенно при протезировании сосудов и угрозе инфицирования раны или аррозивного кровотечения из магистрального сосуда, в лечении медиастинита, трахеобронхиальных свищей [5; 24; 25].

Казуистическим случаем является использование лоскута из БС в реконструкции молочной железы, что связано с наличием в арсенале хирургов современных протезов [11].

Урологи все реже стали использовать БС, остаются единичные сообщения о гастростипластике и «окутывании» на протяжении мочеточников при уретерокутанеостомии [26; 27].

Успешно используют резорбтивные свойства БС в хирургическом лечении лимфедемы за счет свободной ауто-трансплантации пряди БС с микрореваскуляризацией (с бедренными или подмышечными сосудами) и с созданием лимфенозных анастомозов (между сальниковой веной и близлежащим системным венозным притоком). У 67% пациентов наблюдалась стойкая ремиссия лимфедемы (уменьшение отека более чем на 50%) [28].

Онкологи давно обратили внимание на иммунную функцию БС – млечные пятна резорбируют, отлавливают опухолевые клетки, свободно находящиеся в брюшной полости (рака яичника, гастроинтестинальных опухолей), предотвращая обсеменение брюшной полости. Однако, адекватное выполнение данной функции возможно до определенного предела, после которого защита БС прорывается и происходит метастазирование в лимфоузлы БС и брюшной полости [4; 29]. До сих пор ведутся споры о необходимости оментэктомии при макроскопически сохранном БС и 1 стадии рака [4; 30]. Преимущественным путем метастазирования в БС гастроинтестинальных опухолей и рака яичников является имплантационный путь. При раке яичника стандартным хирургическим лечением является циторедуктивная операция с селективной оментэктомией [31]. При раке эндометрия проводят экстирпацию матки с оментэктомией, но при 1 стадии удаляют БС по показаниям – при наличии метастазов в яичниках, при серозном раке или карциноме, при наличии атипичных клеток в смывах с брюшной полости, при наличии макрометастазов [32]. Метастазирование в регионарные лимфоузлы, придатки, аппендикс явилось высоким предиктором наличия микрометастазов, которые встречаются в 2% случаев [30].

Стало известно, что сальниковые адипоциты вызывают агрессивный фенотип рака желудка за счет секреции хемокина CXCL2, который вызывает ангиогенез с последующим ростом клеток и перитонеальными метастазами [33]. При опухолях желудка и толстой кишки оментэктомия является частью радикальной операции. Однако, при выполнении радикальной операции по поводу рака кишечника, в большинстве случаев необходимо наложение анастомоза. В условиях слабой иммунной системы, неоадьювантного/адьювантного лечения, анемии у онкологических пациентов, высок риск несостоятельности данного анастомоза. Путем решения данного во-

проса может явиться оментизация, что приведет к улучшению результатов лечения. Однако, при таком подходе необходимо оставлять для оментизации прядь БС, в котором могут быть микрометастазы.

Проведены многие исследования, показавшие значимость БС для пациента. После оментэктомии отмечается снижение местной и общей иммунорезистентности (достоверное снижение титров антител), развитие спаечной болезни, возрастание числа послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений, дисфункции внутренних органов (за счет нарушения терморегуляции) [3; 11]. Проводя оментэктомию, хирург лишает пациента для возможности использовать БС в качестве пластического материала.

Когда же БС создает хирургам проблемы?

В таких ситуациях, как перекрут пряди БС, метастазирование, спаечный процесс, оментит, ущемление в грыжах, осложнения со стороны лоскута на ножке.

Перекрут и некроз пряди сальника встречается в 1-1,5% случаев [34]. Данная ситуация требует лапароскопии с резекцией некротизированного участка.

В 3,5% возникает оментит, причем он может быть как дооперационный, связанный с вовлечением БС в воспалительный инфильтрат при деструктивном аппендиците или панкреатите, так и послеоперационный, редко осложняется абсцедированием (в 0,02% случаев) [3; 35]. Тактика при оментите зависит от выраженности гнойно-воспалительного процесса в БС, рекомендуется интраоперационная резекция БС в пределах здоровых тканей, в послеоперационном периоде – консервативная терапия [3; 35]. Стоит отметить, что адипоциты быстро подвергаются гнойному расплавлению, а также лизируются под действием амилазы поджелудочной железы.

В послеоперационном периоде БС может сыграть роль в спайкообразовании, спровоцировать острую кишечную непроходимость (в среднем 3% случаев) [36; 37]. Выполняя свои защитные функции, БС окутывает инородные тела. Такими могут быть и дренажи, что создает определенные трудности – дренаж перестает работать ввиду его отграничения от скопления выпота, при удалении дренажа БС может подтянуться за дренажом из брюшной полости, расположиться вдоль канала дренажа, образуя штрэнг.

Чаще в грыжах передней брюшной стенки хирург видит БС [38]. С одной стороны, это положительное явление – БС защищает петли кишечника от ущемления, тем самым беря удар на себя. Однако, прядь сальника, расположенная в грыжевом мешке, подвергаясь постоянному травмированию, быстро образует спайки с его внутренней выстилкой, может образовать штрэнг в

брюшной полости, который будет действовать как удавка для проходящей рядом петли кишечника.

Достаточно редко встречаются опухоли БС (не более 1%) [39]. Диагностика таких опухолей затруднительна. Возможны такие осложнения, как сдавление полых органов, кровоизлияние в свободную брюшную полость (характерно для лейомиосаркомы), метастазирование. [39] Не стоит забывать и о метастазировании в БС, которое макроскопически может быть незаметно, что в ближайшем будущем может стать причиной снижения безрецидивной выживаемости и необходимости повторной операции [29; 30].

При использовании в пластической хирургии остается достаточно высоким процент осложнений – некроз лоскута БС достигает 30% в связи с неправильным расположением, сдавлением сосудистой ножки, ее перекрутом [7; 11]. В месте выведения ножки БС из брюшной полости может возникнуть грыжа. Данные ситуации ведут к необходимости повторных оперативных вмешательств.

В вышеописанных ситуациях оментэктомия по показаниям является рациональной интраоперационной тактикой в связи с утратой БС своих положительных свойств.

Перспективы

Применение БС в медицине имеет большой потенциал. Следует выделить наиболее перспективные направления, требующие доработки и исследования:

- использование при лимфостазах после мастэктомии изолированно или в сочетании с реконструкцией молочной железы лоскутом из БС;
- укрытие кишечных анастомозов после радикальной операции по поводу рака;
- эндокультивация в большой сальник портов для инженерии ткани, клеток;
- изучение возможности имплантационного метастазирования в БС при опухолях поджелудочной железы, мочевого пузыря, молочной железы, гепатобилиарной системы и необходимости оментэктомии при радикальном/паллиативном хирургическом лечении;
- разработка показаний к сегментарной резекции/оментэктомии при интраоперационной картине оментита;
- проведение исследований по целесообразности оментэктомии при компартмент-синдроме после герниопластики, в бариатрической хирургии;
- уточнение рекомендаций к применению оментизации швов анастомозов, оценка истинной эффективности данной методики по снижению послеоперационных осложнений;
- поиск путей снижения послеоперационных осложнений со стороны трансплантата из БС;

- создание современных лекарственных средств, позволяющих заменить свойства БС.

Выводы

Таким образом, использование БС имеет широкий спектр возможностей в ургентной, реконструктивно-пластической хирургии, онкологии и биоинженерии. Требуется продолжать исследования в данной области для получения однозначных результатов, разрабатывать рекомендации к оментизации и оментопластике с указанием четких показаний и техники операции. Необходимо взвешенно подходить к использованию БС, помнить о возможности его использования в нестандартных и технически сложных случаях, проводить оментэктомии при наличии показаний.

Список литературы

- создание современных лекарственных средств, позволяющих заменить свойства БС.
- Выводы**
- Таким образом, использование БС имеет широкий спектр возможностей в ургентной, реконструктивно-пластической хирургии, онкологии и биоинженерии. Требуется продолжать исследования в данной области для получения однозначных результатов, разрабатывать рекомендации к оментизации и оментопластике с указанием четких показаний и техники операции. Необходимо взвешенно подходить к использованию БС, помнить о возможности его использования в нестандартных и технически сложных случаях, проводить оментэктомию при наличии показаний.
- Список литературы
1. Ходов, Н. А. Клиническая анатомия большого сальника. *Журнал Молодой ученый*. 2018; 51(237):76-80. Ссылка активна на 25.07.2021. [Khodov NA. Clinical anatomy of the greater omentum. *Journal Young Scientist*. 2018; 51(237): 76-80. (In Russ.).] <https://moluch.ru/archive/237/55068>
 2. Гусейнов Т.С., Гусейнова С.Т., Сулейманова Р.Г., Атаева Д.А., Халилов М.А. Особенности анатомии большого сальника. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2018; 6: 16-18. Ссылка активна на 25.07.2021. [Guseinov TS, Guseinova ST, Suleimanova RG, Ataeva DA, Khalilov MA. Features of the anatomy of the greater omentum. *Bulletin of new medical technologies. Electronic edition*. 2018; 6: 16-18. Accessed July 25, 2021. (In Russ.).] <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2018-16276>
 3. Некрутов А. В., Карасева О. В., Рошаль Л. М. Большой сальник: морфофункциональные особенности и клиническое значение в педиатрии. *БСП*. 2007; 6:58-62. Ссылка активна на 25.07.2021. [Nekrutov AV, Karaseva OV, Roshal LM. Greater omentum: morphofunctional features and clinical significance in pediatrics. *Bulletin of modern pediatrics*. 2007; 6: 58-62. Accessed July 25, 2021. (In Russ.).] <https://cyberleninka.ru/article/n/bolshoy-salnik-morfofunktsionalnye-osobennosti-i-klinicheskoe-znachenie-v-pediatric>
 4. Халикова Л. В. Большой сальник: морфофункциональные особенности и клиническое значение в онкологии. *Креативная хирургия и онкология*. 2011; 4: 131-134. Ссылка активна на 25.07.2021. [Khalikova LV. Greater omentum: morphofunctional features and clinical significance in oncology. *Creative surgery and oncology*. 2011; 4: 131-134. Accessed July 25, 2021. (In Russ.).] <https://cyberleninka.ru/article/n/bolshoy-salnik-morfofunktsionalnye-osobennosti-i-klinicheskoe-znachenie-v-onkologii>
 5. Ruffini E. Surgical applications of the greater omentum. A critical review of the literature. *Panminerva Med*. 1992 Jul-Sep;34(3):135-40
 6. Lieberman-Meffert D. The greater omentum. Anatomy, embryology, and surgical applications. *Surg Clin North Am*. 2000 Feb;80(1):275-93. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(05\)70406-0](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(05)70406-0)
 7. Micheau P. Le grand épiploon. Sa place en chirurgie plastique réparatrice. *Annales de la chirurgie plastique et esthétique* 1995;40(2):192-207. [Micheau P. The greater omentum. Its place in reconstructive plastic surgery. *Annals of Plastic and Aesthetic Surgery* 1995; 40 (2): 192-207 (In French)]
 8. Асадов С. А., Смирнов Н. В. Хирургическое лечение перфоративных язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Вестник РУДН. 2002; 4: 123-129. Ссылка активна на 25.07.2021 [Asadov S.A., Smirnov N.V. Surgical treatment of perforated gastric and duodenal ulcers. *RUDN Bulletin*. 2002; 4: 123-129. Accessed July 25, 2021. (In Russ.).] <https://cyberleninka.ru/article/n/hirurgicheskoe-lechenie-perforativnyh-yazv-zheludka-i-dvenadtsiperstnoy-kishki>
 9. Лопатников А. В. Ближайшие результаты хирургического лечения пациентов с прободной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки методом тампонады сальником по Поликарпову. *Вестник СамГУ*. 2006; 9: 213-217. Ссылка активна на 25.07.2021 [Lopatnikov AV. Immediate results of surgical treatment of patients with perforated gastric ulcer and duodenal ulcer by the method of omentum tamponade according to Polikarpov. *SamSU Bulletin*. 2006; 9: 213-217. Accessed July 25, 2021. (In Russ.).] <https://cyberleninka.ru/article/n/blizhayshie-rezultaty-hirurgicheskogo-lecheniya-patsientov-s-probodnoy-yazvoy-zheludka-i-dvenadtsiperstnoy-kishki-metodom-tamponady>
 10. Золтан Я. Реконструкция женской молочной железы. Будапешт: Изд-во Академии Медицинских наук Венгрии; 1989:113-117. [Zoltan Ya. Reconstruction of the female mammary gland. Budapest: Hungarian Academy of Medical Sciences Publishing House; 1989: 113-117(In Russ.).]
 11. Пак Д.Д., Трошенков Е.А., Усов Ф.Н., Петровский Д.А. Современное состояние проблемы использования большого сальника в качестве аутоаутотрансплантата при маммопластике у больных раком молочной железы. *Журнал «Онкохирургия»*. 2012; 4(4):63-69. [Pak DD, Troshenkov EA, Usov FN, Petrovsky DA. The current state of the problem of using a greater omentum as an autograft with mammoplasty in breast cancer patients. *Journal "Oncosurgery"*, 2012; 4 (4): 63-69 (In Russ.).]
 12. Антонов О. Н., Рыбальченко А. В. Эволюция хирургического лечения перфоративных пилородоуденальных язв. *Анналы хирургии*. 2013; 2: 22-27. Ссылка активна на 25.07.2021 [Antonov ON, Rybalchenko AV Evolution of surgical treatment of perforated pyloroduodenal ulcers. *Annals of Surgery*. 2013; 2: 22-27. Accessed July 25, 2021 (In Russ.).] <https://cyberleninka.ru/article/n/evolyutsiya-hirurgicheskogo-lecheniya-perforativnyh-piloroduodenalnyh-yazv>
 13. Маркосьян С.А., Лысяков Н.М., Беязева М.Ю. Изучение

влияния большого сальника на заживление кишечного анастомоза. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2017; 10(4): 288-292. [Markosyan SA, Lysyakov NM, Belyaeva MYu. Study of the influence of the greater omentum on the healing of intestinal anastomosis. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery*. 2017; 10 (4): 288-292. (In Russ.).] <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2017-10-4-288-292>

14. Жук И. Г., Салмин Р. М., Гайдук А. В., Салмин И. М., Стенько А. А. Способы профилактики несостоятельности межкишечных анастомозов (обзор). *Журнал ГрГМУ*. 2010;1(29):3-6. Ссылка активна на 25.07.2021 [Zhuk IG, Salmin RM, Gaiduk AV, Salmin IM, Stenko AA. Methods for the prevention of intestinal anastomoses failure (review). *Journal of the Grodno State Medical University*. 2010; 1(29): 3-6. Accessed July 25, 2021 (In Russ.).] <https://cyberleninka.ru/article/n/sposoby-profilaktiki-nesostoyatelnosti-mezhkishechnyh-anastomozov-obzor>

15. Topor B, Acland RD, Kolodko V, Galandiuk S. Omental transposition for low pelvic anastomoses. *Am J Surg*. 2001;182(5):460-4. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(01\)00764-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(01)00764-4)

16. Nasiri S, Mirminachi B, Taherimehr R, Shadbakhsh R, Hojat M. The Effect of Omentoplasty on the Rate of Anastomotic Leakage after Intestinal Resection: A Randomized Controlled Trial. *Am Surg*. 2017;83(2):157-161

17. O'Leary DP. Use of the greater omentum in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum*. 1999;42(4):533-539. <https://doi.org/10.1007/BF02234183>

18. Cengiz TB, Aytac E, Gorgun E. Robotic complete mesocolic excision with high vascular tie and intracorporeal side-to-side anastomosis with omental pedicle flap. *Colorectal Dis*. 2018;20(5):453-454. <https://doi.org/10.1111/codi.14067>

19. Малков И.С., Филиппов В.А., Коробков В.Н., Тагиров М.Р. Распространенный перитонит: эволюция методов хирургического лечения. *Практическая Медицина*. 2017; 6(107):46-49. Ссылка активна на 25.07.2021 [Malkov IS, Filippov VA, Korobkov VN, Tagirov MR. Peritonitis, disseminated: the evolution of surgical treatments. *Practical Medicine*. 2017; 6 (107): 46-49. Accessed July 25, 2021 (In Russ.).] <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostrannyy-peritonit-evolyutsiya-metodov-hirurgicheskogo-lecheniya>

20. Di Carlo I, Toro A. Splenic Autotransplantation Is Always Valid after Splenectomy. *J Invest Surg*. 2017 Dec;30(6):401-402. <https://doi.org/10.1080/08941939.2016.1268656>

21. Gill N, Nasir A, Douglin J, Pretterklieber B, Steinke H, Pretterklieber M, Cotozana S. Accessory Spleen in the Greater Omentum: Embryology and Revisited Prevalence Rates. *Cells Tissues Organs*. 2017;203(6):374-378. <https://doi.org/10.1159/000458754>

22. Naujokat H, Lipp M, Acil Y, Wieker H, Birkenfeld F, Sengebusch A, Böhrnsen F, Wiltfang J. Bone tissue engineering in the greater omentum is enhanced by a periosteal transplant in a mini-

ature pig model. *Regen Med*. 2019;14(2):127-138. <https://doi.org/10.2217/rme-2018-0031>

23. Kriz J, Vilk G, Mazzuca DM, Toleikis PM, Foster PJ, White DJ. A novel technique for the transplantation of pancreatic islets within a vascularized device into the greater omentum to achieve insulin independence. *Am J Surg*. 2012;203(6):793-797. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2011.02.009>

24. Паршин В. Д., Черноусов А. Ф., Комаров Р. Н., Русаков М. А., Паршин В. В., Глотов Е. М., Горшков К. М. Использование большого сальника при аррозионном кровотечении в хирургии трахеи. *Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2015;3:84-86. [Parshin VD, Chernousov AF, Komarov RN, Rusakov MA, Parshin VV, Glotov EM, Gorshkov KM. Use of the greater omentum for arrosive bleeding in tracheal surgery. *Journal N.I. Pirogov*. 2015;3: 84-86 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/hirurgia2015384-86>

25. Яблонский П.К., Мосин И. В., Сангинов А.Б., Мосина Н.В., Чаусов А.В. Оментопластика как метод профилактики и лечения несостоятельности культи правого главного бронха и трахеобронхиального (трахеотрахеального) анастомоза. *Вестник Авиценны*. 2014;2(59):25-29. Ссылка активна на 25.07.2021 [Yablonsky PK, Mosin IV, Sanginov AB, Mosina NV, Chausov AV. Omentoplasty as a method of prevention and treatment of incompetence of the stump of the right main bronchus and tracheobronchial (tracheotracheal) anastomosis. *Avicenna Bulletin*. 2014; 2 (59): 25-29. Accessed July 25, 2021 (In Russ.).] <https://cyberleninka.ru/article/n/omentoplastika-kak-metod-profilaktiki-i-lecheniya-nesostoyatelnosti-kulti-pravogo-glavnogo-bronha-i-traheobronhialnogo>

26. Султаналиев Т.А., Жумагазин Ж.Д., Сарсебеков Е.К. Гастроцистопластика при спинальном мочевоом пузыре. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017; 11(1):72-75. Ссылка активна на 25.07.2021. [Sultanaliyev T.A., Zhumagazin Zh.D., Sarsebekov E.K. Gastrocystoplasty for spinal bladder. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2017;11(1):72-75. Accessed July 25, 2021 (In Russ.).] <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=11934>

27. Комяков Б.К., Фадеев В.А., Гулиев Б.Г., и др. Желудочно-кишечная реконструкция мочевых путей: опыт 502 операций. *Урологические ведомости*. 2019; 9(Спецвыпуск): 47-48. [Komyakov BK, Fadeev VA, Guliev BG, et al. Gastrointestinal reconstruction of the urinary tract: experience of 502 operations. *Urological statements*. 2019;9 (Special issue):47-48 (In Russ.).]

28. Egorov YS, Abalmasov KG, Ivanov VV, Abramov YA, Gailulin RM, Chatterjee SS, Khussainov BE. Autotransplantation of the greater omentum in the treatment of chronic lymphedema. *Lymphology*. 1994;27(3):137-43.

29. Халикова Л. В. Большой сальник у больных раком яичников. *Креативная хирургия и онкология*. 2013;4:80-83. Ссылка активна на 25.07.2021. [Khalikova LV. Greater omentum in patients

with ovarian cancer. Creative surgery and oncology. 2013; 4: 80-83. Accessed July 25, 2021 (In Russ.).] <https://cyberleninka.ru/article/n/bolshoy-salnik-u-bolnyh-rakom-yaichnikov>

30. Joo WD, Schwartz PE, Rutherford TJ, Seong SJ, Ku J, Park H, Jung SG, Choi MC, Lee C. Microscopic Omental Metastasis in Clinical Stage I Endometrial Cancer: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(11):695-700. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4443-1>

31. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком яичников, маточной трубы или первичным раком брюшины под ред. Каприна А.Д. М., 2020. Ссылка активна на 25.07.2021. [Kaprin AD. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with ovarian cancer, fallopian tube or primary cancer of the peritoneum. М., 2020. Accessed July 25, 2021 (In Russ.).] https://old.oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_jaichnikov_matochnoj_truby.pdf

32. Клинические рекомендации: рак тела матки и саркомы матки под ред. Каприна А.Д. М., 2019. Ссылка активна на 25.07.2021. [Kaprin AD. Clinical guidelines: cancer of the body of the uterus and uterine sarcoma. М., 2019. Accessed July 25, 2021 (In Russ.).] https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/12/rak-tela-matki-i-sarkomy-matki_02.pdf

33. Natsume M, Shimura T, Iwasaki H, Okuda Y, Hayashi K, Takahashi S, Kataoka H. Omental adipocytes promote peritoneal metastasis of gastric cancer through the CXCL2-VEGFA axis. *Br J Cancer*. 2020;123(3):459-470. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0898-3>

34. Хаджибаев Ф. А., Гуломов Ф. К. Перекрут и некроз пряди большого сальника и жировых подвесок толстой кишки. *Вестник экстренной медицины*. 2017;3:30-33. Ссылка активна на 25.07.2021. [Khadzhibaev F.A., Gulomov F.K. Torsion and necrosis of the greater omentum strand and fatty suspensions of the large intestine. *Emergency Medicine Bulletin*. 2017; 3: 30-33. Accessed July 25, 2021 (In Russ.).] <https://cyberleninka.ru/article/n/perekрут-i-nekroz-pryadi-bolshogo-salnika-i-zhirovyyh-podvesok-tolstoy-kishki>

35. Andiran F, Caydere M, Doğruel H, Ustün H. Primary omentitis as a cause of acute abdomen. *J Pediatr Surg*. 2000;35(9):1365-6. <https://doi.org/10.1053/jpsu.2000.9336>

36. Запорожец А. А. Причины возникновения спаек брюшины после первичных асептических операций на желудочно-кишечном тракте и метод их профилактики. *Вестник хирургии*. 2011;2:14-20. Ссылка активна на 25.07.2021. [Zaporozhets A.A. Causes of peritoneal adhesions after primary aseptic operations on the gastrointestinal tract and the method of their prevention. *Bulletin of surgery*. 2011; 2: 14-20. Accessed July 25, 2021 (In Russ.).] <https://cyberleninka.ru/article/n/prichiny-vozniknoveniya-spaek-bryushiny-posle-pervichnyh-asepticheskikh-operatsiy-na-zheludochno-kishechnom-trakte-i-metod-ih>

37. Copperwheat K, Sowa P, Osipova M. Spiderweb Omentum: A Rare Cause of Small Bowel Obstruction. *Am Surg*. 2020;86(2):90-92.

38. Coulier B. Hernias of the greater omentum through the antero-superior abdominal wall: an extensive pictorial MDCT review with emphasis on typical anatomic landmarks. A pictorial essay. *JBR-BTR*. 2012;95(4):191-214. <https://doi.org/10.5334/jbr-btr.622>

39. Ishida H, Ishida J. Primary tumours of the greater omentum. *Eur Radiol*. 1998;8(9):1598-601. <https://doi.org/10.1007/s003300050594>

Сведения об авторах

Студенова Елена Алексеевна – поликлиническое отделение ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко», Ставропольская ул., домовл. 23, корп. 1, 109386, Москва, Российская Федерация; sychelena.a.93@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2375-7076>

Для корреспонденции

Студенова Елена Алексеевна – поликлиническое отделение ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко», Ставропольская ул., домовл. 23, корп. 1, 109386, Москва, Российская Федерация; sychelena.a.93@gmail.com; +7 977 170-53-06

Information about authors

Elena A. Studenova – Outpatient department of the Russian Railways Medicine Clinical Hospital N.A. Semashko, Stavropolskaya st., 23/1, 109386, Moscow, Russian Federation; sychelena.a.93@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2375-7076>

For correspondence

Elena A. Studenova – Outpatient department of the Russian Railways Medicine Clinical Hospital N.A. Semashko, Stavropolskaya st., 23/1, 109386, Moscow, Russian Federation; sychelena.a.93@gmail.com; +7 977 170-53-0

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

<https://doi.org/10.38181/2223-2427-2021-4-23-32>

УДК 616.37-002

© Ельский И.К., Васильев А.А., Смирнов Н.Л., 2021

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕЙРОСЕТЕВОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

ЕЛЬСКИЙ И.К., ВАСИЛЬЕВ А.А., СМИРНОВ Н.Л.

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», проспект Ильича, д. 16, 83003, Донецк, Донецкая Народная Республика

Реферат:

Представлены данные исследований 82 пациентов с острым панкреатитом. С помощью нейросетевого анализа выявлены наиболее показательные параметры для прогнозирования острого панкреатита: индексы интоксикации Кальф-Калифа в модификации Костюченко и Хомича, Рейса, Гаркави, соотношение лейкоцитов к СОЭ, лейкоцитарный индекс, общий показатель интоксикации; сонографические параметры – размеры головки поджелудочной железы, диаметр селезеночной вены, наличие свободной жидкости в брюшной полости; биохимические параметры – концентрация амилазы крови, диастазы мочи. При проведении кластеризации в многомерном пространстве признаков была создана нейронная сеть Кохонена. Все анализируемые объекты эффективно разделялись на 3 кластера. Наиболее тяжелым и прогностически неблагоприятным является 1 кластер, куда вошли данные 30 пациентов, с максимальным уровнем летальности и максимальными сроками пребывания в стационаре.

Ключевые слова: острый панкреатит, индексы интоксикации, прогнозирование, нейросетевое моделирование, предикторы летальности.

USING NEURAL NETWORK MODELING TO PREDICT THE COURSE OF ACUTE PANCREATITIS

YELSKYI I.K., VASYLYEV A.A., SMIRNOV N.L.

State educational institution of higher professional education «M. Gorky Donetsk national medical university»; Ilyicha Avenue, 16, 83003, Donetsk, Donetsk People's Republic

Abstract:

The database of studies of 82 patients with acute pancreatitis is presented. Using neural network analysis, the most indicative parameters for predicting acute pancreatitis were revealed: indexes of Kalf-Kalif intoxication modified by Kostyuchenko and Khomich, Reis, Garkavi, the ratio of leukocytes to ESR, leukocyte index, general intoxication index; sonographic parameters – the size of the head of the pancreas, the diameter of the splenic vein, the presence of free fluid in the abdominal cavity; biochemical parameters – blood amylase concentration, urine diastase. When conducting clustering in a multidimensional feature space, a Kohonen neural network was created. All analyzed objects were effectively divided into 3 clusters. The most severe and prognostically unfavorable is cluster 1, which included data from 30 patients, with the maximum mortality rate and maximum hospital stay.

Keywords: acute pancreatitis, intoxication indexes, prediction, neural network modeling, mortality predictors.

Введение

Острый панкреатит (ОП) – одно из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта в структуре экстренной абдоминальной хирургии. Заболеваемость ОП во всем мире варьирует от 4,9 до 73,4 случаев на 100 000 населения и имеет выраженную тенденцию к росту. В Российской Федерации частота этого заболевания колеблется от 10 до 13% от общего количества пациентов, страдающих хирургической патологией органов брюшной полости. С каждым годом наблюдается неуклонный рост ОП среди лиц молодого населения [1-5, 7].

Традиционные способы оценки тяжести больных с ОП, шкалы и системы с балльным оцениванием, требуют значительного времени и ресурсов для исполнения и не все из них обладают достаточной специфичностью к ОП. Практического хирурга всегда интересует быстрая, недорогая и доступная в применении система определения тяжести и прогноза заболевания [3, 11, 12].

Цель исследования: построить математическую модель для прогнозирования тяжести ОП на основе клинико-лабораторных критериев.

Материалы и методы

Исследования проводили на базе клиники хирургии и эндоскопии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО в течение 2019-2020 гг. Обследовано 82 пациента в возрасте от 25 до 90 лет с диагнозом «острый панкреатит» (К 85.X).

Дизайн исследования: проспективное рандомизированное когортное исследование. Критериями включения пациентов в исследование были:

1. Согласие пациента или его законного представителя на участие в исследовании;
2. Наличие у пациента острого панкреатита (ОП);
3. Возраст от 25 до 90 лет.

Распределение исследованных больных по возрасту и полу приведено в таблице 1.

В исследовании принимало участие 82 пациента, из которых 47 (57,3%) были мужчин, 35 (42,7%) – женщины. 10 больных, поровну мужчин и женщин, отно-

сились к самой молодой возрастной группе «от 25 до 30 лет». В возрастной группе «от 31 до 40 лет» преобладали ($p=0,032$, критерий χ^2) мужчины: 15 лиц мужского пола (18,1% от всех исследуемых) и только 5 (6,0%) женщин. В возрасте «от 41 до 50 лет» обследовано 6 пациентов, 2 мужчин и 4 женщины. 20 пациентов, 13 мужчин и 7 женщин, участвовали в исследовании в возрасте «от 51 до 60 лет». 17 человек (10 мужчин и 7 женщин) относились к группе старшего возраста (61-70 лет). В возрасте 71-80 лет приняло участие в исследовании 7 пациентов (2 мужчин, 5 женщин). 3 пациента (2 женщины и 1 мужчина) относились к самой старшей возрастной группе «от 81 до 90 лет». Значимых гендерных различий в этих возрастных группах не выявлено (табл. 2.1).

Заболевание имело сопоставимую распространенность среди мужчин ($p=47$ (57,3%)) и женщин ($p=35$ (42,7%)) (табл.1). В возрастной группе «от 31 до 40 лет» преобладали ($p=0,032$, критерий χ^2) мужчины: 15 лиц

Таблица 1.

Распределение обследованных пациентов по возрасту и полу*

Distribution of examined patients by age and sex*

Table 1.

Возраст (лет)	Количество больных	Баллы		Критерий χ^2
		мужчины	женщины	
25-30	10; 12,2% (6,0%-20,1%)	5; 6,0% (2,0%-12,1%)	5; 6,0% (2,0%-12,1%)	$p=0,745$
31-40	20; 24,4% (15,8%-34,2%)	15; 18,1% (10,6%-27,0%)	5; 6,0% (2,0%-12,1%)	$p=0,032$
41-50	6; 7,3% (2,7%-13,9%)	2; 2,4% (0,2%-6,9%)	4; 4,9% (1,3%-10,6%)	$p=0,678$
51-60	20; 24,4% (15,8%-34,2%)	13; 15,9% (8,8%-24,5%)	7; 8,5% (3,5%-15,5%)	$p=0,233$
61-70	17; 20,7% (12,7%-30,1%)	10; 12,2% (6,0%-20,1%)	7; 8,5% (3,5%-15,5%)	$p=0,609$
71-80	7; 8,5% (3,5%-15,5%)	2; 2,4% (0,2%-6,9%)	5; 6,0% (2,0%-12,1%)	$p=0,440$
81-90	3; 3,7% (0,7%-8,8%)	1; 1,2% (0,0%-4,7%)	2; 2,4% (0,2%-6,9%)	$p=1,000$
Всего	82; 100,0% (97,7%-100,0%)	47; 57,3% (46,5%-67,8%)	35; 42,7% (32,2%-53,5%)	$p=0,086$

Примечание: * – интегральная оценка, процедура Мараскуило-Ляха-Гурьянова для множественного сравнения долей [13]

Note: * – integral assessment, Marasquillo-Lyakh-Guryanov procedure for multiple comparison of shares [13]

Таблица 2.

Распределение обследованных пациентов по основному диагнозу*

Distribution of examined patients by main diagnosis*

Table 2.

Патология	Количество больных	Средний возраст, М±m	мужчин	женщин	Критерий χ^2
			Кол-во; Ме% (±ДИ95%)	Кол-во; Ме% (±ДИ95%)	
Острый небилиарный панкреатит	53; 64,6% (54,0%-74,6%)	46,7±2,3	34; 64,2% (50,9%-76,4%)	19; 35,8% (23,6%-49,1%)	$p=0,007$
Острый билиарный панкреатит	20; 24,4% (15,8%-34,2%)	64,4±3,1	9; 45,0% (24,4% – 66,6%)	11; 55,0% (33,4%-75,6%)	$p=0,753$
Острый тяжелый небилиарный панкреатит	6; 7,3% (2,7%-13,9%)	55,5±6,172	1; 1,2% (0% 4,7%)	5; 6,1% (2,0%-12,3%)	$p=0,212$
Острый тяжелый билиарный панкреатит	3; 3,7% (0,7% – 8,8%)	47±8,155	3; 3,7% (0,7% – 8,8%)	0; 0% (0%-2,3%)	$p=0,244$
Всего	82; 100,0% (97,7%-100,0%)	55,5±2,868	47; 57,3% (46,5%-67,8%)	35; 42,7% (32,2%-53,5%)	$p=0,086$
Летальность	4; 4,9% (1,3%-10,6%)	60,5±10,49	2; 2,4% (0,2%-6,9%)	2; 2,4% (0,2%-6,9%)	$p=0,765$

Примечание: * – интегральная оценка, процедура Мараскуило-Ляха-Гурьянова для множественного сравнения долей [13]

Note: * – integral assessment, Marasquillo-Lyakh-Guryanov procedure for multiple comparison of shares [13]

мужского пола (18,1% от всех исследуемых) и только 5 (6,0%) женщин.

Средний возраст пациентов составил $M \pm m = 51,4 \pm 16,2$ лет. Средний койко-день составил $M \pm m = 7,7 \pm 5,3$ суток, 68,3% ($n=56$) участников исследования являлись лицами трудоспособного возраста (табл. 2).

Все больные поступали в стационар в срочном порядке. Заболевание имело доказано билиарный генез в 28% ($n=23$) наблюдений, небилиарный – в 72% ($n=59$) случаев. 9 пациентов переносили тяжелый панкреатит (3 – билиарного и 6 – небилиарного генеза). Острый небилиарный панкреатит чаще ($p=0,007$, критерий χ^2) был выявлен у мужчин (табл.2). Основными причинами возникновения ОП были погрешность в питании – в 26,8% ($n=22$) наблюдений и употребление алкоголя – в 65,9% ($n=54$) случаев. У пациентов с патологией желчевыводящих путей преимущественное значение в дебюте заболевания имело нарушение питания – в 18,3% ($n=15$) случаев.

У 65,9% ($n=54$) пациентов выявили различную сопутствующую патологию, в структуре которой преобладали сердечно-сосудистые заболевания – 17,1% ($n=14$) случаев. В 8,5% ($n=7$) наблюдений коморбидные расстройства затрагивали две и более системы органов.

С целью постановки диагноза, а также для мониторинга динамики заболевания проводили исследования, основными направлениями которых являлись:

1) Всем пациентам в обязательном порядке назначали исследования в соответствии с принятыми стандартами обследования больного с острой хирургической патологией: а) лабораторные (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи), б) ультразвуковые (сонография гепатобилиарной зоны), в) эндоскопические (ФЭГДС); оценка выраженности системных расстройств определяли по клиническим (ЧСС, ЧД, критерии шкалы Глазго) и лабораторным показателям.

2) Оценка тяжести интоксикации у больных с ОП: определяли с помощью расчета индексов интоксикации (ИИ) Кальф-Калифа в модификации Хомича и Костюченко, Рейса, Гаркави, вариант ИИ В. Островского, ядерный индекс Г. Д. Даштаянц, индекс иммунореактивности, индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов, индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов, индекс соотношения эозинофилов и лимфоцитов, индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ, индекс соотношения агранулоцитов и СОЭ, лейкоцитарного индекса интоксикации и показателя интоксикации [14].

Для оценки тяжести состояния больных мы не использовали балльные прогностические шкалы в связи

с тем, что, по нашему мнению, они не имели достаточный уровень специфичности при ОП [3, 11, 12].

Статистический анализ проводили с использованием программы MedStat и STATISTICA 10. Формирование, хранение, анализ электронной базы данных, статистическая обработка и визуализация результатов исследований выполнены в лицензионных пакетах: MedStat v. 4 и Microsoft Office. Лицензионный паспорт на серийный номер MS 000020.

Характер распределения цифровых данных (по закону нормального распределения или по закону распределения, который отличается от нормального) определяли с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) и теста Шапиро-Уилка [13, 15, 16].

Использованы непараметрические критерии доказательства статистически значимых отличий сравниваемых совокупностей величин. Парные сравнения центральных тенденций независимых выборок проводили с использованием W-критерия Вилкоксона (W-W), а двух связанных выборок – с использованием T-критерия Вилкоксона (T-W). Множественные сравнения, когда количество совокупностей для сравнения было более двух, проводили путем рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллиса и, при наличии статистически значимого отличия между группами, проводили парное сравнение с использованием критерия Данна [15].

Для оценки плотности корреляционной связи между признаками рассчитывали непараметрические коэффициенты: парной (Кендалла) и ранговой (Спирмена) корреляции [17].

Результаты и обсуждение

При проведении кластеризации испытуемых в многомерном пространстве признаков важным является условие их независимости (отсутствия высоких прямых или обратных корреляционных связей), поэтому на первом этапе был проведен корреляционный анализ значений, полученных данных (ранговая корреляция Кендалла (τ), Спирмена (ρ)). В результате для значений всех исследуемых показателей был выделен набор 18 взаимно некоррелированных признаков (табл. 3).

Каждый из этих признаков представлял группу параметров, высоко (коэффициент корреляции Кендалла $\tau > 0,75$ или $\tau < -0,75$) коррелированных между собой: «количество койко-дней», «тяжесть состояния клинически», «индексы интоксикации (ИИ): Кальф-Калифа в модификации Хомича и Костюченко, Рейса, Гаркави, индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ), лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) и общий

Таблица 3.

Структура кластеров острого панкреатита

Table 3.

Cluster structure of acute pancreatitis

№	Группа взаимно- некоррелированных признаков	Кластеры			Множественные сравнения критерий Крус- калло-Уоллиса ⁰
		CI 1	CI 2	CI 3	
		N=30	N=20	N=32	
		Me (±ДИ95%)	Me (±ДИ95%)	Me (±ДИ95%)	
	Средний возраст (лет)	62 (53-67)23	53 (35-57)1	43 (35-55) 1	
	Количество мужчин*	14;46,7% (29,4-64,4%)	12;60,0% (38,3%-79,8%)	21;65,6% (48,6%-80,8%)	
	Количество женщин*	16; 53,3% (35,6%-70,6%)	8; 40,0% (20,2%-61,7%)	11; 34,4% (19,2%-51,4%)	
	Патология билиарного генеза*	12; 40,0% (23,5%-57,8%)	4; 20,0% (5,9%-39,8%)	7; 21,9% (9,5%-37,6%)	
	Патология небилиарного генеза*	18; 60,0% (42,2%-76,5%)	16; 80,0% (60,2%-94,1%)	25; 78,1% (62,4%-90,5%)	
1	«количество койко-дней»	8 (5-15)	7,5 (3-12)	5,5 (4-7)	
2	«тяжесть состояния клинически»	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (0-1)	
3	ИИ Кальф-Калифа в модификации Хомича и Костюченко. Норма: <1,8	3,5 (1,9-4,98) #12 #13	3,8 (2,7-6,6) #12 #23	1,4 (1,05-1,82) #13 #23	
4	ИИ Рейса. Норма: 1,0 ± 0,5 до 1,6 ± 0,5	3,8 (2,45-4,9)	3,8 (3-5,3)	1,9 (1,6-2,2)	
5	ИИ Гаркави. Норма: 0,3 – 0,5	0,26 (0,18-0,36)	0,24 (0,16-0,27)	0,44 (0,35-0,53)	
6	ИЛСОЭ. Норма: 1,87 ± 0,76	1 (0,73-1,87)	1,3 (0,88-1,83)	2,7 (2,1-4)	
7	ЛИИ. Норма 0,41 ± 0,03	0,19 (0,12-0,29)	0,18 (0,12-0,23)	0,37 (0,32-0,52)	
8	ОПИ. Норма: 0,62 ± 0,09	4,25 (2,36-7,2) #12 #13	5,0 (3,7-8) #12 #23	1,4 (1,1-2,0) #13 #23	
9	«АЛТ (Ед/л)»	32 (27-35)	34 (24-51)	35 (30-45)	
10	«диастаза (ЕД)»	42 (32-60)	48 (40-108)	28,5 (19-50)	
11	«амилаза (мкмоль/(ч*л) ЕД/л»	42 (32-60)	48 (40-108)	28,5 (19-50)	
12	«размер головки поджелудочной железы (ПЖ) (мм) по данным УЗИ»	28 (23-32)	32 (28-34)	24 (22-28)	
13	«наличие/отсутствие конкремента в желчном пузыре (ЖП) по данным УЗИ»*	22 из 30; 73,3% (56,4%-87,3%)	0 из 20; 0% (0%-9,1%)	3 из 32; 9,4%(1,9%-9,4%)	
14	«диаметр холедоха (мм) по данным УЗИ»	5 (4,7-6) #12 #13	5 (4-6) #12 #23	4 (3-5) #13 #23	
15	«диаметр селезеночной вены (мм) по данным УЗИ»	4 (3,2-4,1)	4 (3,6-5)	3 (2,9-3,1)	
16	«наличие/отсутствие свободной жидкости в брюшной полости по данным УЗИ» *	3 из 30; 10% (2%-23%)	5 из 20; 25% (9%-45,7%)	0 из 32; 0% (0%-5,8%)	
17	«наличие/отсутствие желчи в залукович- ных отделах по данным ФЭГДС» *	7 из 30; 23,3% (10,2%-39,8%)	3 из 20; 15,0% (3,2%-33,5%)	7 из 32; 21,9 (9,5%-37,6%)	
18	«исходы» *	3 летальных исхода из 30; 10% (2%-23%)	1 летальный исход из 20; 5% (0%-18,5%)	0 летальных исходов из 32; 0% (0%-5,8%)	

Примечание: * – интегральная оценка, процедура Мараскуило-Ляха-Гурьянова для множественного сравнения долей [13];
#12 #13 #23 – Формы распределения двух выборок, критерий хи-квадрат, распределения отличаются на уровне значимости p≤0,05
Note: * – integral assessment, Marasquilo-Lyakh-Guryanov procedure for multiple comparison of shares [13];
12 # 13 # 23 – Shapes of distribution of two samples, chi-square test, distributions differ at the level of significance p≤0.05

показатель интоксикации (ОПИ)» [14, 19, 20, 21], «АЛТ (Ед/л)», «диастаза (ЕД)», «амилаза (мкмоль/(ч*л)», «размер головки поджелудочной железы (ПЖ) (мм)», «наличие/отсутствие конкремента в желчном пузыре (ЖП)», «диаметр

общего желчного протока (мм)», «диаметр селезеночной вены (мм)», «наличие/отсутствие свободной жидкости в брюшной полости», «наличие желчи в залуковичных отделах», «варианты исхода (выздоровление/exitus letalis)».

Для проведения кластеризации данных в многомерном пространстве признаков используется особый тип нейронных сетей, которые представляют собой сети, обучающиеся без выходных сигналов («обучение без учителя», которые были предложены Kohonen) – сети Кохонена [22].

Оптимальное количество различных кластеров, в которые проводится классификация, вычислялось с помощью процедуры расчета коэффициента контрастности разбиения [23]. Аномально высокое значение показателя Contrast было выявлено в случае разбиения множества на 3 кластера. Таким образом, при проведении кластеризации 18-и параметров в многомерном пространстве признаков была создана нейронная сеть Кохонена с 18-ю нейронами во входном слое и тремя нейронами в выходном.

То есть, все анализируемые объекты эффективно разделялись в многомерном пространстве признаков в 3 различных группы – кластеры (Cl) (табл.2). К первому кластеру (Cl 1) было отнесено 30 случаев, ко второму (Cl 2) – 20 случаев, к третьему (Cl 3) – 32 случая (табл. 3).

Среди особенностей исследуемых показателей у 30-и пациентов, вошедших в 1-й кластер, следует отметить: самый высокий (критерий Крускалло-Уоллиса (кКУ), $p=0,046$) «средний возраст», высокую частоту встречаемости билиарного генеза ОП (40,0%), максимально длительное пребывание в стационаре койко-дней=8 (5-15), минимальный уровень АЛТ (Ед/л) (32 (27-35); сонографически выявлены: у 73,3% пациентов, чаще, чем у больных остальных кластеров, конкременты в желчном пузыре, максимальный диаметр холедоха (свыше 8,0 мм);

недостаточно высокую, в сравнении с остальными кластерами, летальность и частоту «одноэтапных» хирургических вмешательств.

Для исследуемых пациентов, чьи показатели вошли во второй кластер, типичным было: максимально часто выявляемое «тяжелое» общее состояние (30,0%) при первичном осмотре, максимальные уровни индекса интоксикации Кальф-Калифа в модификации Хомича и Костюченко (3,8 (2,7-6,6) и общего показателя интоксикации (5,0 (3,7-8), максимально высокие, по сравнению с остальными кластерами, уровни диастазы – 48 (40-108) ЕД – и амилазы – 48 (40-108) ЕД/л, сонографически зафиксированные максимальные размер головки поджелудочной железы 32 (28-34) мм и диаметр селезеночной вены 4 (3,6-5) мм, максимально часто встречаемое наличие свободной жидкости в брюшной полости – 25%.

3-й кластер включал в себя самых «молодых» пациентов – средний возраст = 43 (35-55), которые провели в стационаре минимальное количество койко-дней – 5,5 (4-7). При осмотре только в этом кластере выявлены пациенты в «удовлетворительном» общем состоянии 13,6% от всех исследуемых в кластере. Уровень интоксикации у этих пациентов был самым низким по показателям всех применяемых в исследовании индексов интоксикации (табл. 3). Уровень АЛТ у пациентов 3-го кластера был самым высоким. Показатели диастазы и амилазы, напротив, были самыми низкими. По данным УЗИ, размер головки ПЖ, диаметры холедоха и селезеночной вены были минимальными. Никто из пациентов, включенных

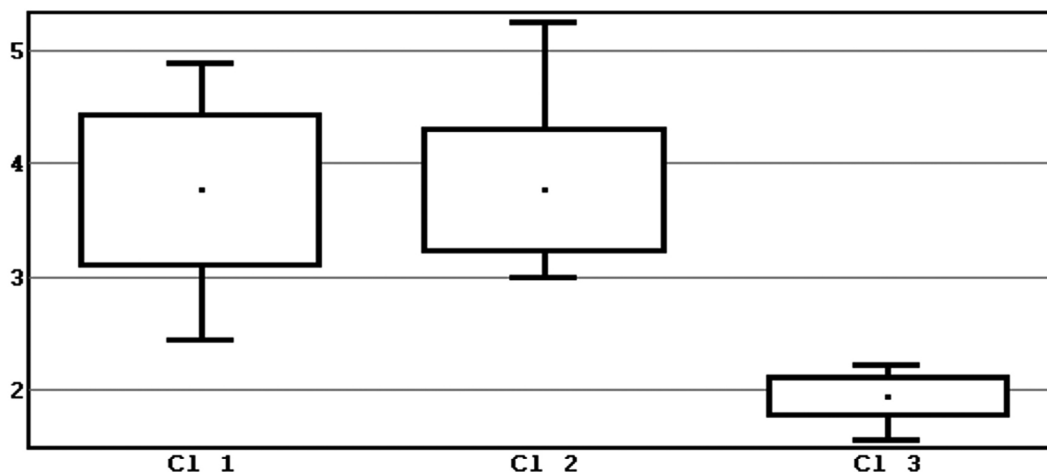


Рис. 1. Уровни ИИ Рейса в трех кластерах

Примечание: Центральные тенденции отличаются Кластер 1 и 3., на уровне значимости $p<0,00$. Центральные тенденции Кластер 2 и 3 отличаются, на уровне значимости $p<0,001$. Сравнение формы распределения двух выборок. Критерий хи-квадрат. Переменные: Cl 1, Cl 2. Хи-квадрат=14,50, число степеней свободы $k=6$. Распределения отличаются на уровне значимости $p<0,025$

Fig. 1. Levels of the Rays index in three clusters

Note: Central trends differ between Clusters 1 and 3., at a significance level of $p<0.00$. The central trends of Cluster 2 and 3 differ, at the $p<0.001$ significance level. Comparison of the shape of distribution of two samples. Chi-square test. Variables: Cl 1, Cl 2. Chi-square = 14.50, the number of degrees of freedom $k=6$. Distributions differ at the level of significance $p<0.025$

в 3-й кластер, не получал хирургического лечения, все пациенты выписаны из отделения с выздоровлением.

На рисунке 1 указано, что уровни ИИ Рейса в формате центральных тенденций кластеров 1 и 3 отличаются на уровне значимости $p < 0,00$, в то время, как статистически нет различий между 1 и 2 кластерами.

Рисунок 2 иллюстрирует заметное отличие между уров-

нями ИИ Гаркави в 3 кластере по отношению к 1 и 2 кластерам.

Рисунок 3 демонстрирует регрессионную связь между ИИ Кальф-Калифа в модификации Хомича и Костюченко при поступлении пациентов с ОП и тяжестью их состояния. Доказано, что на уровне $R > 0$ существует линейная корреляционная связь.

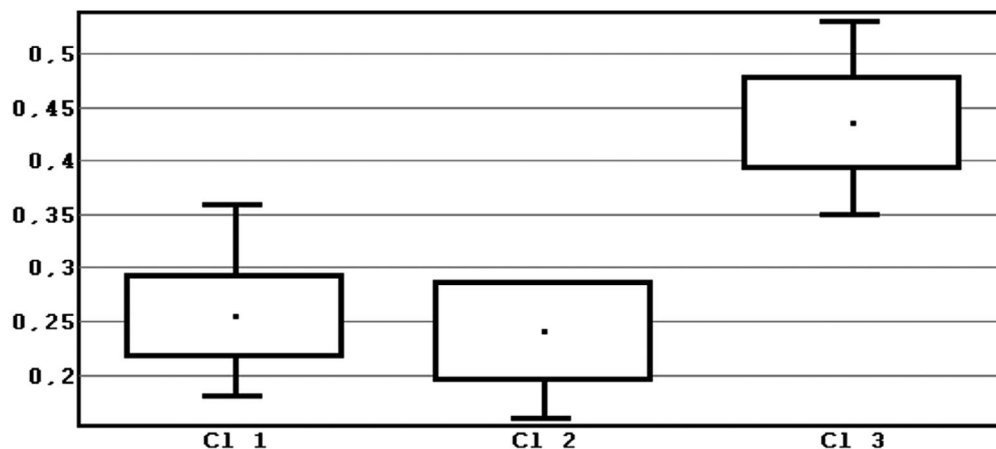


Рис. 2. Уровни ИИ Гаркави в трех кластерах

Примечание: Центральные тенденции отличаются Кластеров 1 и 3., на уровне значимости $p < 0,00$. Центральные тенденции Кластеров 2 и 3 отличаются, на уровне значимости $p < 0,001$. Сравнение формы распределения двух выборок. Критерий хи-квадрат. Переменные: Cl 1, Cl 2. Хи-квадрат=7,36, число степеней свободы $k=7$. Различие распределений не является статистически значимым, $p=0,392$

Fig. 2. Levels of the Garkavi index in three clusters

Note: Central trends differ between Clusters 1 and 3., at a significance level of $p < 0.00$. The central tendencies of Clusters 2 and 3 differ, at the $p < 0.001$ significance level. Comparison of the shape of distribution of two samples. Chi-square test. Variables: Cl 1, Cl 2. Chi-square = 7.36, the number of degrees of freedom $k = 7$. The difference in distributions is not statistically significant, $p = 0.392$

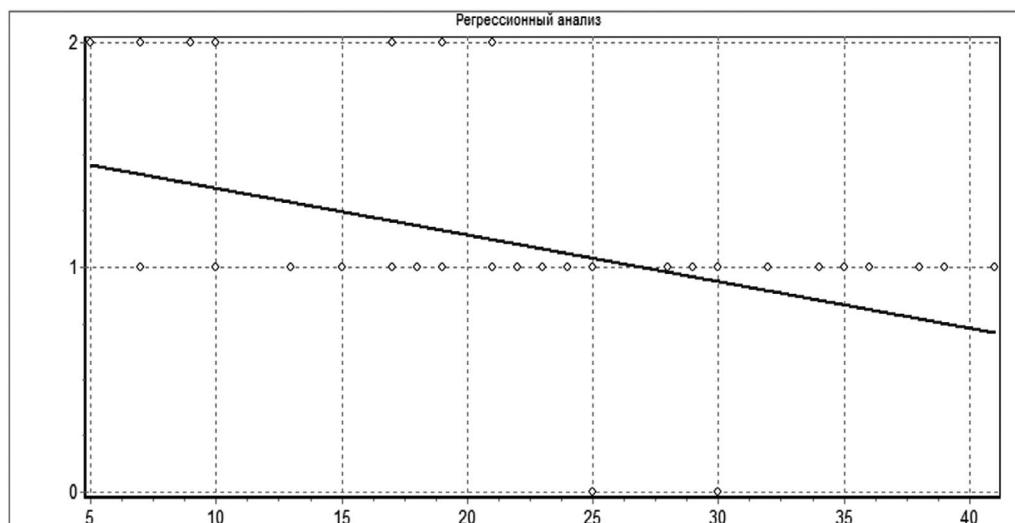


Рис. 3. Регрессионная связь между тяжестью состояния при поступлении и уровнем интоксикации по индексу Кальф-Калифа в модификации Хомича и Костюченко у пациентов с ОП

Примечание: Построение линейной модели. Зависимость переменной Var1 от переменной Var2. Уравнение линейной регрессии имеет вид: $Var1 = 0,09502 \cdot Var2 + 0,835$. Объем выборки: $N=82$. Коэффициент линейной корреляции $R=0,599$, число степеней свободы $k=48$.

Существует линейная корреляционная связь, $R > 0$ на уровне значимости $p < 0,001$. Коэффициент детерминации $=0,358$

Fig. 3. Regression relationship between the severity of the condition on admission and the level of intoxication according to the Kalf-Kalif index in modification of Khomich and Kostyuchenko in patients with OP

Note: Building a linear model. Dependence of the variable Var1 on the variable Var2. The linear regression equation is: $Var1 = 0.09502 \cdot Var2 + 0.835$. Sample size: $N = 82$. The linear correlation coefficient is $R = 0.599$, the number of degrees of freedom is $k = 48$. There is a linear correlation, $R > 0$ at the $p < 0.001$ significance level. Determination coefficient $= 0.358$

На рисунке 4 указано, что на уровне $R < 0$ со значимостью $p = 0,005$ существует линейная корреляционная связь между тяжестью состояния больных с ОП в момент поступления и ИИ Гаркави.

Рисунок 5 наглядно показывает линейную корреляционную связь между тяжестью состояния больных с ОП и общим индексом интоксикации.

Таким образом, на основании построенной математи-

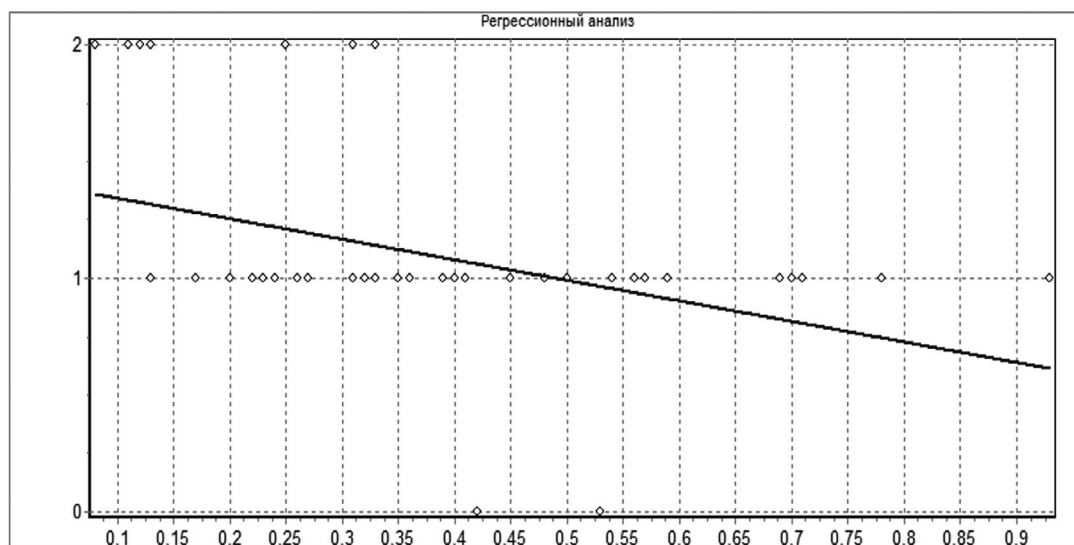


Рис. 4. Регрессионная связь между тяжестью состояния при поступлении и уровнем интоксикации по индексу Гаркави у пациентов с ОП

Примечание: Построение линейной модели. Зависимость переменной Var1 от переменной Var2. Уравнение линейной регрессии имеет вид: $Var1 = -0,8747 \cdot Var2 + 1,429$. Объем выборки: $N = 82$. Коэффициент линейной корреляции $R = -0,393$, число степеней свободы $k = 48$. Существует линейная корреляционная связь, $R < 0$ на уровне значимости $p = 0,005$. Коэффициент детерминации $= 0,154$

Note: Building a linear model. Dependence of the variable Var1 on the variable Var2. The linear regression equation is: $Var1 = -0,8747 \cdot Var2 + 1,429$. Sample size: $N = 82$. The linear correlation coefficient is $R = -0,393$, the number of degrees of freedom is $k = 48$. There is a linear correlation, $R < 0$ at the $p = 0,005$ significance level. Determination coefficient $= 0,154$

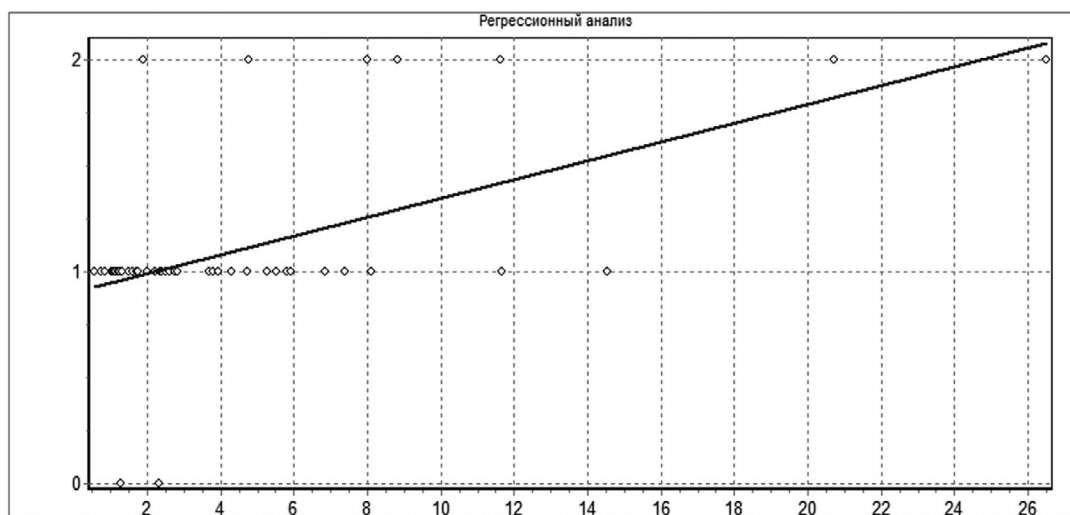


Рис. 5. Регрессионная связь между тяжестью состояния при поступлении и уровнем интоксикации по общему индексу интоксикации у пациентов с ОП

Примечание: Построение линейной модели. Зависимость переменной Var1 от переменной Var2. Уравнение линейной регрессии имеет вид: $Var1 = 0,04446 \cdot Var2 + 0,9037$. Объем выборки: $N = 50$. Коэффициент линейной корреляции $R = 0,544$, число степеней свободы $k = 48$. Существует линейная корреляционная связь, $R > 0$ на уровне значимости $p < 0,001$. Коэффициент детерминации $= 0,296$

Fig. 5. Regression relationship between the severity of the condition on admission and the level of intoxication according to the general index of intoxication in patients with AP
Note: Building a linear model. Dependence of the variable Var1 on the variable Var2. The linear regression equation is: $Var1 = 0,04446 \cdot Var2 + 0,9037$. Sample size: $N = 50$. The linear correlation coefficient is $R = 0,544$, the number of degrees of freedom is $k = 48$. There is a linear correlation, $R > 0$ at the $p < 0,001$ significance level. Determination coefficient $= 0,296$

ческой модели ОП прогностически неблагоприятными параметрами – предикторами летальности, по результатам настоящего исследования следует считать:

1. Повышение индекса интоксикации Кальф-Калифа в модификации Хомича и Костюченко свыше 1,9;
2. Повышение показателя интоксикации выше 0.71;
3. Повышение уровня ферментов АЛТ, АСТ выше пороговых значений (>45 ЕД и >31 ЕД соответственно);
4. Увеличение концентрации амилазы крови более 100 ЕД/л;
5. Увеличение концентрации диастазы мочи более 124 ЕД/л;
6. Увеличение диаметра холедоха более 8 мм.
7. Увеличение размеров головки поджелудочной железы больше 30.0 мм,
8. Увеличение диаметра селезеночной вены больше 7.0 мм,
9. Наличие свободной жидкости в брюшной полости.

По данным настоящего исследования, наиболее тяжелым и прогностически неблагоприятным является 1 кластер, куда вошли данные 30 пациентов, с максимальным уровнем летальности и максимальным пребыванием в стационаре. Эти пациенты требуют большего диагностического внимания с обязательным использованием эндоскопических и сонографических методов исследования в динамике.

У пациентов 1 и 2 кластеров, которые характеризовались более тяжелым течением заболевания и длительным пребыванием в стационаре, а также большей частотой оперативных вмешательств, выявлено повышение индекса интоксикации Кальф-Калифа в модификации Хомича и Костюченко свыше 1,9. В то время как для пациентов с более легким течением заболевания, которые относились к 3 кластеру, данный показатель находился в пределах 1,05 – 1,82.

Максимальное повышение концентрации ферментов поджелудочной железы и среднее значение АЛТ было выявлено у пациентов 2 кластера, в котором преобладали пациенты с ОП небилиарного генеза.

Наиболее часто встречаемое увеличение головки поджелудочной железы, расширение селезеночной вены и наличие свободной жидкости в брюшной полости по данным УЗИ были характерными признаками заболевания также для пациентов 2 кластера.

В связи с тем, что у этих пациентов отмечалось наиболее тяжелое начало ОП с выраженным уровнем интоксикации, данной группе больных рекомендуется начинать активную дезинтоксикационную и этиотропную терапию с первых часов пребывания в стационаре.

Прогностически «относительно легким» течением ОП характеризовались данные 32 пациентов, отнесенных к 3 кластеру. Для данной категории пациентов мы считаем возможным ограничить частоту использования практически всех методов исследования.

Заключение

Для прогнозирования течения ОП и длительности пребывания в стационаре наиболее показательными параметрами являются:

- индексы интоксикации: Кальф-Калифа в модификации Костюченко и Хомича, Рейса, Гаркави, соотношение лейкоцитов к СОЭ, лейкоцитарный индекс, общий показатель интоксикации;
- сонографические признаки: размеры головки поджелудочной железы, диаметр селезеночной вены, наличие свободной жидкости в брюшной полости;
- биохимические маркеры: концентрация амилазы крови, диастазы мочи.

В нашем исследовании степень тяжести пациентов при поступлении высоко коррелировала с показателями индексов интоксикации Рейса и общего показателя интоксикации и обратно коррелировала с лейкоцитарным индексом, индексом Гаркави и соотношением лейкоцитов к СОЭ. Именно эти индексы интоксикации являются наиболее прогностически значимыми для пациентов с ОП.

Список литературы / References

1. Munigala S, Yadav D. Case-fatality from acute pancreatitis is decreasing but its population mortality shows little change. *Pancreatology*. 2016; 16(4): 542-550. <http://doi.org/10.1016/j.pan.2016.04.008>
2. Kurti F, Shpata V, Kuqo A, Duni A, Roshi E, Basho J. Incidence of acute pancreatitis in Albanian population. *Mater Sociomed*. 2015; 27(6): 376-369. <http://doi.org/10.5455/msm.2015.27.376-379>
3. Ельский И.К., Васильев А.А., Смирнов Н.Л. Эффективность прогностических шкал в стратификации острого панкреатита. Обзор литературы. *Хирургическая практика*. 2020;3(43):17-28. [El'skij I.K., Vasil'ev A.A., Smirnov N.L. Jeffektivnost' prognosticheskikh shkal v stratifikacii ostrogo pankreatita. Obzor literatury. *Hirurgicheskaja praktika*. 2020; 3(43); 17-28. (In Russ.).] <https://doi.org/10.38181/2223-2427-2020-3-17-28>
4. Karakayali FY. Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(37): 412-423. <https://doi:10.3748/wjg.v20.i37.13412>
5. Подлужный В.И. Острый панкреатит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017;2(4):62-71.

[Podluzhnyj V.I. Ostryj pankreatit: sovremennye predstavlenija ob jetiologii, patogeneze, diagnostike i lechenii. *Fundamental'naja i klinicheskaja medicina*. 2017; 2(4): 62-71. (In Russ.).]

6. Kokosis G, Perez A, Pappas TN. Surgical management of necrotizing pancreatitis: an overview. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(43): 16106-16112. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.16106>

7. Borodin NA, Maltceva OV, Gibert BK, Zaitcev EJ. Modern approaches to treatment of destructive forms of pancreatitis, ways to reduce mortality. *Medical Science and Education of the Ural*. 2015; 2-1(82): 70-73. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2017-2-4-62-71>

8. Акимов А.А., Стяжкина С.Н., Валинуров А.А., Вареник Е.Ю., Королев В.К., Матусевич А.Е. Острый панкреатит в молодом возрасте. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2018; 20(4): 18-21. [Akimov A.A., Stjazhkina S.N., Valinurov A.A., Varenik E.Ju., Korolov V.K., Matusevich A.E. Ostryj pankreatit v molodom vozraste. *Mediko-farmaceuticheskij zhurnal «Pul's»*. 2018; 20(4): 18-21. (In Russ.).]

9. Stjazhkina SN, Protopopov VA, Darovskih AA, Akimov AA. Mortality from acute pancreatitis in Udmurt Republic for the period of 2012-2015. *Journal of Scientific Articles Health and Education in the XXI Century*. 2017; 19(9): 119-121.

10. Setiawan VW, Pandol SJ, Porcel J, Wilkens LR, Le Marchand L, Pike MC, et al. Prospective Study of Alcohol Drinking, Smoking, and Pancreatitis: The Multiethnic Cohort. *Pancreas*. 2016; 45(6): 819-825. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000657>

11. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. СПб: Сотис; 2007. [Aleksandrovich Ju.S., Gordeev V.I. Ocenochnye i prognosticheskie shkaly v medicine kriticheskikh sostojanij. SPb: Sotis; 2007. (In Russ.).]

12. Ельский И.К., Ширшов И.В., Медведев А.В. Особенности оценки тяжести острого некротического панкреатита и их прогностическое значение. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2017; 2-3(2): 238-242. [El'skij I.K., Shirshov I.V., Medvedev A.V. Osobennosti ocenki tjazhesti ostrogo nekroticheskogo pankreatita i ih prognosticheskoe znachenie. *Vestnik neotlozhnoj i vosstanovitel'noj hirurgii*. 2017; 2-3(2): 238-242. (In Russ.).]

13. Kaplan M, Ates I, Oztas E, et al. A New Marker to Determine Prognosis of Acute Pancreatitis: PLR and NLR Combination. *J Med Biochem*. 2018; 37(1): 21-30. <http://dx.doi.org/10.1515/jomb-2017-0039>

14. Лях Ю. Е. Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2004; 8(1): 155-167. [Ljah Ju. E. Analiz rezul'tatov mediko-biologicheskikh issledovanij i klinicheskikh ispytanij v specializirovannom statisticheskom pakete MEDSTAT. *Vestnik gigeny i jepidemiologii*. 2004; 8(1): 155-167. (In Russ.).]

15. Сперанский И.И., Самойленко Г.Е., Лобачева М.В. Общий анализ крови – все ли его возможности исчерпаны? Интеграль-

ные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения. *Здоровье Украины*. 2009; 6(19): 51-57. [Speranskij I.I., Samojlenko G.E., Lobacheva M.V. Obshhij analiz krovi – vse li ego vozmozhnosti ischerpany? Integral'nye indeksy intoksikacii kak kriterii ocenki tjazhesti techenija jendogennoj intoksikacii, ee oslozhnenij i jeffektivnosti provodimogo lechenija. *Zdorov'e Ukrainy*. 2009; 6(19): 51-57. (In Russ.).]

16. Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. 2-е изд. СПб.: Питер; 2003. [Borovikov V. STATISTICA. Iskusstvo analiza dannyh na komp'yutere: Dlja professionalov. 2-e izd. SPb.: Piter; 2003. (In Russ.).]

17. Лойд Э., Ледерман У., Айвазян С.А., Тюрина Ю.Н. Справочник по прикладной статистике. М.: Финансы и статистика; 1990. [Lojd Je., Lederman U., Ajvazjan S.A., Tjurina Ju.N. Spravochnik po prikladnoj statistike. M.: Finansy i statistika; 1990. (In Russ.).]

18. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. К.: МОРИОН; 2002. [Lapach S.N. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovanijah s ispol'zovaniem EXCEL. K.: MORION; 2002. (In Russ.).]

19. Щекотов В.В. Патогенез и клиническая диагностика синдрома эндогенной интоксикации. В кн.: Корюкина И.П. Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации. Пермь: ПГМА; 2005: 4-17. [Shhekotov V.V. Patogenez i klinicheskaja diagnostika sindroma jendogennoj intoksikacii. V kn.: Korjukina I.P. Laboratornaja diagnostika sindroma jendogennoj intoksikacii. Perm': PGMA; 2005: 4-17 (in Russ.);]

20. Белозеров И.В. Оценка эффективности предоперационного подготовительного этапа у больных раком ободочной кишки, осложненного острой непроходимостью кишечника. *Харківська хірургічна школа*. 2010; 6(44): 6-10. [Belozеров I.V. Ocenka jeffektivnosti predoperacionnogo podgotovitel'nogo jetapa u bol'nyh rakom obodochnoj kishki, oslozhnennogo ostroj neprohodimost'ju kishchnika. *Harkivs'ka hirurgichna shkola*. 2010; 6(44): 6-10. (In Russ.).]

21. Галлямов Э.А., Агапов М.А., Луцевич О.Э., Какоткин В.В. Современные технологии лечения инфицированного панкреонекроза: дифференцированный подход. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020; 25(1): 69-78. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020169-78> [Gallyamov E.A., Agapov M.A., Lutsevich O.E., Kakotkin V.V. Advanced technologies for treatment of infected pancreatic necrosis: differentiated approach. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2020; 25(1): 69-78. (In Russ.) <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020169-78>]

22. Левченко К.Ф., Чернобай Г.Н. Информативность стандартных параклинических тестов у пациентов с раком молочной железы. *Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2010; 8(1): 15-154. [Levchenko K.F., Chernobaj G.N. In-

formativnost' standartnyh paraklinicheskikh testov u pacientov s rakom molochnoj zhelezy. *Vestnik NGU. Serija: Biologija, klinicheskaja medicina*. 2010; 8(1): 15-154. (In Russ.).]

23. Лях Ю. Е. Обоснование выбора оптимального числа кластеров для метода самоорганизующихся карт Кохонена. *Клиническая информатика и телемедицина*. 2005; 2(1): 124. [Ljah Ju. E. Obosnovanie vybora optimal'nogo chisla klasterov dlja metoda samoorganizujushhhsja kart Kohonena. *Klinicheskaja informatika i telemedicina*. 2005; 2(1): 124. (In Russ.).] <http://dx.doi.org/10.5152/tjg.2017.25041>

Сведения об авторах

Ельский Иван Константинович – ассистент кафедры хирургии и эндоскопии ГОО ВПО «ДОННМУ им. М. ГОРЬКОГО» проспект Ильича, д. 16, 83003, Донецк, ДНР; i.yelsky@gmail.com

Васильев Александр Александрович – к.м.н., заведующий кафедрой хирургии и эндоскопии ГОО ВПО «ДОННМУ им. М. ГОРЬКОГО» проспект Ильича, д. 16, 83003, Донецк, ДНР

Смирнов Николай Леонидович – к.м.н., доцент кафедры хирургии и эндоскопии ГОО ВПО «ДОННМУ им. М. ГОРЬКОГО» проспект Ильича, д. 16, 83003, Донецк, ДНР; n.smyrnov@gmail.com

Для корреспонденции

Ельский Иван Константинович – ассистент кафедры хирургии и эндоскопии ГОО ВПО «ДОННМУ им. М. ГОРЬКОГО» проспект Ильича, д. 16, 83003, Донецк, ДНР; i.yelsky@gmail.com

Information about authors

Ivan K. Yelskyi – assistant of the Surgery and Endoscopy Department. State educational institution of higher professional education «M. Gorky donetsk national medical university»; Ilyicha Avenue, 16, 83003, Donetsk, Donetsk People's Republic; i.yelsky@gmail.com

Alexander A. Vasylyev – PhD in Medicine, Head of the Department of Surgery and Endoscopy. State educational institution of higher professional education «M. Gorky Donetsk national medical university»; Ilyicha Avenue, 16, 83003, Kalininsky district, Donetsk, Donetsk People's Republic

Nikolay L. Smirnov – PhD in Medicine, docent of the Surgery and Endoscopy Department. State educational institution of higher professional education «M. Gorky Donetsk national medical uni-

versity»; Ilyicha Avenue, 16, 83003, Donetsk People's Republic. n.smyrnov@gmail.com

For correspondence

Ivan K. Yelskyi – assistant of the Surgery and Endoscopy Department. State educational institution of higher professional education «M. Gorky donetsk national medical university»; Ilyicha Avenue, 16, 83003, Donetsk, Donetsk People's Republic; i.yelsky@gmail.com

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

<https://doi.org/10.38181/2223-2427-2021-4-33-38>

УДК: 616.62-008.22

© Данилов В.В., Вольных И.Ю., Данилов В.В., 2021

ПРИЧИНЫ НЕУДАЧ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН С НЕДЕРЖАНИЕМ МОЧИ

ДАНИЛОВ В.В.¹, ВОЛЬНЫХ И.Ю.², ДАНИЛОВ В.В.³

¹ Институт хирургии тихоокеанского государственного медицинского университета, пр-т Острякова, д. 2., Владивосток, Россия

² Центр урологии и литотрипсии КБ РЖД- Медицина, ул. Вехнепортовая д. 25, Владивосток, Россия

³ Центр "Патология мочеиспускания", ул. Посьетская, д. 32., Владивосток, Россия

Реферат:

Анализ литературных источников, посвященных операциям синтетического слинга показывает, что достичь 100% результата не удается. Кроме этого, катамнестическая эффективность оперативной коррекции с годами неуклонно снижается и спустя несколько лет оценивается на уровне около 70%, вне зависимости от типа вмешательства, способа имплантации и свойств синтетического материала, используемого для петлевой пластики. Вместе с этим существует целый ряд работ, результаты которых противоречат общепринятой механистической точке зрения о эффектах, возникающих вследствие имплантации ленты. При этом рассмотрение проблемы с позиции нейрофизиологической модели нейрорегуляторной теории, устраняет противоречия и позволяет объяснить восстановление удержания мочи после операции вследствие активации уретро-сфинктерного охранительного рефлекса. Этот же подход предоставляет логичное объяснение неудач при выполнении операции синтетического слинга.

Ключевые слова: недержание мочи при напряжении, операции синтетического слинга, нейрофизиологическая модель, нейрорегуляторная теория.

REASONS FOR FAILURES OF SURGICAL TREATMENT OF WOMEN WITH URINARY INCONTINENCE

DANILOV V.V.¹, VOL'NYH I.YU.², DANILOV V.V.³

¹ FSBEI HE Pacific State Medical University, Ostryakova District, 2, Vladivostok, Russia

² Regional Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine", Center of Urology and Lithotripsy, Verhneportovaya, 25, Vladivostok, Russia

³ Medical Center "Patology of Urination", Pos'etskaya St., 32, Vladivostok, Russia

Abstract:

Analysis of literature sources devoted to synthetic sling operations shows that it is not possible to achieve 100% of the result. In addition, the catamnestic effectiveness of surgical correction has been steadily decreasing over the years and after a few years is estimated at about 70%, regardless of the type of intervention, the method of implantation and the properties of the synthetic material used for loop plastic surgery. At the same time, there are a number of works whose results contradict the generally accepted mechanistic point of view about the effects resulting from the implantation of the tape. At the same time, consideration of the problem from the standpoint of the neurophysiological model of the neuroregulatory theory eliminates contradictions and makes it possible to explain the restoration of urine retention after surgery due to the activation of the urethro-sphincter protective reflex. The same approach provides a logical explanation for failures when performing a synthetic sling operation.

Keywords: stress urinary incontinence, synthetic sling operations, neurophysiological model, neuroregulatory theory.

Введение

Оперативное вмешательство, как средство восстановления механизма удержания мочи у женщин, стало рассматриваться как основное и радикальное решение проблемы уже с начала XX века. Но в последнем десятилетии прошлого века популярность приобрели так называемые малоинвазивные слиговые процедуры, выполняемые с помощью специального инструмента в виде различных по конструкции троакарных игл, предназначенных для проведения синтетической ленты под уретрой [1,2]. Следует отметить, что ре-

зультаты такого сравнительно безопасного и относительного простого способа хирургического устранения непроизвольной потери мочи при напряжении, были не только сопоставимы с результатами ранее выполнявшихся более сложных оперативных вмешательств, но в ряде случаев даже превосходили своих "предшественников" [3,4]. Как следствие, за последующие четверть века появилось довольно большое число вариантов слиговых процедур, а также самых различных игл, типов имплантируемых синтетических тканей и способов их установки [1,2].

Самым замечательным, и, пожалуй, несомненно положительным явлением стало то, что эффективность такого в принципе достаточно простого вмешательства в течение первых лет после вмешательства находилась в пределах около 90%. И даже с учетом того, что в последующие годы у оперированных пациенток эффективность коррекции неумолимо снижалась, все равно внедрение технологии свободной синтетической петли под уретрой (tension free vaginal tape, TVT) стало в известном смысле крупным событием в урогинекологии. Этим объясняется бурный рост числа урологов и гинекологов, овладевших приемами имплантации синтетической ленты, называемой также сеткой. Считается, что использование полипропиленового имплантата сетчатой структуры обеспечивает хорошую адаптацию организма к инородному материалу. Также известно, что в течение первых суток происходит врастание ленты и ее надежная фиксация. Это обстоятельство с одной стороны, позволяло специально не пришивать синтетический материал, а просто его укладывать под уретрой без заметного натяжения, откуда и пошло название "свободной петли". В результате технология TVT стала широко распространенной в мире, вне зависимости от того, кто являлся производителем инструмента и материала лент. Общий класс операций, объединяющий все известные к настоящему времени варианты хирургического устранения недержания мочи, получили название "операции синтетического слинга" (ОСС). В начале XXI века в России появился свой, оригинальный вариант исполнения технологии, названный авторами "троакарный синтетический слинг" (ТСС), обладающий абсолютно теми же свойствами, а именно простотой и удобством использования, надежностью имплантации, коротким временем выполнения операции и отличными катamnестическими результатами. Но вместе с этими качествами, ТСС наследовал и все сопутствующие "ценности" метода.

Как известно, ни один из существующих вариантов ОСС не обеспечивает полностью надежный, близкий к 100% результат [4]. Как показывает практика, процент успешных операций остается на уровне 85% или даже ниже. Этим можно объяснить продолжающиеся попытки представить все новые и новые инструменты и ленты, выполненные как в виде простых полосок синтетической ткани, так и фигурные ленты, различающиеся формой, размерами, способом установки. Но поиск абсолютно успешного варианта какой-либо новой операции, как показала клиническая практика последних 50 лет, так и не увенчался лаврами победителя. К сожалению, всегда остается место для неудачи, коридор которой находится в границах

каждой десятой-двадцатой пациентки, когда операция ожидаемого успеха не принесла. Поэтому возникает вопрос, не является ли этот неумолимый процент проявлением какого-либо системного процесса, невидимого даже при самом тщательном обследовании пациентки перед операцией?

Для ответа на этот, с первого взгляда простой вопрос, необходимо обратиться к литературе и проанализировать путь развития ОСС. Для начала рассмотрим довольно известную работу [5], в которой автор на основе имеющихся в его распоряжении материалов делает вывод о том, что имеется три основных причины неудачного оперативной коррекции недержания мочи у женщин: неправильный выбор варианта операции, неправильный отбор на операцию и непосредственно сами технические погрешности выполнения оперативного пособия. Из этого логично следует, что принципиально возможно предположить существование абсолютно надежной операции, которая при данном типе патологии всегда должна обеспечить успех. С другой, должен иметь место также абсолютно надежный способ отбора именно на эту операцию и тогда при условии точного выполнения самой техники вмешательства, будет получаться 100% результат восстановления механизма удержания мочи.

С момента публикации этой во многом интересной работы, прошло 40 лет, было предложено много новых вариантов операций, а сама техника имплантации синтетической ткани под уретру достигла совершенства. И тем не менее, как указано выше, к третьему десятилетию XXI века ни в одном известном исследовании, результаты не оказываются лучше 95% в группе. Относительно отбора на операцию, также можно отметить, что широкое внедрение как инвазивных, так и неинвазивных, мониторинговых методов, все равно не позволило перейти черту того самого уровня 0,95. Но кроме того, катamnестическая эффективность через несколько лет неуклонно снижается при всех вариантах отбора на операцию.

Несколько более поздних исследований, выполненных уже в наше время, подтверждают уровень, опять таки не выше 0,95 (а чаще ниже) в группе пациенток, подвергшихся операции, преследующей цель устранение инконтиненции [6]. Попытки предсказать успех планируемой операции с помощью привлечения уродинамических методов также неоднократно предпринимались, но даже, казалось бы, столь тонкие и уникальные способы отбора не привели к результату. Удивительным казался и тот факт, что после ОСС профиль внутриуретрального давления практически не менялся, что было известно [6,7].

Здесь необходимо сделать пояснения относительно формы недержания мочи. Как следует из публикации [4], спустя несколько лет после установки синтетического слинга, начинает возвращаться клиническая картина расстройств мочеиспускания. В ряде случаев появляются симптомы практически такие же, как и до операции. Единственное отличие состоит в том, что недержание мочи при физическом напряжении не является лидирующим в клинической картине, существенно уступая по выраженности таким симптомам, как поллакиурии и ургенции. Но такое течение заболевания является вполне закономерным, если рассматривать недержание мочи именно как осложнение имеющихся нарушений в нервной системе. Если развивается сугубо императивная форма заболевания, то это ни в коем случае не означает необходимость повторной операции. Понятно, что и назначение М-холинолитиков не может быть основным вариантом терапии, поскольку как показывает клиническая практика, ведение с использованием ноотропов и альфа1-адреноблокаторов имеет существенные и неоспоримые преимущества перед любыми лекарственными средствами из группы препаратов антимускаринового действия.

Но нам представляется более интересной другая сторона проблемы, а именно выполнение операции, при которой не произошло восстановления механизма удержания мочи. Поэтому далее речь пойдет именно о причинах неудач хирургического лечения, когда даже правильно выполненное оперативное пособие не устранило произвольную потерю мочи, или оказало лишь временный, на небольшой промежуток времени эффект. В таком случае пациентка начинает рассматриваться как кандидат на повторную операцию. Наверное, не стоит отдельно останавливаться на том факте, что каждое последующее вмешательство снижает вероятность успеха.

ОБСУЖДЕНИЕ. Для того, чтобы объяснить причины неудач ОСС, необходимо рассмотреть патогенез недержания мочи. Может показаться странным и даже парадоксальным, но на сегодняшний день в Европе и Америке по-прежнему отсутствуют четкие и ясные представления о механизмах развития произвольной потери мочи. В этом вопросе прослеживается проявление кондиционализма, когда вместо изучения причинно-следственных связей, результатом которых и является заболевание, внимание уделяется так называемым факторам. Следовательно, и лечение рассматривается не с патогенетических позиций, а примитивно с точки зрения симптоматической терапии. Поэтому вместо разработки технологии отбора на операцию и лекарственной подготовки к ней, предлага-

ется дальнейший поиск "совершенного" варианта ОСС. Нужно признать, что за последние полвека никакого прогресса в понимании природы инконтиненции с таким подходом не получилось и это вполне естественно. Любые дальнейшие попытки движения в этом направлении просто неконструктивны.

Но понять путь развития такого заболевания, как недержание мочи, в действительности несложно. Начнем рассмотрение с того, что в основе патологии лежит денервация и гемодинамические нарушения. Из литературы по неврологии хорошо известно, что денервация абсолютно любой поперечнополосатой мышцы приводит к так называемым трем "А": атрофии, атонии, арефлексии. Первые два варианта находят свое отражение в развитии пролапса у женщин, появлении цистоцеле и т.д. Согласно НФМ, причины этих изменений лежат в спинном мозге. При этом следует учитывать, что изменения трофики мотонейронов возникают не мгновенно, поскольку система коллатералей питания поясничного утолщения в состоянии достаточно долго компенсировать и не давать активно развиваться изменениям в мышцах тазового дна. Но опять-таки, только до определенного момента, когда поступление крови по коллатералям будет восполнять расход. Арефлексия также представляет собой серьезную проблему, поскольку при нарушении питания мышца перестает реагировать на поступающую команду от нервной системы.

В работе [1] нами была высказана мысль, что недержание мочи является динамически развивающимся заболеванием, причины которого лежат даже не столько в исполнительном органе, которым является мышца тазового дна, а в большей степени в управляющей структуре ЦНС, расположенной в поясничном утолщении спинного мозга. В тех случаях, когда оказывается задействовано управляющее звено, а именно ядра мотонейронов передних рогов спинного мозга, и наблюдается медленное, но постоянное развитие патологии. Этим как раз и объясняется прогрессирование инконтиненции в популяции женщин, начиная с 30 лет. Нарушение функции нижних мочевых путей, в частности появление императивного мочеиспускания и ургентной инконтиненции в сочетании с недержанием мочи при напряжении, нашло свое объяснение в ряде исследований. Данный характер патологии следует считать проявлением миелоишемии со всеми вытекающими отсюда последствиями. После публикации механизма развития инконтиненции, нами были представлены и варианты консервативной терапии заболевания, поскольку нейрофизиологическая модель (НФМ) [1]

патогенеза расстройств мочеиспускания позволяет не только детально объяснить возникающую клиническую симптоматику, но и рассмотреть пути устранения уже сформировавшихся нарушений гемодинамики спинного мозга. Помимо этого, был разработан и алгоритм отбора на оперативное вмешательство, по замыслу авторов снижающий вероятность неудач. Вместе с этим, если исходить из логики построения НФМ, то следует признать, что в тех случаях, когда процесс миелоишемии спинного мозга не был остановлен, то вполне реально ожидать появления рецидива заболевания – возникновения непроизвольной потери мочи при напряжении после принципиально любой, самой совершенной и безукоризненно выполненной операции.

Согласно НФМ, принципиально никакая операция не может изменить характер рефлекторного ответа мышцы тазового дна в ответ на внезапное повышение давления. Поэтому если даже изначально тонус мышцы высокий, но имеет место снижение уровня рефлекторного ответа, то успеха от операции скорее всего не будет. Выявить это состояние перед операцией довольно сложно, поскольку не существует надежных способов количественной оценки нарушений рефлекторного ответа. Этим обстоятельством объясняется плохой в плане прогноза метод уретральной профилометрии и близких к ней методик уродинамического тестирования.

Здесь ввиду ограниченного объема излагаемого материала мы не станем подробно описывать сам процесс нарушения гемодинамики спинного мозга, поскольку обсуждаемый механизм довольно подробно изложен в нашей монографии [8]. Но здесь важно другое, а именно осознание того факта, что последующие трофические изменения в самой мышце тазового дна также могут стать настолько выраженными, что механизм удержания будет потерян окончательно и никакая операция не в состоянии будет восстановить замыкательный аппарат. Таким образом, можно сделать первый вывод о том, что при прохождении мышцей тазового дна "точки невозврата", никакая операция, неважно какой лентой и какими инструментами будет выполнена, результата иметь не будет в принципе. Но это маргинальный вариант, который нельзя считать основным. Разумеется, часть пациентов, у которых неуспех ОСС имеет место, вполне вероятен именно этот вариант течения заболевания.

Вместе с этим хорошо известно, что установка синтетической ленты оказывается успешной, причем в большинстве случаев. Здесь нет никакого противоречия с НФМ. Дело в том, что синтетическая лента, не оказывая

прямого действия на мышцу тазового дна или шейку мочевого пузыря, активирует рефлекторный механизм удержания мочи через изменение рецептивного поля проксимальной уретры и шейки мочевого пузыря. В противном случае лента оказывается бесполезной вне зависимости от степени компрессии. Вот эту сторону вопроса мы полагаем рассмотреть более детально. Итак, предположим, что результат ОСС в виде устранения инконтиненции, отсутствует. Исходя из нейрорегуляторной теории [8], следует, что нарушения в работе 4 микционного рефлекса, называемого также уретро-сфинктерного охраняющего (УСОР), остаются не устраненными и после операции. Причины неудачи также доступны для анализа. Все дело в том, что для надежного срабатывания УСОР необходимо обязательное выполнение условия сохранности всех его компонентов. Это в первую очередь наличие рецептивного поля, которое располагается в проксимальной части уретры и шейке мочевого пузыря. Разумеется, рецептивное поле должно иметь свойство обеспечивать необходимую для срабатывания рефлекса афферентацию. При сохранности нервного волокна, соединяющего механорецепторы растяжения в области рецептивного поля и управляющего ядра в сегменте S2-S4 поясничного утолщения спинного мозга, а также нервного волокна между спинным мозгом и исполнительным звеном – мышцей тазового дна, не должно возникать нарушений передачи сигналов. Ну и наконец, если сама мышца, как исполнительный орган, по большей части сохранна и в состоянии еще выполнить поступающую команду, то недержание мочи при установке ленты будет устранено. Таким образом, в полном соответствии с НФМ и нейрорегуляторной теорией и в согласии с результатами фундаментальных и экспериментальных исследований [9,10] следует, что при условии сохранности вышеперечисленных звеньев рефлекса, единственной объективной причиной неудач ОСС является потеря рефлекторной поддержки со стороны УСОР, как основы функции замыкательного аппарата мочевого пузыря [12].

Может снова показаться странным, но на сегодняшний день в доступной литературе нам не удалось найти логически корректного и обоснованного с физиологической точки зрения объяснения действия ленты. А существующие объяснения с позиции механистической точки зрения, не выдерживают даже минимальной критики и противоречат результатам уродинамических исследований, опубликованных в крупнейших мировых журналах. Мы здесь не будем детально обсуждать возникающие противоречия, отметим только что механизм восстановления

удержания мочи не связан с компрессией уретры. Детальный анализ самого механизма и уродинамические данные, подтверждающие его, были нами изложены в недавно опубликованной работе [12]. Лента всего лишь ограничивает рецептивное поле и тем самым способствует активации УСОР в тех случаях, когда вследствие растяжения шейки мочевого пузыря на фоне снижения ее тонуса, механорецепторы перестают создавать достаточную афферентацию в полном соответствии с известным законом нейрофизиологии "все или ничего". Но если афферентации все же оказывается недостаточно, то и УСОР не может быть реализован. Принципиально становится неважным, насколько выраженной окажется компрессия уретры. Но с ростом натяжения происходит нарушение 10-11 микционных рефлексов и формирование остаточной мочи.

Выводы

Из самой концепции НФМ следует, что неудачи ОСС являются следствием нарушения рефлексов, ведущую роль в которых играет УСОР в полном соответствии с нейрорегуляторной теорией. Для предотвращения случаев неуспеха имплантации синтетической ленты необходимо проводить предоперационную фармакологическую подготовку, включающую в себя сосудистую, тканевую и ноотропную терапию. Никакого положительного в катамнестическом плане результата М-холинолитики оказать не могут, поэтому следует рассматривать варианты лечения с назначением ноотропов, альфа1-адреноблокаторов и витаминopodobных лекарственных средств. Проводить фармакологическую коррекцию расстройств мочеиспускания в ряде случаев необходимо и после выполнения ОСС.

Список литературы / References

1. Данилов В.В., Лоран О.Б. Диагностика и лечение стрессовой и смешанной форм недержания мочи у женщин. Владивосток, 2012, 220 с. [Danilov V.V., Loran O.B. Diagnostika i lechenie stressovoy i smeshannoy form nederzhaniya mochi u zhenshchin. Vladivostok, 2012, 220 pp. (In Russ.)]
2. Incontinence. Ed. by P.Abrams, L.Cardozo, S.Khoury, A. Wein. 5-th Edition, ICUD-EAU, 2013, 1981 p.
3. Krofta L, Feyereisl J, Otcenášek M, Velebil P, Kasíková E, Krčmár M. TVT and TVT-O for surgical treatment of primary stress urinary incontinence: prospective randomized trial. *Int Urogynecol J*. 2010 Feb;21(2):141-8. doi:10.1007/s00192-009-1027-2
4. Iancu G, Peltecu G. Predicting the outcome of mid-urethral tape surgery for stress urinary incontinence using preoperative urodynamics – a systematic review. *Chirurgia (Bucur)*. 2014 May-

Jun;109(3):359-68.

5. McGuire EJ. Urodynamic findings in patients after failure of stress incontinence operations. *Prog Clin Biol Res*. 1981;78:351-60.
6. Stav K, Dwyer PL, Rosamilia A, Schierlitz L, Lim YN, Lee J. Risk factors of treatment failure of midurethral sling procedures for women with urinary stress incontinence. *Int Urogynecol J*. 2010 Feb;21(2):149-55. <https://doi.org/10.1007/s00192-009-1020-9>
7. Haliloglu B, Karateke A, Coksuer H, Peker H, Cam C. The role of urethral hypermobility and intrinsic sphincteric deficiency on the outcome of transobturator tape procedure: a prospective study with 2-year follow-up. *Int Urogynecol J*. 2010 Feb;21(2):173-8. <https://doi.org/10.1007/s00192-009-1010-y>
8. Данилов В.В., Данилов В.В. Нейроурология, т1. Владивосток, ПСП-Принт. 2019. 280 с. [Danilov V.V., Danilov V.V. Neirourologiya, Vol.1. Vladivostok, PSP-Print, 2019. 280 pp. (In Russ.)]
9. Черниговский В.Н. Интероцепторы. М.: Медгиз, 1960. 660 с. [Chernigovskiy V.N. Interoceptori. M.: Medgiz, 1960. 660 pp. (In Russ.)]
10. Ильинский О.Б. Физиология сенсорных систем. Ч. 3. Физиология механорецепторов: руководство по физиологии. Л.: Наука, 1975. 560 с. [Ilinskiy O.B. Fiziologiya sensornykh system. Part 3-rd. Fiziologiya mekhanoreceptorov: rukovodstvo po fiziologii. L.: Nauka, 1975. 560 pp. (In Russ.)]
11. Данилова Т.И., Петров С.Б., Данилов В.В. Недержание мочи при напряжении и альфа1-адреноблокаторы: теоретическое обоснование концепции консервативной терапии. *Эффективная фармакотерапия в урологии*. – 2010. – № 4. – С. 18-23. [Danilova T.I., Petrov S.B., Danilov V.V. Nederzhanie mocha pri napyazhenii i alfa-1-adrenoblokatory: teoreticheskoe obosnovanie konservativnoy terapii. *Effektivnaya Farmakoterapiia v urologii*. 2010, №4, 18-23. (In Russ.)]
12. Данилов В.В., Вольных И.Ю., Данилов В.В., Данилов В.В. Оперативное лечение стрессового недержания мочи и активация рефлекторного механизма тазового дна. *Андрология и генитальная хирургия*. – 2021. – Том 22, – № 2, – С. 92-98. [Danilov V.V., Volnyh I.Yu., Danilov V.V., Danilov V.V. Operativnoe lechenie stressovogo nederzhaniya mocha i aktivaciya reflektornogo mehanizma tazovogo dna. *Andrologiya i genitalnaya hirurgia*, 2021. V21, №2, 92-98. (In Russ.)]

Информация об авторах

Данилов Вадим Валериевич – д.м.н., профессор института хирургии ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия; va-dim.danilov.60@list.ru <http://orcid.org/0000-0001-6119-6439>

Вольных Игорь Юрьевич – к.м.н., заведующий центром урологии и литотрипсии ЧУЗ Областная клиниче-

ская больница «РЖД-Медицина», Владивосток, Россия;
volnykh_igor@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-6151-2953>

Данилов Валерий Вадимович – к.м.н., доцент школы биомедицины ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, врач невролог медицинского центра «Патология мочеиспускания» ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия; vesta1983@mail.ru <http://orcid.org/0000-0003-2320-1406>

Для корреспонденции

Данилов Вадим Валериевич – д.м.н., профессор института хирургии ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия; va-dim.danilov.60@list.ru; +7-914-704-09-99 <http://orcid.org/0000-0001-6119-6439>

Information about authors

Vadim V. Danilov – Dr. Sci., Professor of Institute of Surgery of FSBEI HE Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; vadim.danilov.60@list.ru <http://orcid.org/0000-0001-6119-6439>

Igor Yu. Vol'nyh – PhD, Head of the Center of Urology and Lithotripsy PHCI Regional Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine", Vladivostok, Russia; vol-nykh_igor@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-6151-2953>

Valery V. Danilov – PhD, Associate Professor, School of Biomedicine of FSAEU HE Far Eastern Federal University, doctor neurologist of Medical Center "Pathology of Urination" of FSBEI HE Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ves-ta1983@mail.ru <http://orcid.org/0000-0003-2320-1406>

For correspondence

Vadim V. Danilov – Dr. Sci., Professor of Institute of Surgery of FSBEI HE Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; va-dim.danilov.60@list.ru; +7-914-704-09-99 <http://orcid.org/0000-0001-6119-6439>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

<https://doi.org/10.38181/2223-2427-2021-4-39-43>

УДК: 616.361/.366

© Галимов О.В., Ханов В.О., Венедиктов Р.О., Рудаков Д.М., 2021

ПЕРВИЧНЫЙ АППЕНДАЖИТ КАК НЕОБЫЧНАЯ ПРИЧИНА УРГЕНТНОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

ГАЛИМОВ О.В.¹, ХАНОВ В.О.¹, ВЕНЕДИКТОВ Р.О.¹, РУДАКОВ Д.М.²

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ленина, д.3, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия, 450008;

² ГБУЗ городская клиническая больница № 13, ул. Нежинская, д. 28, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия, 450112

Реферат:

Цель исследования – представить клинический случай редко встречающейся ургентной абдоминальной патологии – первичный аппендажит (epiploic appendagitis).

Методы. Данный случай демонстрирует преобладание в клинической картине заболевания симптомов острого аппендицита. Во время проведения оперативного вмешательства обнаружена некротизированная жировая подвеска илеоцекальной области с явлениями гнойно-некротических изменений и наличием вторичного катарального аппендицита.

Результат. При гистологическом исследовании удаленного препарата микроскопическая картина инфаркта ткани с некрозом жировой клетчатки, и наличием простого катарального аппендицита. Послеоперационный период протекал «гладко», пациент в удовлетворительном состоянии, на 8 сутки, выписан на амбулаторное лечение.

Заключение. Первичный аппендажит, ввиду отсутствия патогномоничных симптомов, является крайне трудной для нозологической диагностики патологией. Заболевания жировых подвесок встречаются крайне редко. Для установления правильного диагноза необходим учет комплекса данных, включая клинико-анамнестические, лабораторные и инструментальные методы диагностики.

Ключевые слова: аппендажит, жировая подвеска, клинический пример, микроскопия, аппендицит.

EPIPLOIC APPENDAGITIS AS AN UNUSUAL CAUSE OF URGENT ABDOMINAL PATHOLOGY

GALIMOV O.V.¹, KHANOV V.O.¹, VENEDIKTOV R.O.¹, RUDAKOV D.M.²

¹ Bashkir state medical university, 3 Lenina str., Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia, 450008

² Ufa City Clinical Hospital №13, 28 Nezhinskaya str., Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia, 450112

Abstract:

Aim of the study is to present a clinical case of epiploic appendagitis as a rare acute abdominal pathology.

Methods. This case demonstrates the prevalence of acute appendicitis symptoms in the clinical picture of the disease. During the operation was identified a necrotic changes in epiploic appendage of the ileocecal region with presence of secondary appendicitis.

Result. The histological examination of the removed epiploic appendagitis gives a picture of tissues infarct with adipose necrosis and the presence of simple catarrhal appendicitis. It was received a normal postoperative course and a patient was discharged from hospital on the 8th day.

Conclusion Epiploic appendagitis, due to the absence of pathognomonic symptoms, is an extremely difficult pathology for diagnosis. To establish the correct diagnosis, it is necessary to take into account a complex of data, including clinical and anamnestic, laboratory and instrumental diagnostic methods.

Keywords: epiploic appendagitis, clinical example, microscopy, acute appendicitis.

Введение

Первичным аппендажитом (ПА) (epiploic appendagitis) называется ишемический инфаркт сальникового подвеска вследствие его перекрута или спонтанного тромбоза центральной дренирующей вены [1,2,3]. Вторичный аппендажит провоцируется воспалением соседних анатомических структур. В целом, из общего числа

острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, патологии жировых подвесок отводится от 0,09% до 0,3% [4,5,6]. В норме сальниковые подвески представляют собой мелкие (длиной 0,5-2,0 см и толщиной 1,0 – 2,0 см), содержащие жировую клетчатку выпячивания брюшины, чаще локализирующиеся по противобрыжеечной поверхности ободочной кишки. Основ-

ной причиной осложненного течения заболевания является перекрут увеличенного жирового подвеса. Соответственно, с увеличением размера увеличивается риск перекрута.

К развитию осложнений может привести избыточная масса тела, брюшинные спайки, пожилой возраст, долихосигма, гиперперистальтика, резкое повышение внутрибрюшного давления, аномалии расположения и развития толстой кишки. Летальность при данной патологии низкая и составляет до 1,6% [7,8,9].

При ПА в результате перекрута или венозного тромбоза в сальниковом отростке развивается воспалительный процесс, проявляющийся обычно резкой болью в животе на фоне удовлетворительного общего соматического статуса. Иногда возникают тошнота и рвота. Симптомы могут имитировать аппендицит, холецистит или дивертикулит. Температурная реакция в большинстве случаев нормальная, в редких случаях субфебрильная. Отсутствие патогномоничных симптомов и специфических изменений в лабораторных исследованиях является особенностью данного заболевания.

С развитием инструментальных методов исследований таких, как компьютерная томография, ультразвуко-

вая диагностика, видеолапароскопия, увеличился процент постановки диагноза «некроз жировой подвески» [10,11,12,13]. При использовании методов визуализации с высокой степенью разрешения (УЗИ, КТ, МРТ) в указанном пациентом месте максимального напряжения брюшной стенки выявляется округлое, не поддающееся компрессии, гиперэхогенное образование, окруженное невыраженной тонкой гипозоногенной линией. Типичен локальный невыраженный масс-эффект без признаков утолщения стенки кишечника. Встречаются и гиперэхогенные объемные образования в исследуемой области брюшной полости. Такая картина может наблюдаться при длительно протекающем ПА: сальниковый подвесок перекрутился, отделился, осумковался и подвергся процессам организации и петрификации [6,14].

Приводим пример клинического наблюдения.

Пациент К. 59 лет доставлен по линии скорой медицинской помощи в приемное отделение Клиники БГМУ г. Уфы с жалобами на боли в животе, подъем температуры до 37,5С, сухость во рту. Диспептических явлений не описывал. Из анамнеза известно, что клиническая манифестация началась с возникновения дискомфорта в животе за 48 часов до обращения. Месяц назад перенес



Рис. 1. Операционный макропрепарат удаленной жировой подвески

Fig. 1. Surgical preparation of removed fatty suspension

коронавирусную инфекцию (COVID-19), вирус идентифицирован, лечился амбулаторно. Травмирующий фактор, физическое перенапряжение отрицает. Самостоятельно принимал спазмолитики (таблетки Но-Шпа) с кратковременным эффектом. Боли нарастали. Объективно: язык сухой, обложен белым налетом. Нормостенического телосложения. Кожные покровы бледно-розового цвета. Живот мягкий, не увеличен, умеренно болезненный в правой подвздошной области. Положительные аппендикулярные симптомы Ровзинга, Ситковского, Воскресенского, Бартomme-Михельсона. Перитонеальные «знаки» сомнительные. При проведении ультразвукового исследования в правой подвздошной области определяется гиперэхогенное образование, окруженное невыраженной тонкой гипоехогенной линией, с подтянутой, к данному образованию, петель кишки. Кровоток в режиме ЦДК не определялся. Свободной жидкости в брюшной полости и малом тазу не определялось. По данным лабораторных исследований: в общем анализе крови – лейкоцитоз ($15 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ – 28 мм/ч. При поступлении взят мазок из зева, тест ПЦР на коронавирус отрицательный. В других лабораторных показателях и при инструментальном обследовании патологических изменений не выявлено. Пациенту были выставлен диагноз острый аппендицит, формирующийся инфильтрат. В связи с выраженным болевым синдромом, не купирующимся анальгетиками, определены показания к экстренному оперативному вмешательству. Пациенту после предоперационной подготовки была выполнена диагностическая ла-

пароскопия. В нижних отделах обнаружен конгломерат, который состоял из петель тонкой кишки и купола слепой кишки и пряди большого сальника. Лапароскопически разделить инфильтрат не удалось. Произведена конверсия. Выполнена нижне-срединная лапаротомия. При выделении конгломерата вскрылся абсцесс, получено около 60мл гнойного отделяемого, при дальнейшем выделении обнаружена некротизированная жировая подвеска илеоцекальной области размерами 14x10x8 см с явлениями гнойно-некротических изменений (рис. 1). Рядом располагается червеобразный отросток, катарально воспаленный. Выполнена аппендэктомия. Некротизированная подвеска перевязана и удалена. Брюшная полость промыта растворами антисептиков, дренирована.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Через двое суток после операции данные лабораторных исследований нормализовались. Дренажи убраны на третьи сутки. Заживление ран протекало первично. Пациент в удовлетворительном состоянии на 8 сутки выписан на амбулаторное лечение.

Результаты

Заключение патогистологического исследования: В исследуемом послеоперационном препарате микроскопическая картина инфаркта с флегмонозным воспалением фиброзно-жировой ткани с микроабсцедированием, признаками организации и явлениями густой лейкоцитарно-воспалительной инфильтрацией, некрозом жировой клетчатки, сосудистыми тромбозами и кровоизлияниями в ткань (рис. 2). Простой катаральный аппендицит.

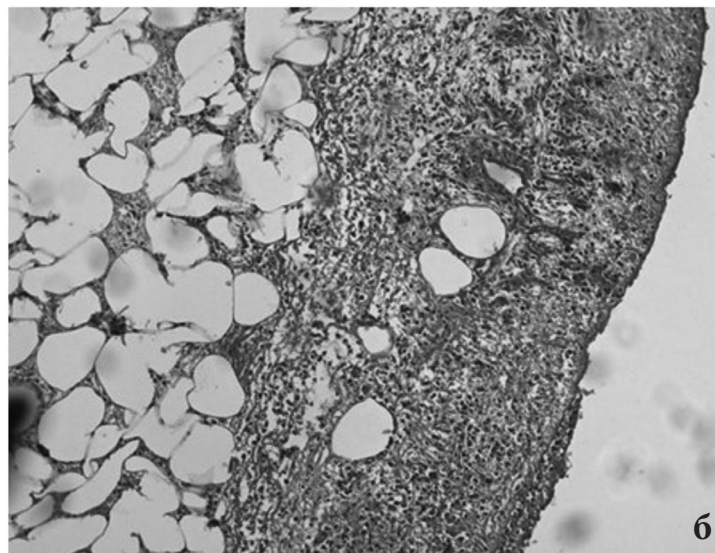
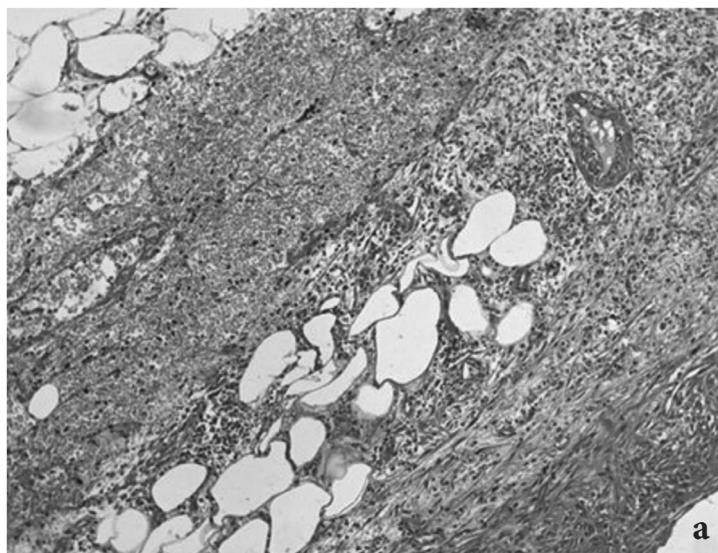


Рис. 2 а, б. Микропрепараты удаленного жирового подвеска. Выраженная лейкоцитарная инфильтрация тканей, множественные тромбозы сосудов с участками кровоизлияния (Окраска гематоксилин-эозин. Микрофото. Ок. 10, об. 20)
Fig. 1 а, б. Micropreparations of removed fatty suspension. Severe leukocyte infiltration of tissues, multiple vascular thrombosis with areas of hemorrhage (Hematoxylin-eosin staining. Microphoto. Approx. 10, vol. 20)

Отсутствие патогномичных симптомов, алгоритмов, а также рутинная практика постановки диагноза напрямую влияет на выявление ПА уже во время оперативного вмешательства. На примере данного случая следует отметить явные трудности в диагностике данной патологии. Заболевания жировых подвесок встречаются крайне редко. Для установления правильного диагноза необходим учет комплекса данных, включая клиничко-анамнестические, лабораторные и инструментальные методы диагностики. Объем оперативного вмешательства зависит от многих факторов, включая локализацию и размеры подвески, развившиеся осложнения и всегда подбирается индивидуально для каждого случая.

Заключение

Данное клиническое наблюдение аппендажита, на наш взгляд представляет интерес с позиций этиопатогенеза данного осложнения. Удаленная сальниковая подвеска хотя имела большие размеры, но не была достаточно мобильной и интраоперационно не было выявлено признаков ее перекрута. Возможно выявленный морфологически острый инфаркт с воспалением, некрозом жировой клетчатки, кровоизлияниями в ткань имеет связь с реологическими нарушениями, в том числе, как последствия перенесенной ковид-инфекции.

Список литературы/References

1. Эфендиев Ш.М., Волков О.В., Курбанов М.А. Заболевания жировых подвесок ободочной кишки. *Хирургия* 2003; 10: 64-66 [Efendiyev SH.M., Volkov O.V., Kurbanov M.A. Diseases of fatty suspensions of the colon. *Khirurgiya* 2003; 10: 64-66 (In Russ.)]
2. Yang L, Jia M, Han P. Primary epiploic appendagitis as an unusual cause of acute abdominal pain in a middle-aged male. A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(33):e16846. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016846>
3. Лобанов Д.С., Дарвин В.В., Ильканич А.Я., Климова Н.В., Девяткина Т.В. К вопросу о ведении пациентов с острой патологией жировых привесков толстой кишки. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2016;(2):24-27. [Lobanov D.S., Darvin V.V., Ilkanich A.Y., Klimova N.V., Devyatkina T.V. Towards patients management with acute distress of colon epiploic appendage. *Vestnik SurGU. Medicina*. 2016; (2): 24-27. (In Russ.)]
4. Хаджибаев Ф.А., Гуломов Ф.К. Перекрут и некроз пряди большого сальника и жировых подвесок толстой кишки. *Вестник Экстренной Медицины* 2017; XI(3); 30-
34. [Khadzhibayev F.A., Gulomov F.K. Torsion and necrosis of the strand of the greater omentum and fatty suspensions of the large intestine. *Vestnik Ekstrennoy Meditsiny* 2017; XI(3); 30-34 (In Russ.)]
5. Баулина Е.А., Николашин В.А., Баулин А.А. Патология жировых подвесок. *Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского*. 2010;5(1):221. [Baulina E.A., Nikolashin V.A., Baulin A.A. Pathology of fatty suspensions. *Al'manakh Instituta khirurgii im. A.V. Vishnevskogo*. 2010; 5(1): 221. (In Russ.)]
6. Nadida D, Amal A, Ines M, Makram M, Amira M, Leila BF, Lotfi H. Acute epiploic appendagitis: Radiologic and clinical features of 12 patients. *Int J Surg Case Rep*. 2016;28:219-222. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2016.09.015>
7. Gougiotis S., Oikonomou C., Veloudis G., Lardou I., Pittaras G., Villias C. The Diagnostic Dilemma of Primary Epiploic Appendagitis and How to Establish a Diagnosis. *Oman Med J*. 2016 May; 31(3): 235-237. <https://doi.org/10.5001/omj.2016.45>
8. Menozzi G, Maccabruni V, Zanichelli M, Massari M. Contrast-enhanced ultrasound appearance of primary epiploic appendagitis. *J Ultrasound*. 2014 Feb 14;17(1):75-6. <https://doi.org/10.1007/s40477-014-0073-x>
9. Баймаков С.Р., Аширметов А.Х., Юнусов С.Ш. Некроз сальникового отростка нисходящей ободочной кишки, симулировавшей острый живот. Abstracts of The IX Annual International Scientific-Practical Conference "Medicine Pressing Questions" 2020; 4; 47-48. [Baimakov S.R., Ashirmetov A.Kh., Yunusov S.Sh. et al. Necrosis of the omental process of the descending colon, simulating an acute abdomen. Abstracts of The IX Annual International Scientific-Practical Conference "Medicine Pressing Questions" 2020; 4; 47-48. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21467/abstracts.97>
10. Кургузов О.П. Клинические маски заворота сальниковых отростков ободочной кишки. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*: М.: Медиа Сфера 2006 ;8; 27-32. [Kurguzov O.P. Clinical masks of volvulus of the omental processes of the colon. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*: 2006 ;8; 27-32. (In Russ.)]
11. Самсонов В.Т., Ермолов А.С., Гуляев А.А., Ярцев П.А., Абдуламитов Х.К., Саттарова З.И., Возможности видеолaparоскопии в диагностике и лечении заболеваний, симулирующих острый аппендицит. *Хирургия, Журнал им. Н.И. Пирогова*, 2017; 6:22-27. [Samsonov V.T., Ermolov A.S., Gulyaev A.A., Yartsev P.A., Abdulamitov Kh.K., Sattarova Z.I., Possibilities of video laparoscopy in the diagnosis and treatment of diseases simulating acute appen-

dicitis. *Khirurgiya, Zhurnal im. N.I. Pirogova*, 2017; 6:22-27. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/hirurgia2017622-27>

12. Тимофеев М. Е., Федоров Е. Д., Кречетова А. П., Шаповальянц С. Г. Особенности диагностики и лечения перекрута жировых структур брюшной полости лапароскопическим доступом. *Эндоскопическая хирургия*. 2014; 20(5): 13-16. [Timofeev M.E., Fedorov E.D., Krechetova A.P., Shapovalyants S.G. Features of diagnosis and treatment of abdominal fatty structures torsion by laparoscopic approach. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2014; 20(5): 13-16. (In Russ.)] <https://www.mediasphera.ru/issues/endoskopicheskaya-khirurgiya/2014/5/091025-72092015053>

13. Theodoros Hadjizacharias, Dionysios Dellaportas, Despoina Myoteri, Constantinos Nastos, Stavros Chaniotis, George Polymeneas, "Epiploic Appendagitis Causing Small Bowel Obstruction: A Pleasant Surprise". *Case Reports in Surgery*, vol. 2020, Article ID 3126495, <https://doi.org/10.1155/2020/3126495>

14. Almuhanha AF, Alghamdi ZM, Alshammari E. Acute epiploic appendagitis: A rare cause of acute abdomen and a diagnostic dilemma. *J Fam Community Med* 2016; 23: 48-50 <https://doi.org/10.4103/2230-8229.172234>

Информация об авторах

Галимов Олег Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г.Уфа, Россия; galimovov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4832-1682>

Ханов Владислав Олегович – д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия; khanovv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1880-0968>

Венедиктов Руслан Олегович – клинический ординатор кафедры хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия, wowbenedict@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8778-9742>

Рудаков Дмитрий Михайлович – врач паталогоанатомического отделения ГБУЗ РБ ГКБ №13, г. Уфа, Россия; Fortus640763@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7829-2918>

Для корреспонденции

Ханов Владислав Олегович – д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г.

Уфа, Россия; khanovv@mail.ru; +7 (917) 755 62 82; <https://orcid.org/0000-0002-1880-0968>

Information about authors

Oleg V. Galimov – Dr. Sci., Professor Bashkir State Medical University; address: 450008, Volga Federal District, Republic of Bashkortostan, Ufa, st. Lenin, 3; galimovov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4832-1682>

Vladislav O. Khanov – Dr. Sci., Professor, Bashkir State Medical University; address: 450008, Volga Federal District, Republic of Bashkortostan, Ufa, st. Lenin, 3; khanovv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1880-0968>

Ruslan O. Venediktov – Bashkir State Medical University; address: 450008, Volga Federal District, Republic of Bashkortostan, Ufa, st. Lenin, 3; wowbenedict@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8778-9742>

Dmitriy M. Rudakov – State Budgetary Institution of Health Care of the Republic of Bashkortostan City Clinical Hospital №13 address: 450112, Volga Federal District, Republic of Bashkortostan, Ufa, Nezhinskaya st., 28; Fortus640763@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7829-2918>

For correspondence

Vladislav O. Khanov – Dr. Sci., Professor, Bashkir State Medical University; address: 450008, Volga Federal District, Republic of Bashkortostan, Ufa, st. Lenin, 3; khanovv@mail.ru; +7 (347) 2721160; <https://orcid.org/0000-0002-1880-0968>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

<https://doi.org/10.38181/2223-2427-2021-4-44-52>

УДК: 616.147.17-007.64

© Гарманова Т.Н., Маркарьян Д.Р., Казаченко Е.А., Лукьянов А.М., Агапов М.А., 2021

ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МИКРОНИЗИРОВАННОЙ ФРАКЦИИ ФЛАВОНОИДОВ (МФФ) В СОСТАВЕ СХЕМЫ МУЛЬТИМОДАЛЬНОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ В ХИРУРГИИ АНОРЕКТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ: ПРОТОКОЛ ПРОСПЕКТИВНОГО, РАНДОМИЗИРОВАННОГО, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО, ДВОЙНОГО-СЛЕПОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ГАРМАНОВА Т.Н., МАРКАРЬЯН Д.Р., КАЗАЧЕНКО Е.А., ЛУКЬЯНОВ А.М., АГАПОВ М.А.

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

Реферат:

Цель: оценить эффективность предоперационного применения МФФ на выраженность болевого синдрома в послеоперационном периоде у пациентов после выполнения оперативных вмешательств на аноректальной области.

Материалы и методы: В исследование включаются пациенты с геморроидальной болезнью 2-4 степени, которым планируется хирургическое лечение заболеваний аноректальной области с нарушением целостности слизистой анального канала и/или мышечного каркаса анального канала. Все участники случайным образом делятся на 2 группы: первая получает 1000 мг МФФ (Детралекс®) per os, начиная за 15 дней до операции (по 72 участника в каждой группе); в течение 3 дней после операции по схеме для лечения острого геморроя и далее в течение 45 дней после операции по 1000 мг в сутки, вторая группа – плацебо. Всем пациентам проводится хирургическое вмешательство, метод обезболивания – спинномозговая анестезия. Затем будет оценена первичная конечная точка: частота назначения наркотических обезболивающих и вторичные конечные точки: выраженность послеоперационного болевого синдрома, количество и длительность приема других лекарственных препаратов, частота повторных госпитализаций, качество жизни, время от операции до возвращения к профессиональной деятельности, частота послеоперационных осложнений, уровень С-реактивного белка.

Обсуждение: применение МФФ позволяет добиться уменьшения выраженности клинических проявлений геморроидальной болезни на фоне консервативного лечения. Кроме того, доказана эффективность применения препарата Детралекс® для уменьшения болевого синдрома после проведения оперативного лечения варикозной болезни нижних конечностей. Мы планируем оценить целесообразность применения препаратов группы МФФ в дооперационном периоде у пациентов при проведении хирургического лечения заболеваний аноректальной области с целью уменьшения болевого синдрома и снижения риска послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: микронизированные фракции флавоноидов (МФФ), Детралекс®, аноректальная хирургия, геморроидэктомия, операции на аноректальной области, диосмин, венотоники.

PREOPERATIVE USE OF MICRO-FLAVONOID FRACTION (MFF) AS PART OF A MULTIMODAL ANALGESIA IN ANORECTAL SURGERY: PROSPECTIVE, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY PROTOCOL.

GARMANOVA T.N., MARKARYAN D.R., KAZACHENKO E.A., LUKIANOV A.M., AGAPOV M.A.

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

Abstract:

Aim: To assess the efficiency of the micro-flavonoid fraction (MFF) administration prior to anorectal surgery with spinal anesthesia on postoperative pain severity reduction.

Methods: Patients of our clinic who meet the following inclusion criteria are included: they must be diagnosed with surgical treatment of anorectal diseases. All participants are randomly divided into 2 groups: the first one gets a tablet with 1000 mg MFF (Detralex®), the second one gets a tablet containing starch per os 14 days before surgery (72 participants per arm). Then patients of each group will continue MFF administration for 30 days after surgery. Patients of both arms receive spinal anesthesia and undergo surgery. Following the procedure the primary and secondary outcomes are evaluated: frequency of the opioid drugs intake, the severity of the postoperative pain syndrome, duration and frequency of other drugs intake, readmission rate, overall quality of life, time from the procedure to returning to work and the complications rate, C-reactive protein level.

Discussion: the MFF intake allows reducing the severity of the hemorrhoidal disease symptoms during conservative treatment. In addition, the Detralex® efficacy has been proven in postoperative pain reduction for patients diagnosed with varicose veins of the lower extremities. We intend to evaluate the feasibility of the preoperative MFF administration for the postoperative pain reduction and the decrease of the postoperative complications in patients with hemorrhoidal disease.

Keywords: micronized flavonoid fractions (MFF), Detralex®, anorectal surgery, hemorrhoidectomy, diosmin, venotonics, flavonoids.

Введение

Доброкачественные заболевания аноректальной области являются достаточно распространенной проблемой во многих развитых странах [1]. Они не являются жизнеугрожающими и не влияют на продолжительность жизни, поэтому в настоящее время как пациенты, так и врачи крайне заинтересованы в безболезненном и минимально инвазивном лечении этих заболеваний. Тем не менее, части пациентов требуется выполнение хирургического лечения с нарушением целостности слизистой анального канала и/или мышечного каркаса анального канала, например, геморроидэктомии, послеоперационный период которой признан одним из самых болезненных. Это связано не только с выраженной послеоперационной болью, отеком, кровотечением, но и с длительным периодом восстановления и снижением качества жизни на несколько месяцев.

В патогенезе геморроидальной болезни большую роль играют как внешние факторы, такие как образ жизни, состояние здоровья и питание, так и внутренние, такие как наследственные причины и возрастные изменения [2]. При этом в последнее время помимо общеизвестных факторов риска венозной недостаточности стали выделять эндотелиальную дисфункцию и роль воспаления стенки сосудов [2]. Геморроидальные узлы представляют собой фиброваскулярную ткань с элементами гладкомышечных волокон. Сосудистый компонент узлов является артериовенозным шунтом между артериями и венами, кровоснабжающими нижнюю треть прямой кишки и анальный канал. При воздействии этиологических факторов фиброзный и мышечный компоненты растягиваются, кавернозная ткань узлов переполняется кровью [3].

Хроническое течение заболевания приводит к снижению тонуса, дилатации и пролапсу внутреннего геморроидального сплетения [3]. Симптоматически это проявляется в виде отека, увеличения геморроидальных узлов и ощущения инородного тела в области ануса. Патогенез геморроидальной болезни включает в себя дегенерацию соединительной ткани, венозный стаз в геморроидальных сплетениях, миграцию и активацию клеток иммунной системы с последующим выделением воспалительных медиаторов, таких как простагландинов и свободных радикалов, что приводит к асептическому воспалению. Именно воспаление является одной из причин болевого синдрома в послеоперационном периоде. Схожие изменения в анальном канале возникают после хирургического лечения, связанного с травмой слизистой анального канала или же сфинктерного аппарата.

В качестве лекарственных препаратов, воздействующих на патогенетические звенья геморроидальной болезни, применяют очищенные микронизированные флавоноидные фракции (МФФ).

МФФ представляет собой полусинтетический микронизированный препарат семейства бензопиранов, состоящий на 90% из диосмина и 10% из флавоноидов, таких как гесперидин (Арвенум 500[®], Альвенор[®], Ардиум[®], Капивен[®], Дафлон[®] 500 мг, Детралекс[®], Элатек[®], Флеботропин[®], Варитон[®], Венитол[®]). Микронизация – это хорошо зарекомендовавший себя метод, который позволяет повысить всасывание активных соединений из желудочно-кишечного тракта человека и достичь нужного эффекта за более короткий срок [4]. Значительный тонизирующий эффект на стенку вен достигается уже через час после применения 1000 мг препарата Дафлон[®] (действующее вещество – диосмин) и сохраняется от 4 до 24 часов в зависимости от способа введения [4–6].

Эта способность МФФ позволяет снизить гиперпроницаемость капилляров до 83% в экспериментальных условиях. По сравнению с другими флавоноидами МФФ обладает выраженным противовоспалительным действием. При этом подавляется воспалительный процесс за счет снижения синтеза простагландинов (PG)E₂, PGE₂ и тромбоксана из макрофагов. Уровни свободных радикалов, высвобождаемых кислородом, образующихся во время воспалительной реакции, также снижаются. Чрезмерное образование этих провоспалительных медиаторов способствует повреждению коллагена в базальной мембране сосудов и оболочке венул.

МФФ также принимает участие в нормальной работе эндотелия сосудов. Применение Детралекса[®] (действующее вещество – диосмин) за 2 недели до выполнения склеротерапии способствует снижению уровня воспалительных маркеров, таких как СРБ, гистамин, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли альфа, сосудистый эндотелиальный фактор роста в послеоперационном периоде [2, 7]. Также очищенные микронизированные флавоноидные фракции способны снижать маркеры воспаления и при монотерапии хронической венозной недостаточности [8]. Таким образом, применение именно микронизированной фракции флавоноидов позволяет значительно уменьшить отек, снизить частоту и выраженность болевого синдрома у пациентов с геморроем.

В исследованиях фармакодинамического действия диосмина был показан его вентонический и защитный эффект в отношении сосудистой стенки: диосмин способ-

ствует снижению емкости вен и растяжимости сосудистой стенки. Такое действие достигается за счет увеличения длительности действия норэпинефрина на стенку сосудов [4–6]. Благодаря такому эффекту диосмин способствует уменьшению частоты кровотечений в послеоперационном периоде и оказывает благоприятное влияние на другие симптомы. Кроме того, МФФ увеличивает лимфатический дренаж и защищает микроциркуляторное русло от медиаторов воспаления, что также приводит к уменьшению отека и боли.

Препарат обладает отличным профилем безопасности, что подтверждено как результатами исследований на животных, так и клиническими токсикологическими исследованиями.

Хирургические методы лечения, в частности открытая геморроидэктомия по Миллигану-Моргану как золотой стандарт лечения геморроидальной болезни III–IV степени, имеют достаточно высокую эффективность и низкую частоту рецидивов [9]. При этом практически любое оперативное вмешательство в зоне промежности связано с интенсивной послеоперационной болью, которая значительно снижает качество жизни в послеоперационном периоде и общую удовлетворенность пациентов лечением, увеличивает время пребывания в стационаре и потребление опиоидных анальгетиков [10, 11]. Еще одним серьезным послеоперационным осложнением является кровотечение, которое встречается примерно в 10% случаев [12]. В исследовании Но и др. описывается достоверное снижение частоты кровотечений после геморроидэктомии при применении МФФ [13].

Мы предположили на основании данных о механизме действия МФФ и клинической эффективности в отношении уменьшения послеоперационных осложнений у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей, что достаточно длительное до- (14 дней) и послеоперационное назначение данного препарата целесообразно при оперативном лечении заболеваний аноректальной области с целью уменьшения послеоперационного болевого синдрома и частоты послеоперационных осложнений. Данное исследование было создано для того, чтобы оценить, эффективно ли периоперационное назначение МФФ в отношении снижения послеоперационного болевого синдрома и частоты осложнений у пациентов после операций на аноректальной области.

Цель

Оценить эффективность периоперационного применения флавоноидов (Детралекс®, 1000мг), применяемого перорально за 15 дней до и в течение 45 дней после хирур-

гического вмешательства на аноректальной области, в отношении снижения послеоперационного болевого синдрома, а также уменьшения частоты послеоперационных осложнений.

Методы

Дизайн исследования.

Это проспективное, рандомизированное, двойное слепое, многоцентровое исследование с 2 параллельными группами с соотношением распределения 1:1. Исследование проводится в хирургическом отделении университетской клиники МГУ им. М. В. Ломоносова. На данный момент оно находится на стадии набора пациентов. Всего планируется включение в исследование 144 пациента всех полов в возрасте от 18 до 75 лет.

Критерии включения:

- Наличие заболеваний анального канала, которые требуют хирургического лечения с нарушением целостности слизистой анального канала и/или мышечного каркаса анального канала
- Наличие показаний к плановому оперативному лечению
- Соответствующее планируемое вмешательство с нарушением целостности слизистой анального канала и/или мышечного каркаса анального канала с использованием моно-или биполярной коагуляции.

Критерии исключения пациентов

- Наличие следующих заболеваний: парапроктит, воспалительные заболевания кишечника, диабет и другие метаболические или эндокринные расстройства, алкоголизм, употребление наркотиков, нарушения свертывания крови, предшествующие заболевания на аноректальной области.

• Пациенты, имеющие противопоказания или техническую невозможность выполнения субарахноидальной анестезии.

- Пациенты, отказавшиеся от участия.

- Беременные женщины.

Письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании будет получено у всех пациентов до начала рандомизации.

Пациенты экспериментальной группы будут получать за 15 дней до операции 1000мг Детралекс® 1 раз в день, начиная с 1 суток после операции по 3000 мг в течение 4 дней, затем – 2000 мг в течение последующих 3 дней, затем по 1000 мг в течение 38 дней, а контрольной группы – таблетку, содержащую крахмал. В каждую группу будет включено по 72 участника.

2.5. Главные конечные точки

Главной конечной точкой является частота назначения

опиоидных анальгетиков для недопущения повышения болевого синдрома выше 5 баллов по ВАШ. В исследовании также оценивались следующие вторичные конечные точки: (1) выраженность болевого синдрома в покое и при дефекации, (2) частота приема других лекарственных препаратов в течение первой недели после операции, (3) частота повторных госпитализаций и (4) качество жизни на 7-й и 30-й дни, (5) время от операции до возвращения на работу и (6) частота осложнений (кровотечения, задержка мочи, инфекционные осложнения) в раннем послеоперационном периоде (в течение 30 дней после процедуры) и (7) уровень СРБ на 2 день после операции. Общее качество жизни будет оцениваться с помощью краткой формы опросника пациента 36 (SF-36). Оценка уровня боли будет проводиться по визуально-аналоговой шкале (от 0 до 10 баллов, где 10 – максимальный балл). Исследователь, фиксирующий уровень боли, не принимает участие в форми-

ровании рандомизационной таблицы и не информирован о том, к какой группе относится пациент.

Все пациенты будут записаны на прием в клинику через 7 и 30 дней после операции для сбора послеоперационных данных и проведения пальцевого ректального исследования. Если пациент не может прийти на прием, исследователь может связаться с ним всеми доступными средствами (телефон или электронная почта), чтобы уточнить все необходимые данные для исследования. Если исследователю не удастся связаться с пациентом, то пациент считается потерянным для последующего наблюдения.

2.6. Хронология исследования

Хронологический план набора участников, хирургических вмешательств и оценки полученных результатов см. в Таблице.

2.7. Размер выборки

Таблица 1.

Хронологический план набора участников, хирургических вмешательств и оценки полученных результатов

Table 1.

Chronological table of participants' recruitment, surgical interventions and results evaluation

Время Действие	Набор участников	Рандомизация	Хирургическое вмешательство	Контроль (1)*	Контроль (2)**	Контроль (3)***
Критерии включения	●					
Информированное согласие	●					
Физикальный осмотр	●					
Демографические данные	●					
Распределение участников		●				
Прием лекарственного средства			●	●	●	●
Хирургическое вмешательство			●			
Оценка первичных конечных точек				●	●	
Оценка вторичных конечных точек				●	●	●

*Контроль (1) – первый день после вмешательства

**Контроль (2) – первая неделя после вмешательства

***Контроль (3) – через 30 дней после вмешательства

* Control (1) – the first day after the intervention

** Control (2) – the first week after the intervention

*** Control (3) – 30 days after the intervention

Учитывая то, что это исследование по доказательству более высокой эффективности, размер выборки был рассчитан с использованием одностороннего теста Блэквелдера. По имеющимся данным, частота приема опиоидов после геморроидэктомии колеблется от 20 до 30% [14]. Ожидаемая частота приема опиоидов после геморроидэктомии при предоперационной анальгезии составляет не более 10%. Цель данного исследования – продемонстрировать то, что потребление опиоидов у пациентов с предоперационной анальгезией ниже, чем без нее. Учитывая, что $\alpha = 0,05$; статистическая мощность исследования составляет 80%; пациенты рандомизированы на 2 группы с соотношением распределения 1:1; предел неполноценности $D = 5\%$, необходимый объем выборки – 144 пациента (по 72 пациента в каждой из 2-х групп).

2.8. Набор участников

В данном исследовании будут рассмотрены все пациенты, которым планируется хирургическое лечение заболеваний аноректальной области с нарушением целостности слизистой анального канала и/или мышечного каркаса анального канала.

2.9. Рандомизация участников

Участники случайным образом будут распределены в контрольную или экспериментальную группу с соотношением распределения 1:1 с использованием кластерной рандомизации с компьютеризированным генератором случайных чисел. Врач, не принимающий участие в других этапах исследования, генерирует последовательность распределения, регистрирует участников и получает информированное согласие. Хирург и команда анестезиологов не знают о данной последовательности распределения.

Все соответствующие данные из карты пациента, за исключением имен, будут перенесены в электронную форму отчета о пациенте, которая должна содержать результаты всех обследований и анализов, включая анамнез и демографические данные пациента, заполненные анкеты, описание хода операции и послеоперационные обходы во время пребывания пациента в хирургическом отделении.

2.10. Сбор, обработка и анализ данных

Все данные будут собираться перспективно с использованием электронных форм отчета о пациенте, разработанных для этого исследования. Причины отказа от участия будут задокументированы. В ходе послеоперационного мониторинга врач-исследователь попытается связаться с каждым пациентом не менее

3 раз, прежде чем признать их потерянными для наблюдения. Форма для выхода из исследования будет записана в электронной форме отчета о пациенте.

Все пациенты смогут получить необходимые разъяснения по всем этапам исследования и обсудить их с руководителем исследования. Все данные о пациентах будут обрабатываться в соответствии с принципами конфиденциальности врач–пациент, субъекты будут анонимизированы и проанализированы с помощью индивидуальных идентификационных номеров.

2.11. Статистические данные

Количественные переменные описываются как средние значения со стандартными отклонениями, медианы, диапазон или межквартильный диапазон в зависимости от обстоятельств. Категориальные переменные описываются в абсолютных числах и процентах. Статистический анализ количественных переменных с независимыми группами проводится с помощью параметрического t-критерия Стьюдента, обеспечивающего выполнение условий его применения. В противном случае используется непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Статистический анализ для категориальных переменных проводится с использованием критерия Пирсона χ^2 или точного критерия Фишера. Множественные сравнения будут проводиться с учетом поправки Бонферони. В частности, вышеприведенные методы используются для сравнения двух групп с точки зрения исходных характеристик, чтобы оценить, была ли рандомизация эффективной.

2.12. Мониторинг данных

Это исследование не имеет комитета по мониторингу данных. Любые нежелательные реакции и серьезные негативные события будут немедленно сообщаться руководителю исследования и основному спонсору.

2.13. Одобрение комитета по этике

Данное исследование проводится в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования утверждается локальным комитетом по этике МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова.

2.14. Изменения протокола

Любые изменения протокола, которые могут повлиять на проведение исследования, будут сообщаться локальному комитету по этике и руководителю исследования.

2.15. Согласие и одобрение

Для данного исследования будет создан определенный шаблон информированного согласия. Все участ-

ники смогут задать свои вопросы об исследовании одному из членов исследовательской группы.

2.16. Конфиденциальность

Все данные пациента будут защищены. Никто, кроме членов исследовательской группы, не будет иметь доступа к каким-либо данным о пациентах, включая анонимизированные электронные формы отчета о пациенте с кодированным идентификатором, а также заполненные анкеты.

2.17. Декларация конкурирующих интересов

Авторы заявляют об отсутствии конкурирующих интересов.

2.18. Доступ к данным

Никто, кроме членов исследовательской группы, не будет иметь доступа к базе данных до окончания исследования.

2.19. Политика распространения информации.

Результаты исследования будут отправлены по электронной почте всем участникам. Результаты также будут распространяться среди медицинских работников путем публикации в рецензируемом научном журнале и средствах массовой информации, а также в материалах конференций для информирования общественности и заинтересованных сторон и будут загружены в первичный реестр. Мы не намерены предоставлять общественности доступ к полному протоколу, набору данных на уровне участников и статистическому коду.

Обсуждение

Основная сложность в послеоперационном периоде у пациентов после операций на анальном канале – это болевой синдром. Существует предположение, что основной причиной боли после вмешательства на аноректальной области является очень чувствительная слизистая оболочка заднего прохода, которая сильно травмируется во время оперативного вмешательства. Воспалительная реакция слизистой оболочки заднего прохода может дополнительно усиливать боль после операции. Таким образом, методы лечения, направленные на уменьшение воспалительной реакции или травмы, демонстрируют удовлетворительные результаты в отношении послеоперационной боли.

Во многих клинических исследованиях изучалась эффективность применения местных анестетиков в перианальной области в дополнение к общей или спинномозговой анестезии, в отношении выраженности послеоперационной боли. Эти исследования показывают, что местные анестетики действуют в основном

как блокада периферических нервов, но они также могут обладать и противовоспалительным действием. Инфильтрация раны местным анестетиком не только способствовала уменьшению послеоперационной боли, но и снижала потребность в дополнительном обезболивании после геморроидэктомии. Аналогичный положительный эффект был продемонстрирован при инфильтрации нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в область операции. Этот эффект был объяснен ингибированием фермента циклооксигеназы, который подавляет воспалительные реакции путем модификации каскада простагландинов в операционной ране.

Флавоноиды снижают активность ключевых воспалительных ферментов, в том числе фосфолипазы A2, которая высвобождает арахидоновую кислоту из фосфолипидов мембран, циклооксигеназы, которая отвечает за выработку простагландинов и является мишенью НПВП, и липоксигеназы, которая катализирует образование лейкотриенов. Сообщалось также, что Дафлон (препарат МФФ) способен также ингибировать свободные радикалы, которые могут вызывать повреждение тканей, снижает проницаемость микрососудов и улучшает кровообращение. Эти эффекты играют важную роль в защите тканей.

В большинстве опубликованных исследований, посвященных изучению влияния диосмина, оценивалась его роль в лечении заболевания вен нижних конечностей [5, 6, 15–19]. Препараты диосмина (Детралекс®, в частности) позволяют уменьшить выраженность симптомов хронической венозной недостаточности таких как отек, тяжесть, боли в нижних конечностях, и рекомендуются иногда даже в качестве альтернативы хирургическому лечению [17, 19].

В исследовании Veverková et al. предоперационное применение препарата диосмина (Детралекс®) у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей за 2 недели до хирургического вмешательства способствовало уменьшению послеоперационной боли и снижению потребления анальгетиков, уменьшению размера гематомы в области послеоперационной раны, а также повышению качества жизни пациентов. [16] Аналогичные результаты были получены и в мультицентровом исследовании предоперационного применения Детралекс® при флебэктомиях коллективом авторов под руководством Pokrovsky et al [18].

В доступной литературе представлено несколько работ, в которых изучалась эффективность послеопера-

ционного назначения МФФ. В первом исследовании, посвященном этому вопросу, в 1995 году Y.-H. Ho et al. в основном обращали внимание на влияние Дафлона® (500 мг) на частоту послеоперационного кровотечения, которая снизилась с 6.1 to 0.9 баллов. По результатам других исследований только на 7-8 день после геморроидэктомии отмечались различия в выраженности болевого синдрома и частоты кровотечений у пациентов, которым назначали и не назначали МФФ [20, 21]. Назначение диосмина непосредственно после геморроидэктомии позволило уменьшить болевой синдром, длительность послеоперационного кровотечения, выраженность анального зуда и продолжительность госпитализации [13, 22–25]. Помимо этого был продемонстрирован результат эффективности применения диосмина у пациентов с острым тромбозом геморроидальных узлов. Различия выраженности и длительность симптомов (ощущение дискомфорта, кровотечения, наличие выделений) по сравнению с группой плацебо оказались статистически значимыми [26–29].

При консервативном лечении геморроидальной болезни с помощью препаратов диосмина удается достичь значимого снижения выраженности клинических проявлений геморроидальной болезни только через 2-4 недели ежедневного применения [30, 31]. Учитывая этот факт, мы предположили, что для получения оптимального эффекта применения МФФ в послеоперационном периоде рационально начать его применение за 1-2 недели до проведения оперативного лечения, что и было реализовано в нашем протоколе.

Мы считаем, что благодаря флеботропной активности, ангиопротективному эффекту и противовоспалительному действию МФФ удастся достичь значимого снижения выраженности симптомов геморроя и острого тромбоза геморроидальных узлов, а также предотвратить повторные случаи тромбоза.

Многочисленные эффекты МФФ позволяют в целом достичь противоотечного эффекта в зоне воспаления при остром геморроидальном тромбозе. Была выдвинута гипотеза, что положительное влияние МФФ на слизистую оболочку анального отверстия заключается как раз в уменьшении отека. Противовоспалительное действие МФФ защищает послеоперационную рану вплоть до полного ее заживления.

Однако для реализации этих эффектов требуется применение препарата в течение как минимум 7-10 дней. Таким образом, в данном исследовании мы планируем оценить эффективность периоперационного назначе-

ния МФФ, а в случае доказанности этой гипотезы – предложить модифицированную схему периоперационного ведения пациентов, которым проводится оперативное лечение заболеваний аноректальной области.

Список литературы/References

1. Riss S, Weiser FA, Schwameis K, Riss T, Mittlböck M, Steiner G, Stift A. The prevalence of hemorrhoids in adults. *Int J Colorectal Dis* 2012 Feb;27(2):215-20. <https://doi.org/10.1007/s00384-011-1316-3>
2. A. Mansilha and J. Sousa, Pathophysiological mechanisms of chronic venous disease and implications for venoactive drug therapy, *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, no. 6. 2018, <https://doi.org/10.3390/ijms19061669>
3. R. A. Ganz, The evaluation and treatment of hemorrhoids: A guide for the gastroenterologist, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 11, no. 6, 2013, <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.12.020>
4. M. Amiel and R. Barbe, Study of the pharmacodynamic activity of daflon 500 mg, *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)*, vol. 47, no. 3, 1998.
5. Y. Tsouderos, Venous tone: Are the phlebotonic properties predictive of a therapeutic benefit? A comprehensive view of our experience with Daflon 500 mg, in *Zeitschrift fur Kardiologie*, 1991, vol. 80, no. SUPPL. 7.
6. P. Duchene Marullaz, M. Amiel, and R. Barbe, Evaluation of the clinical pharmacological activity of a phlebotonic agent. Application to the study of Daflon 500 mg, *Int. Angiol.*, vol. 7, no. 2 SUPPL., 1988.
7. V. Y. Bogachev, B. V. Boldin, and V. N. Lobanov, Benefits of micronized purified flavonoid fraction as adjuvant therapy on inflammatory response after sclerotherapy, *Int. Angiol.*, vol. 37, no. 1, 2018, <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.17.03868-8>
8. A. Pietrzycka, M. Kózka, T. Urbanek, M. St.pniewski, and M. Kucharzewski, Effect of Micronized Purified Flavonoid Fraction Therapy on Endothelin-1 and TNF-α Levels in Relation to Antioxidant Enzyme Balance in the Peripheral Blood of Women with Varicose Veins, *Curr. Vasc. Pharmacol.*, vol. 13, no. 6, 2015, <https://doi.org/10.2174/1570161113666150827124714>
9. D. F. Altomare and S. Giuratrabocchetta, Conservative and surgical treatment of haemorrhoids, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, vol. 10, no. 9. 2013, <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.91>
10. Van Backer JT, Jordan MR, Leahy DT, Moore JS, Callas P, Dominick T, Cataldo PA., Preemptive analgesia decreases pain following anorectal surgery: A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial, *Dis. Colon Rectum*, vol. 61, no. 7, pp. 824–829, 2018, doi:10.1097/DCR.0000000000001069
11. B. Penprase, E. Brunetto, E. Dahmani, J. J. Forthoffer, and S. Kapoor, The efficacy of preemptive analgesia for postoperative pain

control: A systematic review of the literature, *AORN J.*, vol. 101, no. 1, pp. 94-105.e8, 2015, <https://doi.org/10.1016/j.aorn.2014.01.030>

12. M. Pescatori and G. Arbmán, Closed vs. open hemorrhoidectomy: Associated sphincterotomy and postoperative bleeding [1] (multiple letters), *Diseases of the Colon and Rectum*, vol. 43, no. 8, 2000, <https://doi.org/10.1007/BF02236571>

13. Y. -H Ho, C. L. Foo, F. Seow-Choen, and H. S. Goh, Prospective randomized controlled trial of a micronized flavonoid fraction to reduce bleeding after haemorrhoidectomy, *Br. J. Surg.*, vol. 82, no. 8, 1995, doi:10.1002/bjs.1800820809

14. P. E. Frasco, J. Sprung, and T. L. Trentman, The impact of the joint commission for accreditation of healthcare organizations pain initiative on perioperative opiate consumption and recovery room length of stay, *Anesth. Analg.*, vol. 100, no. 1, pp. 162-168, 2005, doi:10.1213/01.ANE.0000139354.26208.1C

15. E. Rabe, G. B. Agus, and K. Roztocil, Analysis of the effects of micronized purified flavonoid fraction versus placebo on symptoms and quality of life in patients suffering from chronic venous disease: From a prospective randomized trial, *Int. Angiol.*, vol. 34, no. 5, 2015.

16. L. Veverková, J. Kalac, V. Jedlicka, and J. Wechsler, "[Analysis of surgical procedures on the vena saphena magna in the Czech Republic and an effect of Detralex during its stripping].", *Rozhl. Chir.*, vol. 84, no. 8, 2005.

17. V. I. Bogachev, B. V. Boldin, P. I. Turkin, and A. I. Samenkov, Efficacy of micronized purified flavonoid fraction in treatment of chronic venous oedema, *Angiol. Vasc. Surg.*, vol. 26, no. 2, 2020, <https://doi.org/10.33529/angi02020211>

18. Pokrovsky AV, Saveljev VS, Kirienko AI, Bogachev VY, Zolotukhin IA, Sapelkin SV, Shvalb PG, Zhukov BN, Vozlublenny SI, Sabelnikov VV, Voskanian YE, Katelnitsky II, Burleva EP, Tolstikhin VY., Surgical correction of varicose vein disease under micronized diosmin protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANS)., *Angiol. Vasc. Surg.*, vol. 13, no. 2, 2007.

19. S. K. Kakkos and A. N. Nicolaides, Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon®) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: A systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials, *International Angiology*, vol. 37, no. 2, 2018, <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.03975-5>

20. G. Diana, M. Catanzaro, A. Ferrara, and P. Ferrari, Activity of purified diosmin in the treatment of hemorrhoidal disease, *Clin. Ter.*, vol. 151, no. 5, 2000.

21. Ba-bai-ke-re MM, Huang HG, Re WN, Fan K, Chu H, Ai EH, Li-Mu MM, Wang YR, Wen H., How we can improve patients' comfort after Milligan-Morgan open haemorrhoidectomy, *World J. Gastroenterol.*, vol. 17, no. 11, 2011, <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i11.1448>

22. M. Chiaretti, D. A. Fegatelli, G. Pappalardo, M. D. S. Venti, and A. I. Chiaretti, Comparison of Centella with Flavonoids for Treat-

ment of Symptoms in Hemorrhoidal Disease and After Surgical Intervention: A Randomized Clinical Trial, *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, 2020, <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64772-0>

23. F. La Torre and A. P. Nicolai, Clinical Use of Micronized Purified Flavonoid Fraction for Treatment of Symptoms after Hemorrhoidectomy: Results of a Randomized, Controlled, Clinical Trial, *Dis. Colon Rectum*, vol. 47, no. 5, 2004, <https://doi.org/10.1007/s10350-003-0119-1>

24. T. Colak, T. Akca, M. Dirlik, A. Kanik, A. Dag, and S. Aydin, Micronized Flavonoids in Pain Control after Hemorrhoidectomy: A Prospective Randomized Controlled Study, *Surg. Today*, vol. 33, no. 11, 2003, <https://doi.org/10.1007/s00595-003-2604-5>

25. P. Sheikh, V. Lohsiriwat, and Y. Shelygin, Micronized Purified Flavonoid Fraction in Hemorrhoid Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Adv. Ther.*, vol. 37, no. 6, 2020, <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01353-7>

26. M. Cospite, Double-blind, placebo-controlled evaluation of clinical activity and safety of Daflon 500 mg in the treatment of acute hemorrhoids, in *Angiology*, 1994, vol. 45, no. 6 SUPPL., <https://doi.org/10.1177/000331979404500612>

27. Z. M. Jiang and J. D. Cao, The impact of micronized purified flavonoid fraction on the treatment of acute haemorrhoidal episodes, *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 22, no. 6, 2006, <https://doi.org/10.1185/030079906X104803>

28. Giannini I, Amato A, Basso L, Tricomi N, Marranci M, Pecorella G, Tafuri S, Pennisi D, Altomare DF, Flavonoids mixture (diosmin, troxerutin, hesperidin) in the treatment of acute hemorrhoidal disease: a prospective, randomized, triple-blind, controlled trial, *Tech. Coloproctol.*, vol. 19, no. 6, 2015, <https://doi.org/10.1007/s10151-015-1302-9>

29. A. W. N. Meshikhes, Efficacy of Daflon in the treatment of hemorrhoids, *Saudi Med. J.*, vol. 23, no. 12, 2002.

30. A. W. N. Meshikhes, Daflon for haemorrhoids: A prospective, multi-centre observational study, *Surgeon*, vol. 2, no. 6, 2004, [https://doi.org/10.1016/S1479-666X\(04\)80032-5](https://doi.org/10.1016/S1479-666X(04)80032-5)

31. E. A. Zagriadskii, A. M. Bogomazov, and E. B. Golovko, Conservative Treatment of Hemorrhoids: Results of an Observational Multicenter Study, *Adv. Ther.*, vol. 35, no. 11, 2018, <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0794-x>

Информация об авторах

Гарманова Татьяна Николаевна – к.м.н., доцент кафедры хирургии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; tatianagarmanova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Маркарян Даниил Рафаэлевич – к.м.н., доцент кафедры хирургии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; dmarkaryan@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2711-2400>

Казаченко Екатерина Александровна – клинический ординатор отделения хирургии №1 медицинского научно-образовательного центра МГУ; ekaterina.k.97@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6322-7016>

Лукьянов Александр Максимович – клинический ординатор отделения хирургии №1 медицинского научно-образовательного центра МГУ; alexmaxl@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2768-4305>

Агапов Михаил Андреевич – доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры хирургии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова. <http://orcid.org/0000-0002-6569-7078>; getinfo911@mail.ru

Для корреспонденции

Гарманова Татьяна Николаевна – к.м.н., доцент кафедры хирургии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; tatianagarmanova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Information about authors

Tatiana N. Garmanova – PhD, docent of the Department of Surgery of Lomonosov Moscow State University; tatianagarmanova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Daniil R. Markaryan – PhD, docent of the Department of Surgery of Lomonosov Moscow State University; dmarkaryan@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2711-2400>

Ekaterina A. Kazachenko – Resident of the Department of Surgery №1 of the Medical Research Educational Center, Lomonosov Moscow State University; ekaterina.k.97@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6322-7016>

Alexandr M. Lukianov – Resident of the Department of Surgery №1 of the Medical Research Educational Center, Lomonosov Moscow State University; <https://orcid.org/0000-0002-2768-4305>; alexmaxl@mail.ru

Mikhail A. Agapov – PhD, Professor of the Department of Surgery, Lomonosov Moscow State University. <http://orcid.org/0000-0002-6569-7078>; getinfo911@mail.ru

For correspondence

Tatiana N. Garmanova – PhD, docent of the Department of Surgery of Lomonosov Moscow State University; tatianagarmanova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

<https://doi.org/10.38181/2223-2427-2021-4-53-60>

УДК:616.33-006.6

© Анищенко В.В., Архипова А.А., Титов С.Е., Полоз Т.Л., Бубнов И.В., 2021

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ МИРНК И МРНК В КЛЕТОЧНОМ МАТЕРИАЛЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА, ПОЛУЧЕННОГО ПРИ ЭЗОФАГОГАСТРОДУОДЕНОСКОПИИ, ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ДИСПЛАЗИИ И РАКА ЖЕЛУДКА

АНИЩЕНКО В.В.^{1,2}, АРХИПОВА А.А.³, ТИТОВ С.Е.^{4,5}, ПОЛОЗ Т.Л.⁶, БУБНОВ И.В.¹

¹ АО медицинский центр Авиценна группы компаний «Мать и Дитя», Россия, 630007, г. Новосибирск, ул. Коммунистическая, 17

² Новосибирский государственный медицинский университет (ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России), Россия, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52

³ ГАУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника № 1», Россия, 630005, г. Новосибирск, ул. Лермонтова, 40

⁴ ГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии» Сибирского отделения РАН, Россия, 630090, г. Новосибирск, просп. акад. Лаврентьева, 8/2

⁵ АО «Вектор-Бест», Россия, 630559, Новосибирская область, р.п. Кольцово, р.п. Кольцово, Научно-производственная зона, 36

⁶ ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», Россия, 630003 г. Новосибирск, ул.Владимировский спуск, 2а

Реферат:

миРНК и мРНК являются высокоспецифичными молекулярными маркерами, со своим уникальным профилем экспрессии для каждого вида ткани, в клинической практике они способны стать ценным инструментом в дополнение к рутинной эзофагогастродуоденоскопии.

Цель. Изучить перспективность применения классификатора, основанного на профилировании миРНК и мРНК в цитологических образцах для выявления дисплазии и рака желудка, а также сравнить полученные данные с результатами профилирования по 7 миРНК использованных для анализа как гистологического, так и цитологического материала.

Материалы и методы. В исследование был включен 221 цитологический препарат: 108 образцов аденокарциномы, 27 образцов дисплазии, 86 образцов нормальной слизистой оболочки. Уровень экспрессии миРНК-145-5р, -150-5р, -21,-20а, -31-5р, -34а-5р, -375, -125b, -196b, -106b и мРНК следующих генов: TERT, CDKN2A, CKS2, FN1 определяли с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени. Сравнение двух независимых выборок по количественному признаку проводили при помощи критерия Манна-Уитни. Стратификацию образцов на разные группы проводили с помощью алгоритма C5.0

Результаты: при исследовании цитологических образцов в случаях миРНК-125b, 145, -196b, -21, -375 и мРНК TERT, CKS2, FN1 достигнут высокий уровень значимости различий в группе рак/норма; миРНК-375 и мРНК FN1 в группе рак/дисплазия и миРНК-145, -196b, -20а, мРНК CKS2, TERT в группах норма/дисплазия. При сравнении результатов по 7 миРНК, которые были использованы для анализа как гистологического, так и цитологического материала отмечается ряд различий.

Заключение. Практическое использование технологии интеллектуального анализа данных экспрессии миРНК и мРНК в цитологическом материале, не позволяет дифференцировать дисплазию и рак, но может помочь в выявлении «пациентов с высоким риском», которым следует повторить эзофагогастродуоденоскопию с мультифокальной щипцовой биопсией, с обязательным проведением молекулярно-генетического исследования.

Ключевые слова: дисплазия, рак, миРНК, мРНК, диагностика.

ANALYSIS OF EXPRESSION OF MIRNA AND MRNA IN THE CELLULAR MATERIAL OF THE STOMACH LINING OBTAINED BY ESOPHAGOGASTRODUODENOSCOPY IN ORDER TO DETECT DYSPLASIA AND STOMACH CANCER

ANISCHENKO V.V.^{1,2}, ARKHIPOVA A.A.³, TITOV S.E.^{4,5}, POLOZ T.L.⁶, BUBNOV I.V.¹

¹ JSC Avicenna medical centre of the group of companies "Mother and Child", Russia, 630007, Novosibirsk, Kommunisticheskaya Str., 17

² State Budgetary Educational Institute of Higher Professional Education «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health» of Russia), Russia, 630091, Novosibirsk, Krasniy Prospekt, 52

³ Autonomous Public Health Care Institution of the Novosibirsk Region "City clinical polyclinic No. 1», Russia, 630005, Novosibirsk, Lermontova Str., 40

⁴ Institute of Molecular and Cellular Biology of the Siberian Branch of the RAS, Russia, 630090, Novosibirsk, Ac. Lavrentieva ave., 8/2

⁵ JSC "Vector-Best", Russia, 630559, Novosibirsk region, Koltsovo, Research and Production Zone, 36

⁶ Private medical institution "Russian Railways-Medicine" Clinical hospital" Russia, 630003 Novosibirsk, 630003, Vladimirovskiy spusk, 2a

Abstract:

miRNA and mRNA are highly specific molecular markers, with their own unique expression profile for each type of tissue. They can become a valuable tool in clinical practice in addition to routine esophagogastroduodenoscopy.

Purpose. To study the prospects of using a classifier based on miRNA and mRNA profiling in cytological samples for detecting dysplasia and stomach cancer, as well as to compare the obtained data with the results of profiling of 7 miRNAs used for the analysis of both histological and cytological material.

Materials and methods. The study included 221 cytological preparations: 108 samples of adenocarcinoma, 27 samples of dysplasia, 86 samples of normal mucosa. The expression level of miRNA-145-5p, -150-5p, -21, -20a, -31-5p, -34a-5p, -375, -125b, -196b, -106b and mRNA of the following genes: TERT, CDKN2A, CKS2, FN1, was determined using real-time reverse transcription polymerase chain reaction. Quantitative comparison of two independent samples for was performed using the Mann-Whitney test. The samples were stratified into different groups using the C5.0 algorithm.

Results: when examining cytological samples in cases of miRNA-125b, 145, -196b, -21, -375 and TERT, CKS2, FN1 mRNA, there was achieved a high level of significance of differences in the cancer/norm group; miRNA-375 and FN1 mRNA in the cancer/dysplasia group and miRNA-145, -196b, -20a, and CKS2, TERT mRNA in the norm/dysplasia groups. When comparing the results for the 7 miRNAs that were used to analyze both histological and cytological material, several differences was noted.

Conclusion. The practical use of miRNA and mRNA expression (in cytological material data mining technology does not allow differentiating dysplasia and cancer but can help in identifying "high-risk patients" who should repeat esophagogastroduodenoscopy with multifocal forceps biopsy, with mandatory molecular genetic research.

Keywords: dysplasia, cancer, miRNA, mRNA, diagnostics.

Введение

Морфологическое исследование биоптатов полученных при эндоскопическом исследовании желудка считается методом выбора для диагностики предраковых изменений слизистой оболочки и рака желудка [1]. Однако большая часть очагов дисплазии и ранний рак являются плоскими поражениями [2], при массовой эндоскопической диагностике такие поражения часто остаются не замеченными [3], а проведение множественной щипцовой биопсии для каждого человека не реально, так как Российская Федерация большое по площади государство, доступность эндоскопических технологий и возможности врачей в регионах ограничены, кроме того, отсутствуют критерии формирования групп риска в связи с чем рак желудка на ранней стадии чаще всего выявляется случайно [4]. К тому же многие пациенты принимают антикоагулянтные препараты, это может стать причиной кровотечения при заборе большого количества фрагментов [5].

В качестве одного из способов получения материала при эзофагогастродуоденоскопии может быть использована браш-биопсия. Соскоб нейлоновой щеткой позволяет получить материал с большой площади собственной пластинки слизистой оболочки и не приводит к фиброзу, а само цитологическое исследование может быть альтернативой гистологическому. При одновременном применении цитологического исследования и дополнительных методик (иммуноцитохимия, селективные окраски, молекулярные исследования) эффективность диагностики, согласно данным литературы, приближается к 100% [6]. Немаловажно и то, что

цитологическое заключение может быть получено значительно раньше, чем морфологическое [6,7]. Однако у цитологического исследования есть свои «пределы возможности», прежде всего, это невозможность увидеть инвазию при подозрении на злокачественный характер, к тому же стекла-мазки не всегда обеспечивают репрезентативность разных участков гетерогенной опухоли, а сам клеточный материал чувствителен к внешним воздействиям. Большинство препаратов утрачивают мелкие структурные детали, если от момента приготовления препарата до его окрашивания прошло более 6 часов. [6]. Для повышения точности и надежности диагностики, в дополнение к цитологическому анализу, было бы желательно анализировать образцы на другие типы маркеров. В их качестве могут выступать как матричные РНК (мРНК) белок-кодирующих генов, так и микроРНК (миРНК).

МиРНК относятся к классу малых (около 22 нуклеотидов) некодирующих РНК, которые принимают участие в регулировании экспрессии генов, играя важную роль в широком спектре физиологических и патологических процессов [8]. Ранее нами была разработана методика на основе профилирования 7 миРНК (-145, -150, -21, -20a, -34a, -31 и -375), для дифференциальной диагностики дисплазии и рака желудка (РЖ), по сравнению с нормальной слизистой в образцах гистологического материала [9,10]. Для диагностики, основанной на анализе цитологических образцов, мы решили добавить еще три миРНК в работу: миРНК-106b, -125b, -196b [11].

Кроме миРНК в данной работе мы использовали мРНК в качестве маркеров трансформации клеток.

мРНК содержат информацию о последовательности аминокислот в белке и являются посредниками, переносящими информацию из ядра в цитоплазму. На пост-транскрипционном уровне миРНК регулируют экспрессию генов за счет спаривания со специфическими нуклеотидными последовательностями мРНК [11].

В качестве генов-кандидатов, ассоциированных с раком желудка, мы взяли Telomerase Reverse Transcriptase (TERT), Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A (CDKN2A), CDC28 Protein Kinase Regulatory Subunit 2 (CKS2), Fibronectin 1 (FN1). В раковых клетках происходит гиперметилирование CpG-островка промотора гена TERT, это приводит к увеличению его экспрессии, которая влияет на пролиферацию опухолевых клеток [12]. Экспрессия опухолевого супрессора CDKN2A наоборот подавляется гиперметилированием CpG-островка – это является ранним событием гастроканцерогенеза, так как гиперметилирование гена отмечается в участках предраковых изменений (в районах кишечной метаплазии) [11]. CKS2 в клетках злокачественных новообразований активируется, подавляет супрессоры опухолей p53 и p21, что способствует росту раковых клеток [13]. FN1 является членом семейства гликопротеинов, участвует в процессах клеточной адгезии, миграции, подавлении апоптоза, в неопластической ткани отмечается повышение его экспрессии по сравнению с нормально тканью [14].

Цель исследования: Изучение перспективности применения классификатора, основанного на профилировании миРНК и мРНК в цитологических образцах для выявления предраковых состояний (дисплазии) и рака желудка, а также сравнение с результатами профилирования по 7 миРНК, использованных для анализа как гистологического, так и цитологического материала.

Материалы и методы

Клинический материал. В исследование был включен 221 цитологический препарат в виде мазков нормальной и патологически измененной ткани слизистой оболочки желудка на предметном стекле, полученном при браш-биопсии. Материал был представлен: 108 образцами аденокарциномы желудка, 27 образцами дисплазии и 86 образцами нормальной слизистой оболочки. От каждого пациента было получено информированное согласие на использование его биологического материала. Диагнозы, относящиеся к раку желудка и дисплазии были подтверждены гистологически и цитологически. Перед проведением молекулярно-генетического исследования была проведена экспертная оценка цитологических препаратов.

При эзофагогастродуоденоскопии выполняли соскоб нейлоновой щеткой с поверхности всех участков нетипичной структуры эпителия, также соскоб выполнялся в области малой кривизны тела желудка, в антральном отделе и в области угла желудка.

Выделение суммарной РНК. Цитологический препарат переносили со стекла в пробирку и добавляли 600 мкл лизирующего буфера (4 М гуанидин изотиоцианат, 25 mM цитрат натрия, 0,3% саркозил, 3% ДТТ), расфасованного в бескислородной атмосфере (АО “Вектор-Бест”, Россия). Пробирки помещали в термошейкер на 10 мин при 650 С. Раствор центрифугировали 2 мин. при 10 000 g., переносили супернатант в новые пробирки и добавляли к нему равный объем изопропанола, перемешивали и оставляли при комнатной температуре на 5 мин. Центрифугировали 10 мин при 12 000 g, супернатант сливали, осадок промывали: 500 мкл 70% этанола, затем 300 мкл ацетона. РНК растворяли в 200 мкл деионизированной воды.

Выбор набора молекулярных маркеров. Из своей предыдущей работы мы использовали 7 миРНК–маркеров злокачественности (миРНК-145-5p, -150-5p, -21,-20a, -31-5p, -34a-5p, -375), для которых в качестве референса использовалась малая ядерная РНК U6. В данной работе мы добавили к ним миРНК-106b, -125b, -196b выбранные на основании анализа доступной литературы. Помимо миРНК, в данной работе в качестве маркеров были использованы мРНК следующих генов: TERT, CDKN2A, CKS2, FN1 с нормировкой на ген PGK1.

Детекция миРНК и мРНК с помощью ОТ-ПЦР-РВ. Для выявления зрелых миРНК и малой РНК U6 использовали метод, предложенный Chen C. и соавторами в 2005 году [15]. Метод включает в себя обратную транскрипцию зрелой миРНК с помощью длинного праймера со шпилькой, с последующей детекцией полученной кДНК с помощью ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) (Chen C., 2005). Для каждой миРНК отдельно проводили реакцию обратной транскрипции с последующей ПЦР-РВ. Нормировку содержания миРНК проводили на содержание малой ядерной РНК U6 в образце с помощью метода 2-ΔCq [16]. Выявление мРНК U6 проводилось по той же схеме stem-loop ОТ-ПЦР, которая использовалась для миРНК.

Полуколичественную оценку содержания мРНК проводили методом ОТ-ПЦР-РВ со специфическими праймерами и флуоресцентно-мечеными зондами для выявления мРНК соответствующих генов и гена PGK1 (фосфолицераткиназа), используемого в качестве нор-

мализатора. Уровень относительной экспрессии рассчитывали с помощью метода 2-ΔCq.

Статистическую обработку данных проводили в программе STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США) и Excel (Microsoft, США). Сравнение двух независимых выборок по количественному признаку проводили при помощи критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости был принят равным 0,0012 с учетом поправки Бонферрони. Стратификацию образцов на разные группы проводили с помощью алгоритма построения дерева принятия решений C5.0.

Результаты

С помощью ОТ-ПЦР-РВ мы определили экспрессию 10 классификаторных миРНК и 4 мРНК в 221 цитологическом образце. В таблице 1 приведены данные по статистической значимости различий между экспрессией миРНК и мРНК между группами норма/рак/дисплазия. Парное сравнение было выполнено с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

Из таблицы 1, видно, что в случаях миРНК-125b, 145, -196b, -21, -375 и мРНК TERT, CKS2, FN1 достигнут высокий уровень значимости различий в группе рак/норма; миРНК-375 и мРНК FN1 в группе рак/дисплазия и миРНК-145, -196b, -20a, мРНК CKS2, TERT в группах норма/дисплазия.

На основании данных, относящихся к цитологическим

образцам, было построено новое дерево принятия решения, с использованием алгоритма C5.0:

```
миР-375 <= -14.273: Диагноз = Рак
миР-375 > -14.273:
...CKS2 > 1.853221: Диагноз = Норма
CKS2 <= 1.853221:
...миР-196b <= -30894.83: Диагноз = Норма
миР-196b > -30894.83:
...миР-145 > -37.9232:
...FN1 > 0.2643117: Диагноз = Рак
: FN1 <= 0.2643117:
: ...TERT <= 0.02677348: Диагноз = Рак
: TERT > 0.02677348: Диагноз = Норма
миР-145 <= -37.9232:
...миР-125b > -9.207474: Диагноз = Дисплазия
миР-125b <= -9.207474:
...FN1 <= 0.01168407: Диагноз = Норма
FN1 > 0.01168407:
...TERT <= 0.00008631: Диагноз = Норма
TERT > 0.00008631:
...миР-145 <= -412.5019: Диагноз = Дисплазия
миР-145 > -412.5019:
...миР-20a > -4.228479: Диагноз = Рак
миР-20a <= -4.228479:
...миР-21 <= 1.656485: Диагноз = Рак
миР-21 > 1.656485: Диагноз = Дисплазия
```

Таблица 1.
Уровень значимости при попарном сравнении экспрессии миРНК и мРНК в цитологических образцах

Significance level for pairwise comparison of miRNA and mRNA expression in cytological samples

Table 1.

миРНК	РЖ/Норма	РЖ/Дисплазия	Норма/Дисплазия
миРНК-125b	5,56*10⁻⁶	0,5491	0,0620
миРНК-145	1,87*10⁻⁸	0,1165	4,84*10⁻⁹
миРНК-196b	1,62*10⁻¹²	0,0486	0,0005
миРНК-20a	0,0713	0,0928	0,0002
миРНК-150	1,03*10⁻⁹	0,3557	1,93*10⁻⁵
миРНК-21	4,40*10⁻¹⁰	0,0385	0,0079
миРНК-375	5,08*10⁻⁹	2,93*10⁻⁹	0,0007
миРНК-106b	0,5174	0,3674	0,5609
миРНК-31	3,71*10⁻⁷	0,0281	0,0475
миРНК-34a	3,74*10⁻⁷	0,6937	6,80*10⁻⁵
мРНК TERT	4,34*10⁻⁸	0,4407	2,26*10⁻⁵
мРНК CKS2	2,78*10⁻¹¹	0,4490	2,15*10⁻⁷
мРНК FN1	2,18*10⁻¹²	2,38*10⁻⁵	0,4705
мРНК CDKN2A	1,48*10 ⁻⁵	0,1868	0,1033

Примечание. Жирным шрифтом выделены значимые (p<0,0012) различия

Note. Significant (p < 0.0012) differences are in bold

Таким образом, в дерево решений вошли миРНК-125b, -145, -196b, -21, -20a и -375 и мРНК генов CKS2, TERT и FN1 т.е. все, для которых были показаны достоверные отличия в экспрессии.

Диагностические характеристики выявления рака и дисплазии с помощью этого дерева принятия решения представлены в таблице 2.

Из 108 образцов рака классификатор отнес 105 образцов (97,2%) к раку, 2 (1,9 %) к дисплазии и 1 (0,9 %) к норме.

Обсуждение

В наших предыдущих работах [9,10] мы описали алгоритм классификации образцов слизистой желудка на норму, дисплазию и рак с помощью данных об относительном содержании миРНК в гистологическом материале. Мы тестировали семь миРНК (-145, -150, -20a, -21, -20a, -31, -34a, -375) из которых пять (кроме миРНК-20a) вошли в дерево принятия решения. В данной работе мы хотели решить подобную задачу на

цитологических образцах, добавив дополнительные маркеры: три миРНК (-106b, -125b, -196b) и четыре мРНК генов TERT, CDKN2A, CKS2, FN1. В первую очередь интересно сравнить результаты по тем миРНК, которые были использованы для анализа и гистологического и цитологического материала. Результаты сопоставления достоверности различий между группами для цитологического и гистологического материала приведены в таблице 3.

Из таблицы 3 следует, что существуют различия между гистологическим и цитологическим материалом по экспрессии семи миРНК. Часть из них связана с разными структурами выборок: в работе по гистологическому материалу было 34 образца рака, 54 дисплазии и 34 нормы, а в данной работе (по цитологическому материалу): 108 образцов рака, 27 дисплазии и 86 нормы. Т.е. соотношение между группами получается разным, размер выборки тоже отличается. Кроме того, материал для гистологического исследования фиксирован в 10%-ном

Таблица 2.

Диагностические характеристики выявления рака и дисплазии на основании данных об экспрессии мРНК и миРНК в цитологических образцах

Table 2.

Diagnostic characteristics of detecting cancer and dysplasia based on data on the expression of mRNA and miRNA in cytological samples

Параметры	Рак желудка, %	Дисплазия, %
Специфичность	92,04	98,96
Чувствительность	97,22	67,86
Общая точность	94,57	95,02
ПЦПР	92,11	90,48
ПЦОР	97,20	95,50

Таблица 3.

Сопоставление уровней значимости различий между группами для цитологического и гистологического материала

Table 3.

Comparison of significance of differences between groups for cytological and histological material

миРНК	РЖ/Норма		РЖ/Дисплазия		Норма/Дисплазия	
	Гистология	Цитология	Гистология	Цитология	Гистология	Цитология
миР-145	0,658799	$1,87 \cdot 10^{-8}$	0,0244	0,1165	0,020678	$4,84 \cdot 10^{-9}$
миР-150	0,001427	$1,03 \cdot 10^{-9}$	$2,39 \cdot 10^{-9}$	0,3557	$1,6 \cdot 10^{-12}$	$1,93 \cdot 10^{-5}$
миР-20a	0,0870	0,0713	0,0053	0,0928	$1,84 \cdot 10^{-4}$	0,0002
миР-21	$1,62 \cdot 10^{-7}$	$4,40 \cdot 10^{-10}$	0,0024	0,0385	$7,27 \cdot 10^{-9}$	0,0079
миР-31	0,397360	$3,71 \cdot 10^{-7}$	$1,0 \cdot 10^{-6}$	0,0281	$1,19 \cdot 10^{-10}$	0,0475
миР-34a	$4,69 \cdot 10^{-11}$	$3,74 \cdot 10^{-7}$	0,007694	0,6937	$1,89 \cdot 10^{-11}$	$6,80 \cdot 10^{-5}$
миР-375	0,001012	$5,08 \cdot 10^{-9}$	$7,0 \cdot 10^{-6}$	$2,93 \cdot 10^{-9}$	0,078223	0,0007

растворе формалина, затем проведена специальная обработка и заключение в парафин, а цитологический материал высушивается на воздухе и окрашивается по Романовскому-Гимзе [17]. Клеточный состав также отличается, так в мазках, полученных щеткой, присутствуют сохраненные и отмирающие срывающиеся клетки покровно-ямочного эпителия, а полученный щипцами гастробиоптат представлен тканью слизистой и подслизистой оболочки желудка [3,6].

Частично по этим причинам из семи мРНК, вошедших в гистологический классификатор, в цитологический вошли только три: мРНК-145, -21 и -375. В большей степени в цитологический классификатор вошли новые маркеры: мРНК-125b, -196b и мРНК TERT, CKS2, FN1, для которых получились различия с высоким уровнем значимости между группами рак/норма и дисплазия/норма. Между группами рак/дисплазия значимые различия оказались только для двух маркеров (мРНК-375, мРНК FN1), поэтому при высокой специфичности выявления дисплазии, чувствительность оказалась заметно ниже. Результаты морфологического и молекулярного анализа могут не совпадать в силу того, что молекулярные маркеры злокачественности появляются раньше морфологических изменений, соответствующих раку [11].

Практическое применение молекулярных маркеров пока не позволяет со 100% точностью дифференцировать предраковые изменения и рак, но мРНК и мРНК способны стать ценным инструментом в дополнение к рутинной диагностике. Для ранней диагностики рака желудка требуются дополнительные исследования, в частности, расширения выборки образцов. Тем не менее, полученные результаты показывают, что профилирование мРНК и мРНК в клеточном материале со слизистой желудка позволяет сформировать группу риска, увеличить точность раннего выявления злокачественных поражений, в более короткие сроки подтвердить или опровергнуть диагноз рака и определить показания к оперативному лечению.

Заключение

Высокий уровень статистической значимости различий в случаях мРНК-125b, 145, -196b, -21, -375 и мРНК TERT, CKS2, FN1 в группе рак/норма и в случаях мРНК-145, -196b, -20a, мРНК CKS2, TERT в группах норма/дисплазия свидетельствует о возможности использовать эти данные для эффективного выявления предраковых изменений и рака слизистой оболочки желудка. Практическое использование технологии интеллектуального анализа данных экспрессии мРНК и

мРНК в цитологическом материале, не позволяет дифференцировать дисплазию и рак, но может помочь в выявлении «пациентов с высоким риском», которым следует повторить эзофагогастродуоденоскопию с мультифокальной щипцовой биопсии, с обязательным проведением молекулярно-генетического исследования.

Список литературы/References

1. Рак желудка. Клинические рекомендации. МЗ РФ; 2018. 34 с. [Gastric Cancer. Clinical Recommendations. Ministry of Health of the Russian Federation; 2018. 34 p. (in Russian)]
2. Yada T., Yokoi C., Uemura N. The current state of diagnosis and treatment for early gastric cancer. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy*. 2013;2013:241320. <https://doi.org/10.1155/2013/241320>
3. Автандилов Г.Г., Купрюшина Н.В. Гистоплоидометрическая диагностика новообразований желудка по гастробиоптатам. Руководство. Новые гистопатологические диагностические технологии. Книга 4. Москва: РМАПО, 2008.-126. [Avtandilov G.G., Kupryushina N.V. Histoploidometry diagnostics of gastric neoplasms in biopsy samples. Moscow: Izdanie RMAPO; 2008.126 (in Russian)].
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году/под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадова А. О. 2020; 239 [State of cancer care to the population of Russia in 2019 ed. Caprin A.D., Starinsky V.V., Shahzadova A.O. Oncology Research Center. 2020; 239. (In Russian)]
5. Kwack W.G., Ho W.J., Ho W.J., Kim J.H., Lee J.H., Kim E.J., Kang H.W., et al. Understanding the Diagnostic Yield of Current Endoscopic Biopsy for Gastric Neoplasm: A Prospective Single-Center Analysis Based on Tumor Characteristics Stratified by Biopsy Number and Site. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(30):4196. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004196>
6. Клиническая цитология: Практическое руководство / Н.Ю. Полонская. – М.: Практическая медицина, 2018. 144с. [Clinical cytology: A practical guide / N.Yu. Polonskaya. – М.: Practical Medicine, 2018; 144]
7. Архипова А.А., Анищенко В.В. Дисплазия легкой степени, эндоскопические предикторы, тактика ведения. *Хирургическая практика*. 2020;(2):10-14. [Arkhipova A.A., Anischenko V.V. Low-grade dysplasia, endoscopic predictors, management tactics. *Surgical practice*. 2020;(2):10-14. (in Russian)] <https://doi.org/10.38181/2223-2427-2020-2-10-14>

8. Link A., Schirrmeister W., Langner C., Varbanova M., Bornschein J., Wex T., et al. Differential expression of microRNAs in preneoplastic gastric mucosa. *Scientific Reports*. 2015; 5: 8270. <https://doi.org/10.1038/srep08270>
9. Титов С.Е., Анищенко В.В., Полоз Т.Л., Веряскина Ю.А., Архипова А.А., Устинов С.Н. Возможности дифференциальной диагностики рака желудка и предраковых изменений слизистой желудка с помощью анализа экспрессии шести микроРНК. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(2): 131–136. [Titov S.E., Anishchenko V.V., Poloz T.L., Varyaskina Yu.A., Arkhipova A.A., Ustinov S.N. Differential diagnostics of gastric cancer and precancerous changes of the gastric mucosa using analysis of expression of six microRNAs.] *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika – Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2020; 65 (2): 131-136. (in Russ.)). <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-2-131-136>
10. Анищенко В.В., Титов С.Е., Полоз Т.Л., Веряскина Ю.А., Архипова А.А., Бубнов И.В. Динамический скрининг предраковых состояний пищевода с помощью молекулярно-генетического анализа. *Сибирский онкологический журнал*. 2020;19(6):38-45. [Anishchenko V.V., Titov S.E., Poloz T.L., Varyaskina Yu.A., Arkhipova A.A., Bubnov I.V. Dinamic screening of precancerous esophagus using molecular genetic analysis. *Siberian journal of oncology*. 2020;19(6):38-45 (In Russ.)). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-6-38-45>
11. Молекулярно-генетические маркеры опухолей / Под редакцией Н.Е. Кушлинского, Н.Н. Мазуренко, М.В. Немцовой. М.: Издательство РАМН, 2016. 612с. [Molecular genetic markers of tumors / Edited by N.Ye. Kushlinsky, N.N. Mazurenko, M.V. Nemtsova. Moscow: RAMS Publishing House, 2016; 612]
12. de Jesus B.B., Blasco M.A. Telomerase at the intersection of cancer and aging. *Trends in Genetics*. 2013;29(9):513-2. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2013.06.007>
13. Tanaka F, Matsuzaki S, Mimori K, Kita Y, Inoue H, Mori M. Clinicopathological and biological significance of CDC28 protein kinase regulatory subunit 2 overexpression in human gastric cancer. *International Journal of Oncology*. 2011;39(2):361-72. <https://doi.org/10.3892/ijo.2011.1056>
14. Cai X, Liu C, Zhang TN, Zhu YW, Dong X, Xue P. Down-regulation of FN1 inhibits colorectal carcinogenesis by suppressing proliferation, migration, and invasion. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2018;6:4717-4728 <https://doi.org/10.1002/jcb.26651>
15. Chen C., Ridzon D.A., Broomer A.J., Zhou Z., Lee D.H., Nguyen J.T., Barbisin M., Xu N.L., Mahuvakar V.R., Andersen M.R., Lao K.Q., Livak K.J., Guegler K.J. Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR. *Nucleic Acids Research*. 2005;33:179 <https://doi.org/10.1093/nar/gni178>
16. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta C_t$ method. *Methods*. 2001;25:402-8. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>
17. Архипова А.А., Анищенко В.В. Характеристика язв желудка, осложненных кровотечением. Characteristic of stomach ulcers, complicated by bleeding. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 2020; 5(1): 42-46 [Arkhipova A.A., Anischenko V.V. Characteristic of stomach ulcers, complicated by bleeding. Characteristic of stomach ulcers, complicated by bleeding. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 2020; 5(1): 42-46(In Russ.)). <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.1.5>

Информация об авторах

Анищенко Владимир Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Новосибирск, Россия; AVV1110@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1178-5205>

Архипова Анна Александровна – к.м.н., врач-эндоскопист, отделение хирургического дневного стационара, ГАУЗ НСО «ГКП № 1», г. Новосибирск, Россия; ierusalimova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5653-2960>

Титов Сергей Евгеньевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории ПЦР, АО «Вектор-Бест»; старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики, ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии» СО РАН; инженер лаборатории структурной, функциональной и сравнительной геномики, НГУ (г. Новосибирск, Россия). SPINкод: 4924-8365. <https://orcid.org/0000-0001-9401-5737>. Research ID (WOS): O-5808-2015. Author ID (Scopus): 57159107200.

Полоз Татьяна Львовна – д.м.н., заведующая цитологической лабораторией, ЧУЗ «Клиническая больница» РЖД-Медицина, г. Новосибирск, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-4006-7560>.

Бубнов Иван Валерьевич – врач эндоскопического отделения, АО медицинского центра Авиценна группы

компаний «Мать и Дитя» г. Новосибирск, Россия.
<https://orcid.org/0000-0001-7828-2878>.

Для корреспонденции

Архипова Анна Александровна – к.м.н., врач-эндоскопист, отделение хирургического дневного стационара, ГАУЗ НСО «ГКП № 1» Россия; г. Новосибирск, 630005, ул. Лермонтова, д. 40; +7 (383) 201-48-88; ierusalimova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5653-2960>

Information about authors

Vladimir V. Anischenko – Dr. Sci., Professor, Chairman of Surgery Department of the Faculty of Continuing Medical Education, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia; AVV1110@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1178-5205>

Anna A. Arkhipova – PhD, endoscopist of the department of the day surgical hospital of the "Outpatient surgery centre" of the Autonomous Public Health Care Institution "City clinical polyclinic No. 1", Novosibirsk, Russia; ierusalimova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5653-2960>

Sergey E. Titov – PhD, Senior Researcher of the PCR Laboratory, JSC "Vector-Best"; Senior Researcher of the Laboratory of the Molecular Genetics, Institute of Molecular and Cellular Biology of Siberian Branch of RAS; Engineer of the Laboratory of Structural, Functional and Comparative Genomics, NSU (Novosibirsk, Russia). SPIN: 4924-8365. <https://orcid.org/0000-0001-9401-5737>. Research ID (WOS): O-5808-2015. Author ID (Scopus): 57159107200.

Tatyana L. Poloz – Dr. Sci., Head of the Cytology Laboratory, Private Healthcare Institution Clinical Hospital "RZD-Medicine", Novosibirsk, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-4006-7560>

Ivan V. Bubnov – MD, Endoscopy Department AO Medical Centre Avicenna, group of companies «Mother and Child» Novosibirsk, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-7828-2878>

For correspondence

Anna A. Arkhipova – PhD, endoscopist of the department of the day surgical hospital of the "Outpatient surgery centre" of the Autonomous Public Health Care Institution "City clinical polyclinic No. 1", Novosibirsk, Russia, 630005, Lermontova Str., 40; +7(383) 201-48-88; ierusalimova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5653-2960>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

<https://doi.org/10.38181/2223-2427-2021-4-61-67>

УДК: 616.61-006.694

© Карпов В.К., Камалов Д.М., Шапаров Б.М., Османов О.А., Камалов А.А., 2021

СУПЕРСЕЛЕКТИВНАЯ ЭМБОЛИЗАЦИЯ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИЙ В КАЧЕСТВЕ МОНОТЕРАПИИ РАКА ПОЧКИ У ПАЦИЕНТКИ С ВЫСОКИМ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКИМ РИСКОМ

КАРПОВ В.К.^{2,3}, КАМАЛОВ Д.М.³, ШАПАРОВ Б.М.³, ОСМАНОВ О.А.^{2,3}, КАМАЛОВ А.А.³

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

² ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №31 Департамента здравоохранения города Москвы» 119415, Россия, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1

Реферат:

Введение: Эмболизация почечных артерий – минимально инвазивная рентгенэндоваскулярная операция, которая применяется при лечении различных урологических заболеваний. Эта операция вызывает все больший интерес из-за возможности окклюзировать не только проксимальные, но и дистальные почечные сосуды с низкими рисками осложнений. Последние разработки в области рентгенэндоваскулярных технологий делают эмболизацию одним из эффективных и безопасных методов, применимых для остановки почечных кровотечений, предоперационной подготовки к хирургическому лечению злокачественных опухолей почек и лечения первой линии для ангиомиолипом. Для отдельной категории пациентов эмболизация почечных артерий является практически безальтернативным методом лечения. Это касается коморбидных пациентов с опухолями почек и отягощенным соматическим статусом, у которых анестезиологический риск делает невозможным открытое или лапароскопическое оперативное лечение, а эмболизация может уменьшить симптоматику, улучшить качество жизни таких пациентов и продлить жизнь больного.

Клинический случай: мы демонстрируем опыт применения рентгенэндоваскулярной эмболизации в лечении рака левой почки cT1aN0M0 у пациентки 80 лет. Заключение: Эмболизация почечных артерий в некоторых случаях может быть эффективным и безопасным альтернативным методом лечения при почечно-клеточном раке у соматически отягощенных пациентов, которым невозможно выполнение оперативного лечения.

Ключевые слова: опухоль почки, эмболизация почечной артерии.

SUPERSELECTIVE EMBOLIZATION OF THE RENAL ARTERIES AS A MONOTHERAPY OF KIDNEY TUMOR IN A PATIENT WITH HIGH ANESTHESIOLOGIC RISK

KARPOV V.K.^{2,3}, KAMALOV D.M.³, SHAPAROV B.M.³, OSMANOV O.A.^{2,3}, KAMALOV A.A.³

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University)

² GBUZ «GKB №31 DZM»

³ Lomonosov Moscow State University

Abstract:

Introduction: Renal artery embolization is a minimally invasive X-ray endovascular operation that is used in the treatment of various urological diseases. This operation is of increasing interest due to its ability to occlude not only proximal, but also distal renal vessels with a low risk of complications. Recent developments in endovascular technology make embolization one of the effective and safe methods applicable to stop renal bleeding, preoperative preparation for surgical treatment of renal malignant tumors, and first-line treatment for angiomyolipomas. For a certain category of patients, renal artery embolization is practically no alternative method of treatment. This applies to comorbid patients with kidney tumors and aggravated somatic status, in whom the anesthetic risk makes open or laparoscopic surgical treatment impossible, and embolization can reduce symptoms, improve the quality of life of such patients and prolong the patient's life.

Clinical case: we demonstrate the experience of X-ray surgical treatment of cT1aN0M0 left kidney cancer in an 80-year-old patient.

Conclusion: Embolization of renal arteries in some cases can be an effective and safe alternative treatment for renal cell carcinoma in somatically burdened patients who cannot perform surgical treatment.

Keywords: kidney cancer, renal artery embolization.

Введение

Почечно-клеточный рак составляет около 1,2– 3% всех первично выявляемых онкологических заболеваний. Методом выбора при данном заболевании является оперативное лечение – нефрэктомия или резекция почки. Однако для некоторых пациентов выполнение радикального хирургического лечения может быть невозможно ввиду отягощенного соматического статуса или нерезектабельной опухоли единственной почки. В таких случаях применяются минимально-инвазивные хирургические методы лечения, одним из которых является суперселективная эмболизация почечных артерий.

Суперселективная эмболизация почечных артерий – минимально инвазивная рентгенэндоваскулярная операция, которая заключается в рентгенэндоваскулярной катетеризации и окклюзии ветвей почечной артерии кровоснабжающих опухоль. Это снижает вероятность развития кровотечений, позволяет достичь уменьшения объема опухолевой ткани, а также предотвратить ее дальнейший рост.

В 1969 году Lalli et al. [1] впервые экспериментально выполнили эмболизацию почечных артерий на животной модели. В 1973 г. Almgard et al. [2] применили эмболизацию почечных артерий в клинической практике для купирования массивной макрогематурии у пациента с опухолью почки. С тех пор не только изменился арсенал врачей-рентгенэндоваскулярных хирургов, но и значи-

тельно расширились скрининговые и диагностические возможности выявления опухолей почки. Сегодня эмболизация почечных артерий применяется не только в комплексном лечении почечно-клеточного рака, но и для лечения ангиомиолипом, артерио-венозных фистул и псевдоаневризм, а также как способ купирования ятрогенных кровотечений.

Обзор клинического случая

Пациентка К., 80 лет обратилась в консультативно-диагностическое отделение в сентябре 2014 года с результатами амбулаторного ультразвукового исследования почек, по данным которого у пациентки была выявлена опухоль левой почки. Пациентке была проведена МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, по данным которой было выявлено образование верхнего сегмента левой почки cT1aN0M0 размерами 34x28 мм (рис. 1).

Комплексное обследование позволило оценить соматический статус пациентки и установить высокую степень хирургического и анестезиологического риска. С учетом установленных рисков от радикального хирургического лечения было решено отказаться в пользу минимально инвазивных хирургических методов. С целью морфологической верификации диагноза пациентке была выполнена пункционная биопсия образования левой почки, по данным которой был выявлен почечно-клеточный светлоклеточный рак, G2. Тяжелый соматический статус и наличие отдельной ветви почечной

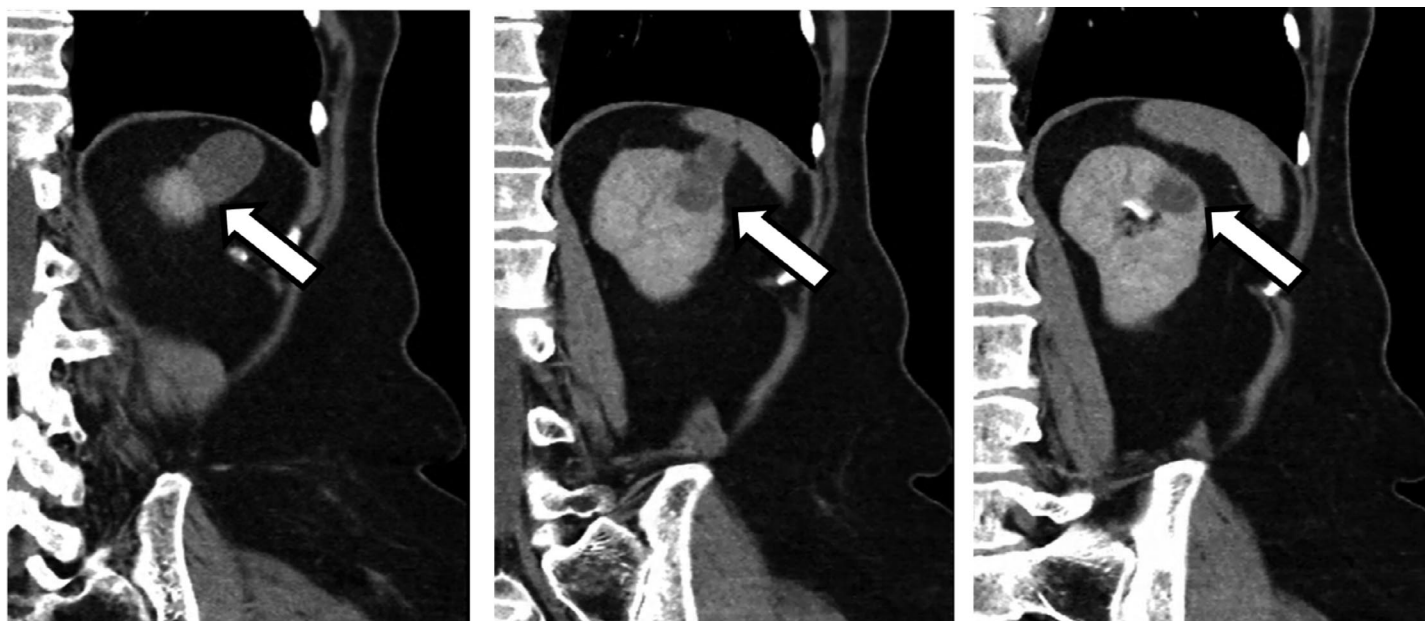


Рис. 1. МСКТ почек с в/в контрастированием при поступлении
Fig. 1. Initial MSCT of the kidneys with intravenous contrasting

артерии, питающей опухоль, стали основными показаниями для избрания методом лечения суперселективной эмболизации ветви почечной артерии (рис. 2).

В послеоперационном периоде у пациентки были отмечены невыраженные явления постэмболизационного синдрома – тошнота, слабость, боль в поясничной области слева, гипертермия до 37.6 С. Данные жалобы были полностью купированы в течение 2-х дней консервативной терапией. По данным контрольного ультразвукового исследования с доплерографией на 3-и сутки

после операции кровотоков в опухоли полностью отсутствовал. Пациентка была выписана на 4-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

По данным контрольного МСКТ почек с внутривенным контрастированием через 2 месяца выявлена редукция размеров опухоли до 9х7 мм, а также отсутствие накопления контрастного препарата с образованием единичных зон некроза. Помимо этого было отмечено диффузное снижение накопления контрастного препарата левой почкой на фоне ее вторичного сморщивания (рис. 3).

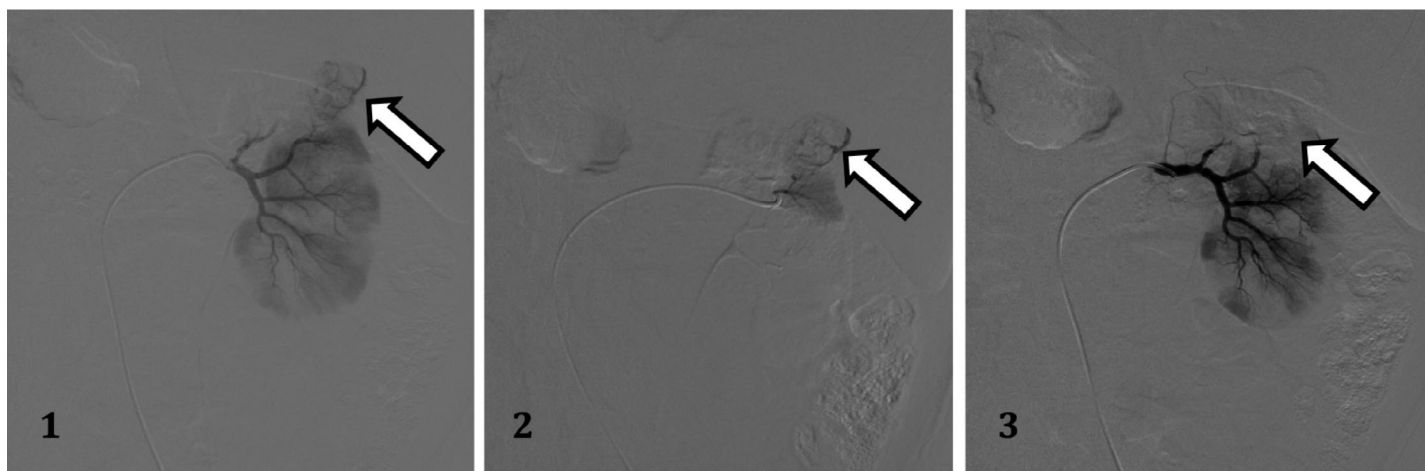


Рис. 2. Этапы суперселективной эмболизации почечной артерии у пациентки с опухолью верхнего сегмента левой почки: 1 – катетеризация почечной артерии; 2- катетеризация сегментарной ветви, кровоснабжающей опухоль; 3 – контрольная ангиография после эмболизации опухоли почки

Fig. 2. Stages of superselective renal artery embolization in a patient with a tumor of the upper segment of the left kidney: 1 – renal artery catheterization; 2- catheterization of the segmental branch supplying the tumor; 3 – control angiography after kidney tumor embolization

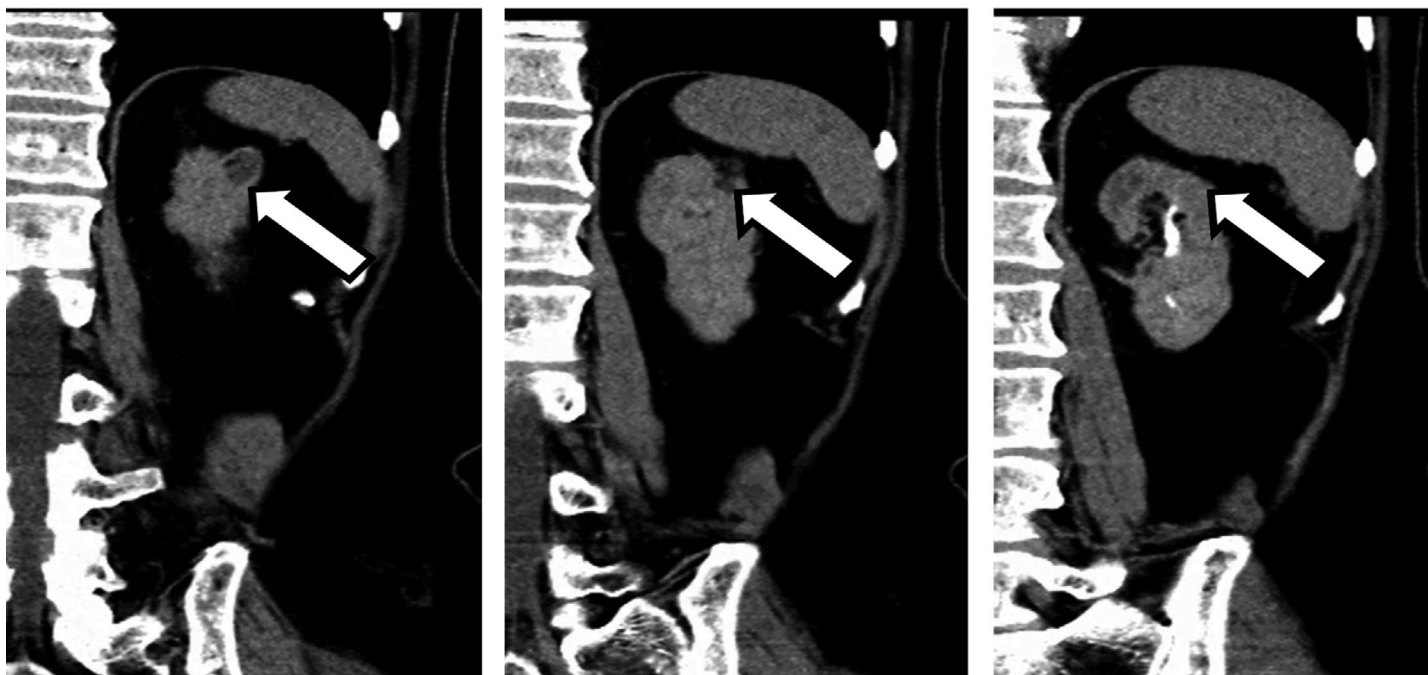


Рис. 3. МСКТ почек с в/в контрастированием через 2 месяца после вмешательства

Fig. 3. MSCT of the kidneys with intravenous contrasting 2 months after the intervention

В дальнейшем пациентка продолжала наблюдаться. За время наблюдения тенденция к уменьшению размеров образования и лизису некротизированных масс продолжилась вплоть до полного лизиса опухоли с образованием на ее месте полости размерами до 5 мм через 3 года наблюдения (рис. 4).

Срок наблюдения пациентки в нашей клинике составил более 5 лет безрецидивного течения. Данная тактика позволила избежать операционных рисков и наркозной нагрузки у соматически отягощенной пациентки, а также обеспечила хороший онкологический результат при полном отсутствии снижения качества жизни.

Обсуждение

Суперселективная эмболизация ветвей почечной артерии – эффективный и безопасный вариант лечения рака почки для пациентов с отягощенным соматическим статусом или нерезектабельной опухолью единственной почки. Для некоторых пациентов данная опция является единственной альтернативой удалению почки и переводу в ренопривное состояние. У неоперабельных пациентов с большой опухолью почки и сохраненной функцией контрлатеральной почки может быть

применена эмболизация основного ствола почечной артерии, что приводит к полному некрозу опухолевой ткани и может быть эквивалентом нефрэктомии. Р. Hallscheidt et al. [3] сообщили о своем положительном опыте применения паллиативной эмболизации почечной артерии у 14 пациентов, у 5 из которых был локализованный почечно-клеточный рак, но выполнение оперативного лечения которым было невозможно в связи с высоким анестезиологическим риском. Пятилетняя выживаемость в данной группе пациентов составила 20%, общая выживаемость составила $1,63 \pm 2,55$ года. Kuklik et al. [4] сообщили об успешном выполнении суперселективной эмболизации ветви почечной артерии у пациента 77 лет с опухолью единственной почки. По данным контроля через 15 месяцев у пациента выявлен нормальный кровоток во всей почечной паренхиме, кроме участка патологической артериальной сети, соответствующего опухоли.

У пациентов с метастатическим раком почки и невозможностью хирургического удаления первичного очага применение паллиативной эмболизации почечных артерий увеличивает общую и канцероспецифическую выживаемость, а также снижает интенсивность болевого

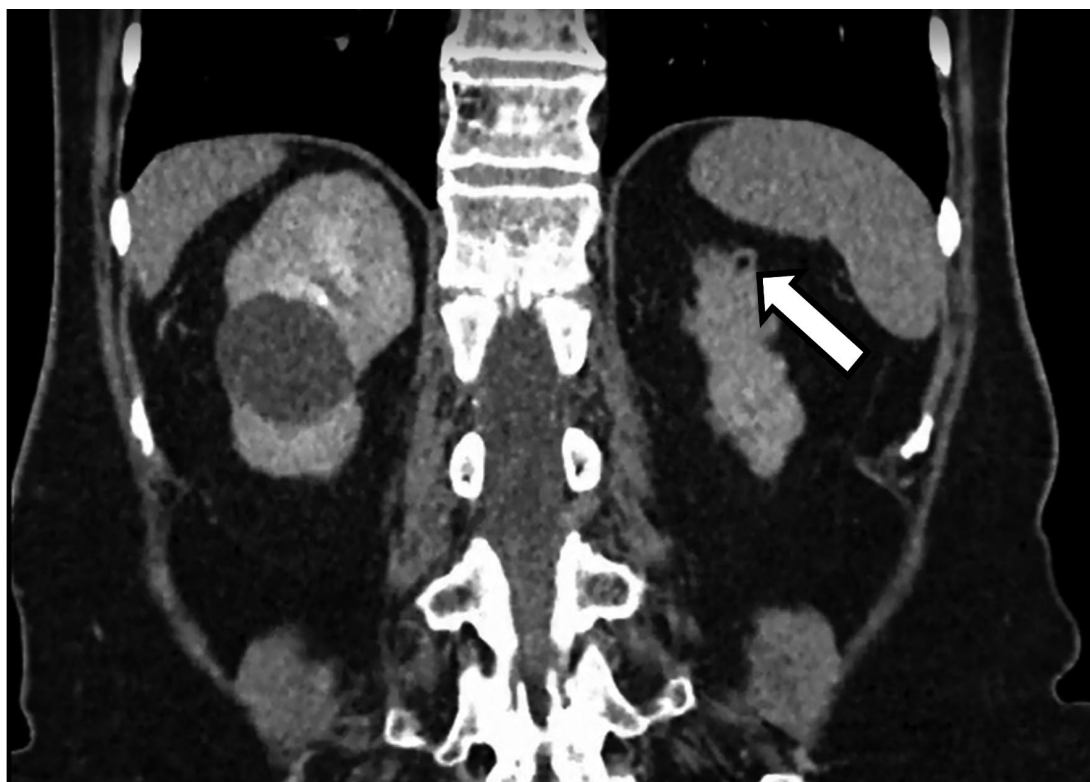


Рис. 4. МСКТ почек с в/в контрастированием через 3 года после вмешательства

Fig. 4. MSCT of the kidneys with intravenous contrasting 3 years after the intervention

синдрома и позволяет стойко купировать макрогематурию. Serafin et al. [5] сообщили о своем опыте выполнения эмболизации почечных артерий в группе из 66 пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком. Наиболее частым показанием к эмболизации была гематурия (34%), за которой следует болевой синдром (32%), эмболизация с целью паллиативного лечения (25%), отказ пациента от радикального хирургического лечения (7%) и высокий анестезиологический риск (3%). Процедура устранила гематурию в 100% случаев и полностью сняла боль в пояснице в 72%. Миграция эмболизационного материала наблюдалась в 10% случаев, а в 4% случаев приводила к симптоматической окклюзии дистальных артерий нижней конечности. Постэмболизационный синдром был отмечен у 92% пациентов.

Помимо этого, эмболизация почечных артерий может быть применена в качестве предоперационной подготовки перед хирургическим лечением по поводу рака почки. Такая подготовка позволяет облегчить выполнение резекции почки и снизить объем кровопотери. Исследование Schwartz et al. [6] показало преимущество эмболизации как в сокращении интраоперационных трансфузий, так и в сокращении времени операции. Исследования показали, что предоперационная эмболизация позволяет облегчить хирургическую резекцию и снизить интраоперационную кровопотерю. Капров В.К. и соавт. [7] сообщили о своем опыте выполнения данной операции у 46 пациентов, у 20 из которых суперселективная эмболизация ветвей почечных артерий выполнялась в рамках подготовки к лапароскопической робот-ассистированной резекции почки. Полученные результаты продемонстрировали, что данная методика действительно позволяет предотвратить длительную тепловую ишемию нормальной паренхимы почки, делает возможным выполнение резекции в случаях сложной сосудистой анатомии, когда мобилизация почечной артерии и сегментарных сосудов технически сложна или невозможна, а также ведет к снижению интраоперационной кровопотери. Кроме того, в результате суперселективной эмболизации формируется демаркационная линия на границе между опухолью и нормальной тканью, что облегчает резекцию. В литературе встречаются противоречивые данные по поводу влияния предоперационной эмболизации почечных артерий на выживаемость у пациентов с раком почки. В группе пациентов, перенесших предоперационную эмболизацию, May et al. [8] не обнаружили увеличения показателей общей выживаемости,

в то время как Zielinski et al. [9] пришли к выводу о значительном увеличении выживаемости. По данным исследования Пряничниковой и соавт. [10], в группе больных, которым выполнялась эмболизация почечной артерии с последующей нефрэктомией 5-летняя выживаемость составила 58,4 %. При этом при выполнении нефрэктомии в ранние сроки после эмболизации пятилетний рубеж преодолели все пациенты.

При наличии опухолевого тромба в просвете нижней поллой вены эмболизация почечной артерии может привести к его ретракции и в значительной степени повлиять на объем оперативного лечения. Мосоян и соавт. [11] продемонстрировали возможность одномоментного малоинвазивного хирургического лечения пациента с новообразованием почки и опухолевым тромбом в нижней поллой вене. Первым этапом в условиях гибридной операционной пациенту под местной анестезией была выполнена эмболизация правой почечной артерии. Вторым этапом выполнена робот-ассистированная лапароскопическая правосторонняя нефрэктомия с тромбэктомией из нижней поллой вены и адреналэктомией. Такая техника позволяет снизить риск кровотечения, избежать постэмболизационного синдрома, добиться радикального излечения за меньшее число процедур и сократить длительность госпитализации.

Выводы

Эмболизация почечной артерий при раке почки в некоторых случаях может быть альтернативным способом лечения коморбидных пациентов, у которых анестезиологический риск делает невозможным открытое или лапароскопическое оперативное лечение. Суперселективная эмболизация ветвей почечной артерии позволяет уменьшить симптоматику, улучшить качество жизни таких пациентов и продлить жизнь больного.

Литература / References

1. Lalli AF, Peterson N, Bookstein JJ. Roentgen-guided infarctions of kidneys and lungs. A potential therapeutic technic. *Radiology*. 1969 Aug;93(2):434-5. <https://doi.org/10.1148/93.2.434>. PMID: 5822724.
2. Almgard LE, Fernström I, Haverling M, Ljungqvist A. Treatment of renal adenocarcinoma by embolic occlusion of the renal circulation. *Br J Urol*. 1973 Oct;45(5):474-9. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1973.tb06806.x>
3. Hallscheidt P, Besharati S, Noeldge G, Haferkamp A, Lopez

R, Kauffmann GW. Präoperative und palliative Embolisation des Nierenzellkarzinoms: Nachsorge von 49 Patienten [Preoperative and palliative embolization of renal cell carcinomas: follow-up of 49 patients]. *Rofo*. 2006 Apr;178(4):391-9. German. <https://doi.org/10.1055/s-2006-926538>

4. Kuklik E, Światłowski Ł, Sojka M, Szczerbo-Trojanowska M. Endovascular Embolization of Renal Cell Carcinoma in a Patient with Solitary Kidney. *Pol J Radiol*. 2017 Sep 15;82:494-497. <https://doi.org/10.12659/PJR.901219>

5. Serafin Z, Karolkiewicz M, Strześniewski P, Lasek W, Bryczkowski M, Wolski Z. Palliative percutaneous kidney embolization with enbucrilate in patients with renal cell carcinoma: safety and symptom control. *Med Sci Monit*. 2007 May;13 Suppl 1:98-104.

6. Schwartz MJ, Smith EB, Trost DW, Vaughan ED Jr. Renal artery embolization: clinical indications and experience from over 100 cases. *BJU Int*. 2007 Apr;99(4):881-6. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06653.x>

7. Карпов, В. К., Камалов, Д. М., Шапаров, Б. М., Капранов, С. А., Сорокин, Н. И., Камалов, А. А. Эмболизация почечных артерий в лечении опухолей почек. *Сборник Тезисов XXI Конгресса Российского общества урологов* (2021). [Karpov, V.K., Kamalov, D.M., Shaparov, B.M., Kapranov, S.A., Sorokin, N.I., Kamalov, A.A. Renal artery embolization in the treatment of kidney tumors. *Collection of Abstracts of the XXI Congress of the Russian Society of Urology* (2021). (In Russ)]

8. May M, Brookman-Amissah S, Pflanz S, Roigas J, Hoschke B, Kendel F. Pre-operative renal arterial embolisation does not provide survival benefit in patients with radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Br J Radiol*. 2009 Aug;82(981):724-31. <https://doi.org/10.1259/bjr/17514226>

9. Zielinski H, Szmigielski S, Petrovich Z. Comparison of preoperative embolization followed by radical nephrectomy with radical nephrectomy alone for renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2000 Feb;23(1):6-12. <https://doi.org/10.1097/00000421-200002000-00002>

10. Пряничникова М. Б., Замятин В. В., Долгих А. А. Сравнительный анализ влияния вариантов лечения местнораспространенного рака почки на пятилетнюю выживаемость. *Сибирский онкологический журнал*. 2007. № 23 (3). С. 90–93. [Pryanichnikova M.B., Zamyatin V.V., Dolgikh A.A. Comparative analysis of the effect of treatment options for locally advanced kidney cancer on five-year survival. *Siberian Journal of Oncology*. 2007. No. 23 (3). S. 90–93. (In Russ)]

11. Мосоян М.С., Чернявский М.А., Пягай В.И., Чернов А.В., Мамсуров М.Э., Чуйкова И.О. Клинический случай одномоментного малоинвазивного хирургического лечения пациента с новообразованием почки и опухолевым тромбом в нижней полой вене. *Патология кровообращения и кардио-*

хирургия. 2018;22(3):69-74. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2018-3-69-74>[Mosoyan M.S., Chernyavskiy M.A., Chernov A.V., Mamsurov M.E., Chuykova I.O. A case report of simultaneous mini-invasive treatment of a patient with kidney tumor and tumor thrombus in inferior vena cava. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2018;22(3):69-74. (In Russ.)]

Информация об авторах

Валерий Кузьмич Карпов – к.м.н., доцент; кафедра урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова» г. Москва, Россия; <http://orcid.org/0000-0001-7644-426> e-mail: vk_karpov@mail.ru

Давид Михайлович Камалов – к.м.н., доцент; кафедра урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», врач-уролог медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова» г. Москва, Россия; davidffm@mail.ru

Борис Мурадинович Шапаров – аспирант кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины, врач-уролог медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова» г. Москва, Россия; uroboris@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0232-1567>

Омар Асланович Османов – аспирант кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины, врач-уролог ГБУЗ ГКБ №31 ДЗМ г. Москва, Россия; omar_osmanov07@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1453-9771>

Армаис Альбертович Камалов – академик РАН, д.м.н., профессор; заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины, директор медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова» г. Москва, Россия; <http://orcid.org/0000-0003-4251-754>; priemnaya@mc.msu.ru

Для корреспонденции

Шапаров Борис Мурадинович – врач-уролог МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова, аспирант кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова; uroboris@mail.ru; 89253719107; <http://orcid.org/0000-0002-0232-1567>

Information about authors

Valery K. Karpov – M.D., Ph.D. doctoral candidate (M), Lomonosov Moscow State University, Faculty of Funda-

mental Medicine, Urology and Andrology Department;
vk_karpov@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7644-426>.

David M. Kamalov – M.D., Ph.D. doctoral candidate (M),
Lomonosov Moscow State University, Faculty of Fundamental
Medicine, Urology and Andrology Department.г. Москва,
Россия; davidffm@mail.ru

Boris M. Shaparov – M.D.; Post-graduate student, Dept.
of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine,
Lomonosov Moscow State University; <http://orcid.org/0000-0002-0232-1567>; uroboris@mail.ru

Omar A. Osmanov – M.D.; Post-graduate student, Dept.
of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine,
Lomonosov Moscow State University; <http://orcid.org/0000-0003-1453-9771>; omar_osmanov07@mail.ru

Armais A. Kamalov – Academician of the Russian
Academy of Sciences, M.D., Dr.Sc.(M), Full Prof.; Head, Dept.
of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine,
Lomonosov Moscow State University; Headmaster, Lomono-
sov Moscow State University Clinic; <http://orcid.org/0000-0003-4251-7545>; priemnaya@mc.msu.ru

For correspondence

Boris M. Shaparov – M.D.; Post-graduate student, Dept. of Urol-
ogy and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov
Moscow State University; uroboris@mail.ru; 89253719107

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

<https://doi.org/10.38181/2223-2427-2021-4-68-80>

УДК: 616-006.66

© Агапов М.А., Кривоносова Д.А., Семина Е.В., Какоткин В.В., Гарманова Т.Н., Маркарян Д.Р., Галлямов Э.А., 2021

РОЛЬ УРОКИНАЗНОЙ СИСТЕМЫ В ЛИМФОГЕННОМ МЕТАСТАЗИРОВАНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

АГАПОВ М.А., КРИВОНОСОВА Д.А., СЕМИНА Е.В., КАКОТКИН В.В., ГАРМАНОВА Т.Н., МАРКАРЬЯН Д.Р., ГАЛЛЯМОВ Э.А., КЛИМОВИЧ П.С.

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

Реферат:

Целью: данной работы стало изучение роли и взаимосвязи уровней компонентов урокиназной системы с лимфогенным метастазированием у пациентов с колоректальным раком.

Материалы и методы: исследование было проведено на базе «Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова» с 2019 по 2021 год. В исследование были включены здоровые доноры (контрольная группа) и пациенты с верифицированным диагнозом колоректальный рак I-III стадии в соответствии с критериями включения, всем пациентам была проведена хирургическая резекция первичной опухоли с лимфодиссекцией соответствующего уровня. У всех пациентов было проведено определение уровня uPA и uPAR в сыворотке крови до оперативного лечения. Также были проанализированы клинико-демографические данные пациентов, а также патоморфологические характеристики опухоли.

Результаты. В исследование были включены 7 здоровых доноров и 49 пациентов с колоректальным раком I-III стадии. Средний уровень урокиназы сыворотки крови в контрольной группе составил $2,7 \pm 1,04$ нг/мл, в исследуемой группе – $4,15 \pm 1,9$ нг/мл ($p=0,071$), уровень рецептора урокиназы в контрольной и исследуемой группе $1,36 \pm 0,8$ нг/мл vs $3,22 \pm 2,06$ нг/мл ($p=0,05$). Средний уровень урокиназы сыворотки крови у пациентов без и с поражением лимфатических узлов составил $3,4 \pm 1,4$ нг/мл и $4,4 \pm 2,3$ нг/мл ($p=0,068$).

Заключение. Имеется тенденция повышения уровня компонентов урокиназной системы в периферической крови у пациентов с новообразованиями толстой кишки в дооперационном периоде в зависимости наличия метастатического поражения регионарных лимфоузлов, что говорит о необходимости дальнейших исследований по данному направлению.

Ключевые слова: колоректальный рак, урокиназная система, лимфогенное метастазирование, урокиназа, рак прямой кишки, рак ободочной кишки.

THE ROLE OF THE UROKINASE SYSTEM IN LYMPHOGENOUS METASTASIS OF COLORECTAL CANCER

AGAPOV M.A., KRIVONOSOVA D.A., SEMINA E.V., KAKOTKIN V.V., GARMANOVA T.N., MARKARYAN D.R., GALLYAMOV E.A., KLIMOVICH P.S.

Moscow State University named after M.V. Lomonosov, Faculty of Fundamental Medicine (Lomonosov Moscow State University), st. Leninskie Gory, 1, 119991, Moscow, Russian Federation

Abstract:

The aim of this work was to study the role and relationship of the levels of the components of the urokinase system with lymphogenous metastasis in patients with colorectal cancer.

Materials and methods: the study was carried out on the basis of the Medical Scientific and Educational Center of the Moscow State University named after M.V. Lomonosov from 2019 to 2021. The study included healthy donors (control group) and patients with a verified diagnosis of stage I-III colorectal cancer in accordance with the inclusion criteria; all patients underwent surgical resection of the primary tumor with lymphadenectomy of the appropriate level. All patients underwent determination of the level of uPA and uPAR in blood serum before surgery. We also analyzed the clinical and demographic data of the patients, as well as the pathomorphological characteristics of the tumor.

Results. The study included 7 healthy donors and 49 patients with stage I-III colorectal cancer. The average level of serum urokinase in the control group was 2.7 ± 1.04 ng / ml, in the study group – 4.15 ± 1.9 ng / ml ($p = 0.071$), the level of the urokinase receptor in the control and study groups was 1.36 ± 0.8 ng / ml vs 3.22 ± 2.06 ng / ml ($p = 0.05$). The average level of serum urokinase in patients without and with lesions of lymph nodes was 3.4 ± 1.4 ng / ml and 4.4 ± 2.3 ng / ml ($p = 0.068$).

Conclusion. There is a tendency to an increase in the level of components of the urokinase system in the peripheral blood in patients with colon neoplasms in the preoperative period, depending on the presence of metastatic lesions of regional lymph nodes, which indicates the need for further research in this area.

Keywords: colorectal cancer, urokinase system, lymphogenous metastasis, urokinase, rectal cancer, colon cancer.

Введение

Колоректальный рак является одним из самых часто диагностируемых злокачественных новообразований в мире. Заболеваемость в старшей группе снижается, в то время как в группе младше 50 лет постепенно растет. Локализация КРР смещается из дистальных отделов в правые проксимальные [1, 2]. Смертность от КРР после небольшого падения к 2000м годам снова начинает расти: к примеру, смертность в мире с 492000 случаев в 2000 г. [3] поднялась до 935000 в 2020 г [4]. Данные статистики заставляют пересмотреть подходы к диагностике и лечению данного вида опухоли, дополнить их более прогрессивными и показательными методами, а также разработать новые стандарты прогнозирования исходов.

Из существующих на данный момент методов диагностики далеко не все включены в клинические рекомендации вследствие своей низкой чувствительности и специфичности, либо недостаточной доказательной базы. Старые методы инвазивной диагностики заменяются новыми, с лучшей разрешающей способностью и большим спектром действий, однако в условиях, когда гистологическое исследование является «золотым стандартом» диагностики КРР, оно не всегда применимо не только к первичной диагностике опухоли, но и масштабнее к прогнозированию прогрессирования и рецидивирования заболевания.

Из имеющихся неинвазивных методов диагностики, онкологические маркеры сыворотки крови, применявшиеся до настоящего времени, показали себя неэффективным инструментом оценки параметров прогнозирования, вследствие чего необходим поиск новых, более специфичных маркеров с лучшими показателями чувствительности и специфичности для конкретного заболевания.

На данный момент существует множество исследований на тему выявления роли урокиназной системы в отражении наличия, роста и рецидивирования опухолей, главным образом рака молочной железы, при этом для данного заболевания урокиназная система является доказанным опухолевым биомаркером. Эти данные позволяют предполагать наличие роли урокиназной системы в течении и прогрессировании КРР.

Мы предположили на основании данных о механизме действия урокиназной системы о ее роли в возникновении и прогрессировании лимфогенного метастазирования колоректального рака. Данное исследование было проведено для того, чтобы оценить роль

урокиназной системы в лимфогенном метастазировании колоректального рака.

Целью данной работы стало изучение роли и взаимосвязи уровней компонентов урокиназной системы с лимфогенным метастатизированием у пациентов с колоректальным раком.

Методы

Исследование было проведено на базе «Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова» с 2019 по 2021 год. В исследование были включены 7 здоровых доноров (контрольная группа) и 49 пациентов с колоректальным раком I-III стадии (I стадия n1=11, II n2=14, III n3=23), средний возраст составил 63,84 г., 25 женщин и 24 мужчины, всем пациентам была проведена хирургическая резекция первичной опухоли с лимфодиссекцией соответствующего уровня.

Критерии включения в исследование:

Возраст от 18 лет;

- Верифицированный рак толстой кишки без отдаленного метастазирования, потенциально радикально резектабельный;

- Отсутствие в анамнезе ранее установленного злокачественного новообразования иных локализаций;

- Отсутствие тяжелых инфекционных заболеваний (ВИЧ-инфекция, туберкулез, сифилис, прогрессирующее течение вирусных гепатитов В и С);

- Отсутствие декомпенсированных хронических заболеваний (ХСН IIА и выше, тяжелый сахарный диабет, тяжелая легочная гипертензия, рецидивирующая ТЭЛА) или хронических заболеваний в стадии обострения (ХОБЛ);

- Наличие информированного согласия.

Данные анамнеза, лабораторных показателей, инструментальных исследований, протоколы операции, патоморфологические заключения анализированы ретроспективно на основании историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в МНОЦ МГУ в период с 2019 по 2020 годы. Представленное распределение пациентов по стадии опухолевого процесса выполнено на основании данных патоморфологического исследования удаленных препаратов.

Сыворотку крови собирали утром натощак непосредственно перед хирургической операцией по резекции опухоли. Готовые образцы сыворотки маркировали и хранили при температуре – 20 °С. Периферическая кровь забиралась из кубитальной вены.

Для определения uPA и uPAR использовали образцы

сывороток крови 49 больных и 7 здоровых добровольцев, анализ проводили с помощью тест-системы «Human uPA/PLAU/URK PicoKine™ ELISA Kit, USA» и «Human uPAR/URKR/uPA Receptor PicoKine™ ELISA Kit, USA» в строгом соответствии с протоколом изготовителя. Перед началом исследования образцы сывороток крови размораживали и аккуратно перемешивали, в качестве стандарта использовали рекомбинантные uPA и uPAR человека.

Статистическая обработка:

Все полученные данные вносились в электронную базу данных в программе MS Excel. Статистическая обработка выполнялась в программе IBM SPSS Statistics 28 и Statistica 13.

Отдельно проводились сравнения групп пациентов с контрольной выборкой здоровых доноров; групп пациентов по полу, возрасту, локализации опухоли, патологоанатомической стадии Т, патологоанатомической стадии N, а также по патологоанатомическим показателям лимфоваскулярной, перинеуральной инвазии и опухолевого «почкования».

Для проверки распределения всех анализируемых количественных показателей на нормальность использовался одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова и критерий Шапиро-Уилка, уровень значимости – 0,05. При $p > 0,05$ подтверждается гипотеза об отсутствии различий между наблюдаемым распределением

признака и теоретически ожидаемым нормальным распределением.

Для определения различий между группами с ненормальным распределением использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок, если распределение не отличалось от нормального – использовался t-тест.

Показатели уровня урокиназы групп пациентов женского и мужского пола, а также групп с наличием и отсутствием дополнительных патологоанатомических изменений имели нормальное распределение. Для них использовался t-тест.

В связи с отсутствием нормального распределения остальных показателей хотя бы в одной из групп для дальнейшего анализа данных использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Отличия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Для определения значимости различий между средними в нескольких независимых группах был использован дисперсионный анализ ANOVA с проверкой апостериорных критериев (Тьюки HSD) для определения различающихся групп. Отличия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Из 49 пациентов настоящего исследования для 47 имелись данные по предоперационному уровню урокиназы uPA (нг/мл) и для 48 данные по предоперацион-

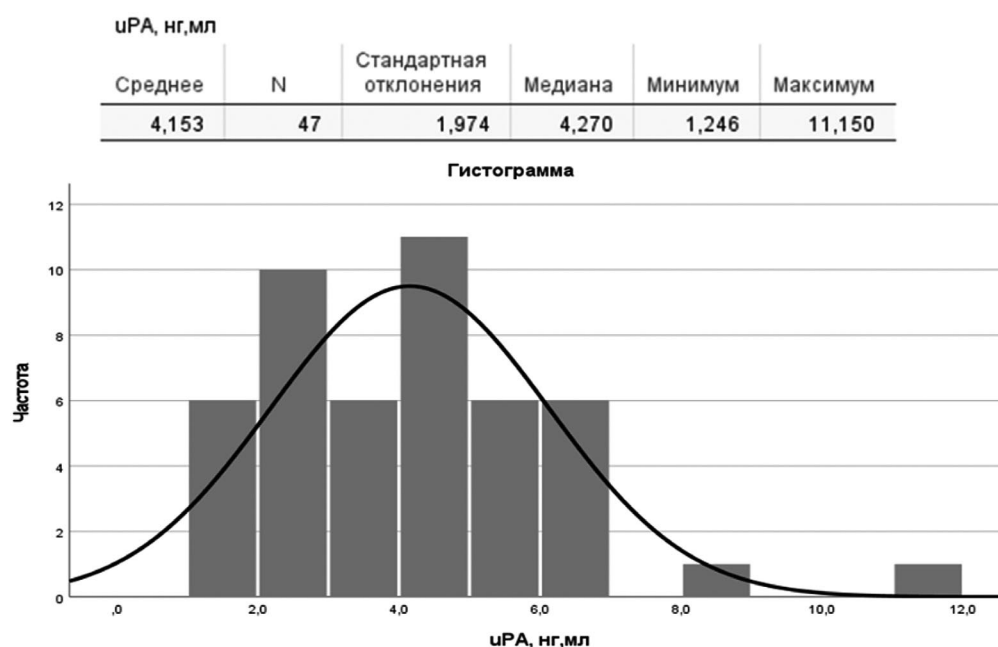


Рис. 1. Описательная статистика показателя уровня урокиназы у пациентов с КРР

Fig. 1. Descriptive statistics of the urokinase level indicator in patients with CRC

ному уровню рецептора урокиназы uPAR (нг/мл); для 49 пациентов имелись данные по различным клиническим и патоморфологическим характеристикам, которые представлены в приложении 1. В приложении 2 представлены данные здоровых добровольцев по уровню урокиназы uPA (нг/мл) и рецептора урокиназы uPAR (нг/мл).

Данные описательной статистики по уровню урокиназы uPA и ее рецептора uPAR группы пациентов с колоректальным раком представлены на рисунке 1 и рисунке 2.

На рисунках 3 и 4 представлены данные описательной характеристики уровня урокиназы и ее рецептора в контрольной группе здоровых добровольцев.

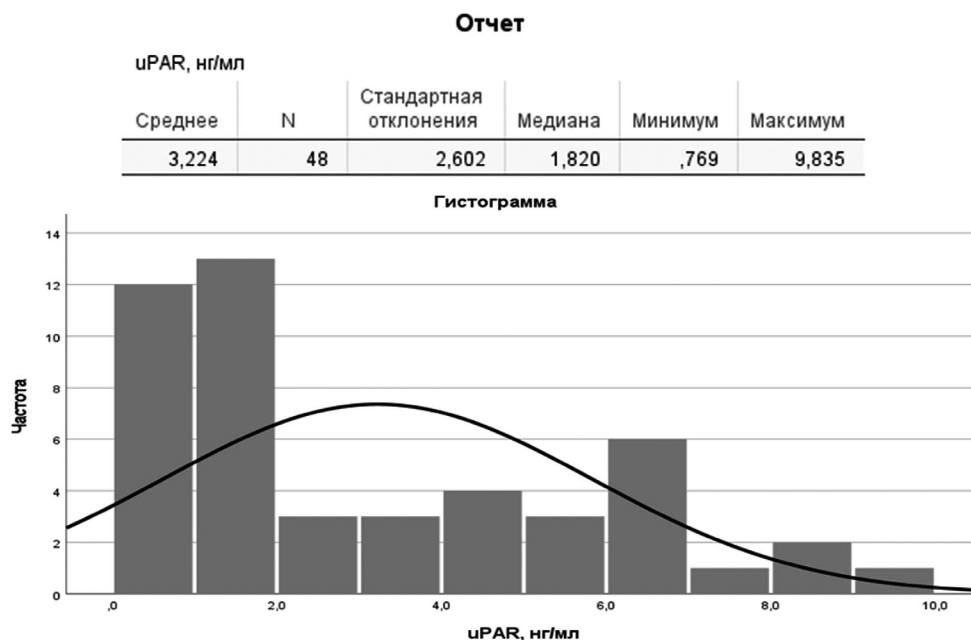


Рис. 2. Описательная статистика показателя уровня рецептора урокиназы у пациентов с КРР
Fig. 2. Descriptive statistics of the urokinase receptor level indicator in patients with CRC

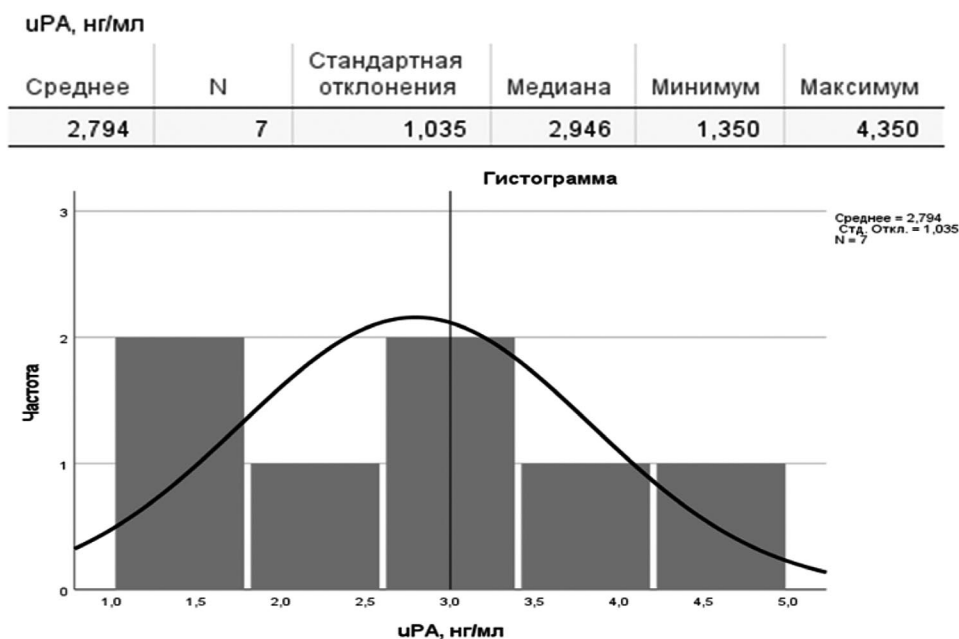


Рис. 3. Описательная статистика показателя уровня урокиназы у здоровых добровольцев
Fig. 3. Descriptive statistics of the urokinase level indicator in healthy volunteers

При анализе различий между выборками пациентов с КРР и контрольной группы по уровню урокиназы с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни для независимых выборок (рис. 5) получена асимптотическая значимость 0,071 ($p>0,05$). Однако, учитывая небольшой объем контрольной группы ($n=7$) и близкий к

значимому уровень достоверности различий между группами, полученные данные являются значимыми с клинической точки зрения и определяют необходимость дальнейших исследований с увеличением объема выборки. Мы можем расценивать такой результат как тенденцию к повышению уровня урокиназы при нали-

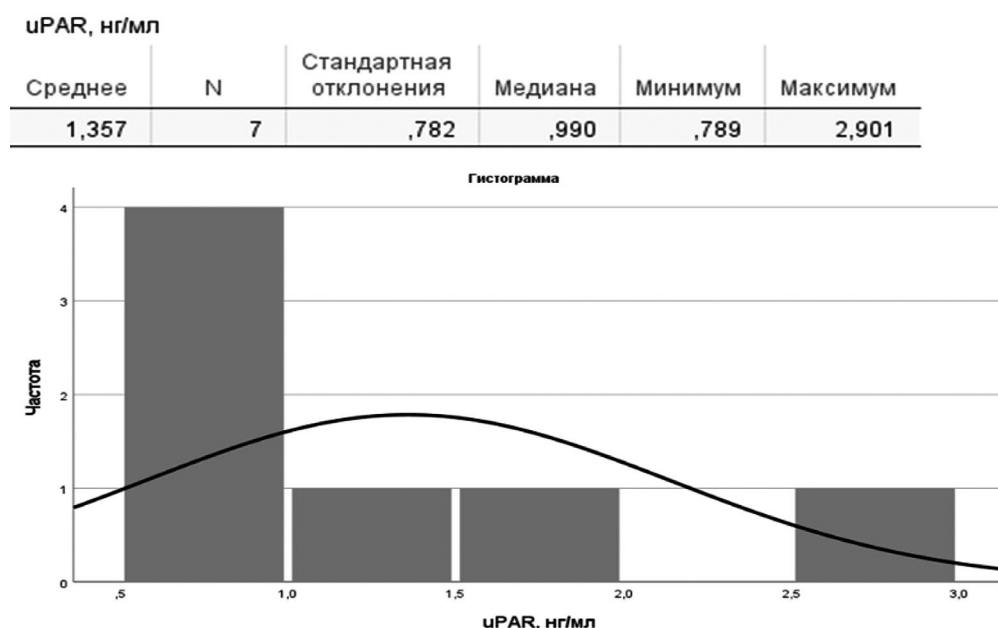


Рис. 4. Описательная статистика показателя уровня рецептора урокиназы у здоровых добровольцев
Fig. 4. Descriptive statistics of the urokinase receptor level indicator in healthy volunteers

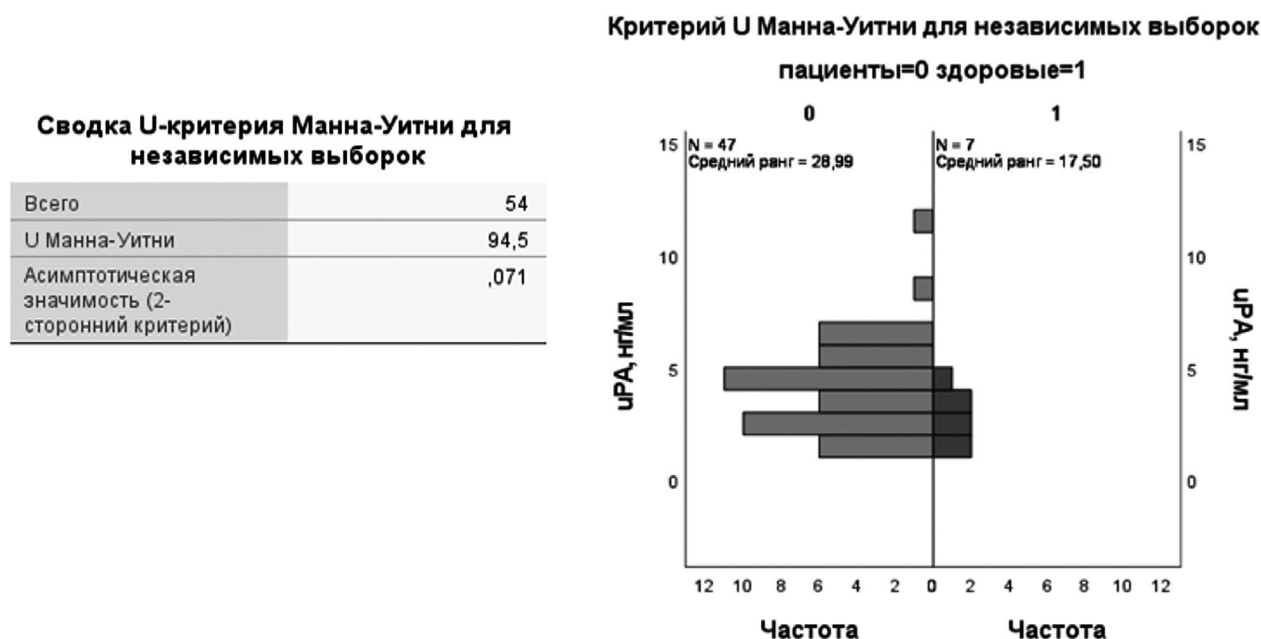


Рис. 5. Результаты сравнения значений сыровоточного уровня урокиназы в группах пациенты с КРР и здоровые добровольцы с помощью критерия Манна-Уитни
Fig. 5. Results of comparison of serum urokinase levels in groups of patients with colorectal cancer and healthy volunteers using the Mann-Whitney test

ции КРР, что позволило бы нам использовать данный маркер в диагностических и прогностических целях.

При анализе различий между выборками пациентов с КРР и контрольной группы по уровню рецептора уро-

киназы с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни для независимых выборок (рис. 6) получена асимптотическая значимость 0,052. Однако, учитывая небольшой объем контрольной группы (n=7) и

Сводка U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок

Всего	55
U Манна-Уитни	91,0
Асимптотическая значимость (2-сторонний критерий)	,052

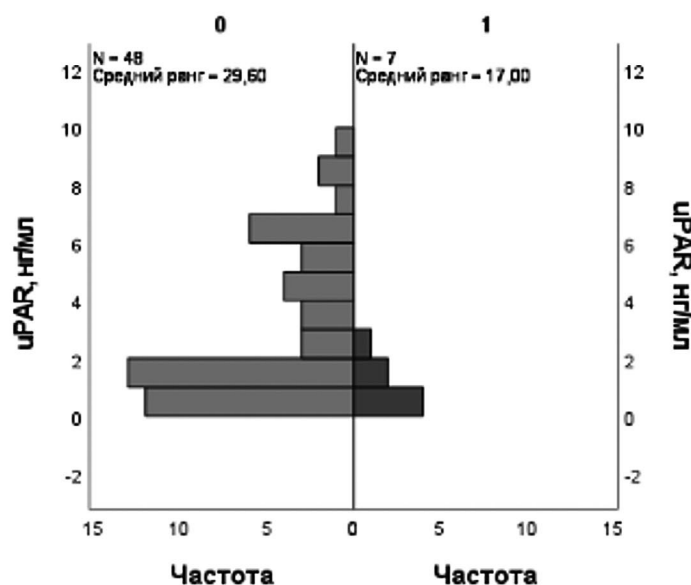


Рис. 6. Результаты сравнения сывороточного уровня рецептора урокиназы в контрольной группе и группе пациентов с КРР с помощью критерия Манна-Уитни

Fig. 6. Comparison of serum urokinase receptor levels in the control group and group of patients with CRC using the Mann-Whitney test

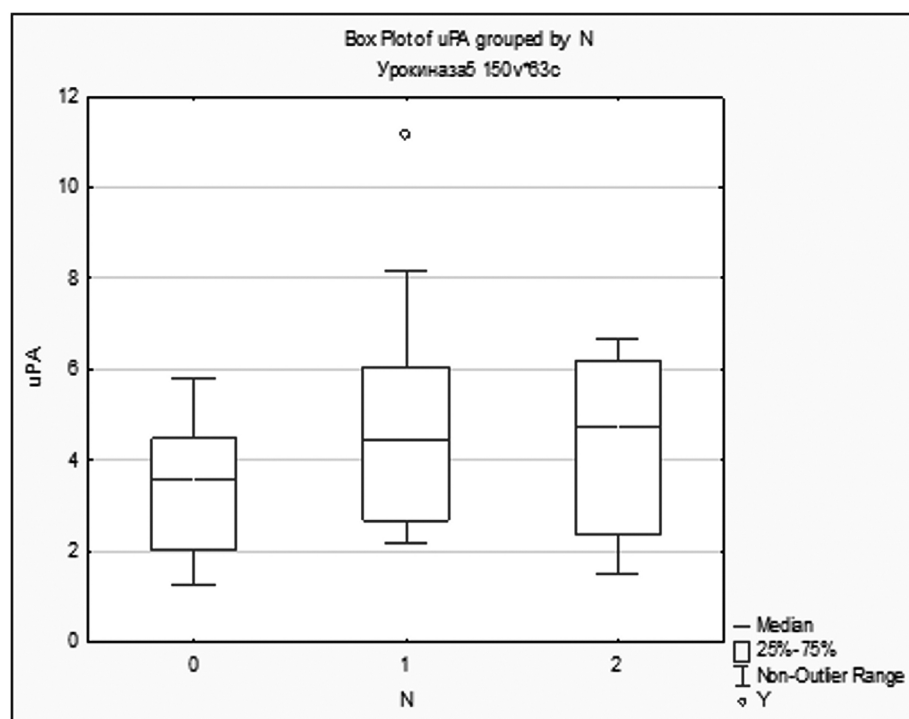


Рис. 7. Графическое представление различий показателя урокиназы uPA (нг/мл) по pN стадии опухоли

Fig. 7. Graphical representation of differences in urokinase uPA (ng / ml) by tumor stage pN

небольшие различия между нашей значимостью 0,052 и $p=0,05$, можно считать значимым различием между уровнем рецептора урокиназы у здоровых добровольцев и пациентов с КРР.

Мы провели сравнения выборок пациентов по патологоанатомическим стадиям pN, исходно было сформировано 3 группы N0, N1, N2.

На рисунке 7 и в таблице 1 представлены данные

Таблица 1.

Результаты сравнения уровня урокиназы у пациентов с КРР в зависимости от pN стадии заболевания с помощью дисперсионного анализа ANOVA

Table 1.

Results of comparing the level of urokinase in patients with CRC depending on the pN stage of the disease using analysis of variance ANOVA

Описательные статистики

uPA, нг/мл

	N	Среднее	Среднеквадратичное отклонение	Среднекв. Ошибка	Минимум	Максимум
0	20	3,386	1,402	,314	1,246	5,788
1	15	4,745	2,533	,654	2,185	11,150
2	6	4,365	2,061	,841	1,517	6,650
Всего	41	4,027	2,031	,317	1,246	11,150

ANOVA

uPA, нг/мл

	Сумма квадратов	ст.св.	Средний квадрат	F	знач.
Между группами	16,650	2	8,325	2,132	,133

Множественные сравнения

Зависимая переменная: uPA, нг/мл

Тьюки HSD

(I) N	(J) N	Средняя разность (I-J)	Среднекв. Ошибка	знач.
0	1	-1,360	,675	,123
	2	-,980	,920	,541
1	0	1,360	,675	,123
	2	,380	,955	,917
2	0	,980	,920	,541
	1	-,380	,955	,917

анализа различий по стадиям pN у пациентов с KPP для показателя урокиназы, который был проведен с помощью дисперсионного анализа ANOVA с проверкой апостериорных критериев (Тьюки HSD) для определения

различающихся групп. Значение критерия $0,133 > p=0,05$, следовательно, различия между группами отсутствуют, об этом же свидетельствуют более подробные сравнения.

Таблица 2.

Результаты сравнения уровня рецептора урокиназы у пациентов с KPP в зависимости от pN стадии заболевания с помощью дисперсионного анализа ANOVA

Table 2.

Results of comparing the level of the urokinase receptor in patients with CRC depending on the pN stage of the disease using analysis of variance ANOVA

Описательные статистики

uPAR, нг/мл

	N	Среднее	Среднеквадратичное отклонение	Среднекв. Ошибка	Минимум	Максимум
0	21	3,660	2,460	,537	,900	8,621
1	14	3,375	3,000	,802	,769	9,835
2	7	1,383	,866	,327	,801	3,250
Всего	42	3,185	2,569	,396	,769	9,835

ANOVA

uPAR, нг/мл

	Сумма квадратов	ст.св.	Средний квадрат	F	знач.
Между группами	27,971	2	13,985	2,249	,119

Множественные сравнения

Зависимая переменная: uPAR, нг/мл

Тьюки HSD

(I) N	(J) N	Средняя разность (I-J)	Среднекв. Ошибка	знач.
0	1	,285	,860	,941
	2	2,277	1,088	,105
1	0	-,285	,860	,941
	2	1,992	1,154	,209
2	0	-2,277	1,088	,105
	1	-1,992	1,154	,209

Анализ различий по стадиям pN у пациентов с КРР для показателя рецептора урокиназы был проведен с помощью дисперсионного анализа ANOVA с проверкой апостериорных критериев (Тьюки HSD) для определения различающихся групп (таблица 2, рис. 8). Значение критерия $0,119 > p=0,05$, следовательно, различия между группами отсутствуют, об этом же свидетельствуют более подробные сравнения.

Затем группы были укрупнены по принципу наличия или отсутствия поражения регионарных лимфоузлов. После проведения анализа статистических различий по стадии N у пациентов с КРР для показателя урокиназы с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни для независимых выборок – асимптотическая значимость составила 0,068, что немногим больше $p=0,05$, следовательно, различия по стадиям статистически не значимы, однако существует тенденция к различиям, и необходимо провести дальнейшие исследования. Аналогично для рецептора урокиназы асимптотическая значимость составила 0,085, что больше $p=0,05$, следовательно, различия по стадиям статистически не значимы,

однако существует тенденция к наличию различий.

Данные последних двух анализов свидетельствуют о тенденции к различиям по признаку полное отсутствие/наличие регионарного метастазирования опухоли, что говорит в пользу уже гипотезы о преобладающей роли урокиназной системы в процессах регионарного и отдаленного метастазирования.

Обсуждение

По данным литературы у пациентов с колоректальным раком повышенный дооперационный уровень suPAR в плазме продемонстрировал связь с плохой выживаемостью [5]. Yang и др. предположили, что uPA и uPAR могут использоваться в качестве независимых прогностических факторов для оценки выживаемости пациентов с колоректальным раком, метастазирования, а также в качестве терапевтических мишеней [6]. В своей работе мы также обнаружили более высокий уровень компонентов урокиназной системы у пациентов с колоректальным раком по сравнению со здоровыми добровольцами.

Целью данного исследования была непосредственная оценка роли урокиназной системы в лимфогенном

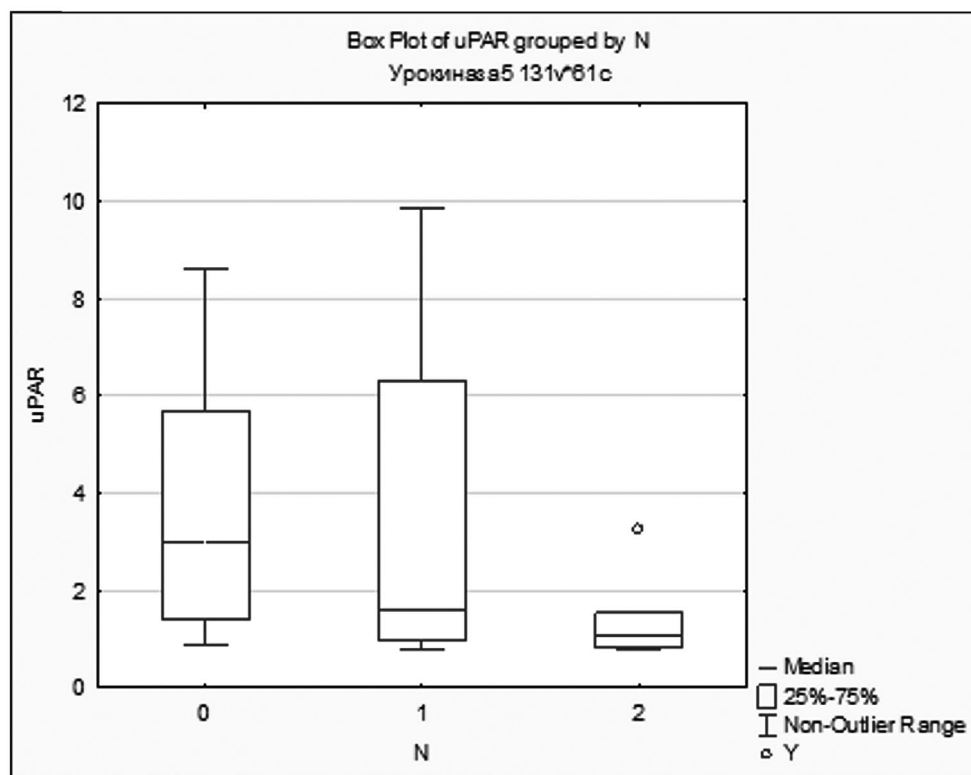


Рис. 8. Графическое представление различий показателя рецептора урокиназы uPAR (нг/мл) по pN стадии опухоли

Fig. 8. Graphical representation of differences in uPAR uPAR receptor (ng / ml) by pN tumor stage

метастазировании колоректального рака. Нами было обнаружено, что у пациентов с гистологически подтвержденным метастатически поражением лимфатических узлов значительно выше уровень компонентов урокиназной системы. Эта взаимосвязь обусловлена ролью урокиназной системы в канцерогенезе.

Система uPA играет важную роль в активации плазмينا из его неактивной формы пламиногена путем протеолитического расщепления. После активации система плазмينا вызывает деградацию фибрина, нескольких факторов свертывания крови и ЕСМ. Это, в свою очередь, действует как гомеостатический механизм при нормальном физиологическом заживлении ран. Кроме того, компоненты системы uPA – uPAR участвуют в протеолитической активации ряда факторов роста и цитокинов (например, основного фактора роста фибробластов, TGF- β и интерлейкина-1 бета), которые участвуют в миелопоэзе [7]. Degryse et al. продемонстрировали, что только uPA может индуцировать хемотаксис в гладкомышечных клетках крыс за счет его связывания с uPAR [8]. Более поздние исследования Мухиной и соавт. далее оптимизировали решающую роль uPA в обеспечении хемотаксиса [9]. Эти результаты предполагают, что протеолитический домен uPA не требуется для хемотаксиса. Кроме того, опосредованное антителами ингибирование uPAR блокировало хемотаксис, тогда как восстановление с помощью экзогенного uPAR обращало эти эффекты [10]. Распределение uPAR также различается между активно мигрирующими и немигрирующими клетками. Несмотря на то, что uPAR более предпочтительно распределяется на апикальной стороне или в фокальных контактах на поверхности немигрирующих клеток [11,12], во время миграции он перераспределяется на переднем крае мигрирующих клеток [13]. Таким образом, uPAR регулирует концентрацию и активность uPA в необходимых участках на поверхности мигрирующих клеток. Подобно uPA, его рецептор uPAR также играет важную роль во врожденном иммунном ответе посредством регуляции клеточной адгезии, миграции зависимым или независимым от uPA образом [63]. Блокада uPAR ограничивает миграцию лейкоцитов *in vitro*, а также препятствует привлечению Т-клеток *in vivo* [14]. В совокупности все эти исследования делают очевидным, что система uPA-uPAR находится на границе между фибринолизом, механизмами иммунного ответа и патологией [15].

Внеклеточный матрикс действует как барьер, сдер-

живающий опухолевые клетки в пределах своего первичного места происхождения, а протеолитическая деградация ЕСМ является ключевым событием во время роста, инвазии и метастазирования опухоли. Протеазы, которые могут вызывать деградацию ЕСМ, включают uPA, плазмин, катепсины и различные типы ММР. Во время метастазирования опухолевые клетки в различных случаях вызывают деградацию ЕСМ, чтобы покинуть первичный участок происхождения и мигрировать в отдаленные ткани по пути кровотока. Компоненты системы uPA-uPAR могут разрушать ЕСМ через активацию плазмينا или ММР. Деградация ЕСМ вызывает высвобождение различных типов факторов роста, которые действуют как петля обратной связи для усиления экспрессии различных компонентов системы uPA-uPAR, а также регуляции различных стадий метастазирования.

Известно, что компоненты систем uPA увеличивают клеточную адгезию и миграцию во время метастатического распространения опухолевых клеток. Роль uPAR в этом отношении изучена достаточно широко. В настоящее время установлено, что uPAR соединяет систему uPA с передачей сигналов GPCR, а также с некоторыми другими белками, такими как цитокератин 8, α -енолаза, для регулирования клеточной адгезии и миграции. PAI-1 может уменьшать миграцию клеток, подавляя взаимодействие между витронектином и интегрином $\alpha v \beta 3$.

Повышенная экспрессия uPAR в условиях гипоксии активирует нижестоящие сигнальные пути Akt и Rac1, что приводит к стимулированию ЕМП, а также к клеточной инвазии. Кроме того, блокирование экспрессии uPAR подавляло ЭМП, вызванное гипоксией. Это говорит о том, что uPAR играет роль в ЕМТ. Другие исследования показали, что таргетинг uPAR с помощью антител также ингибирует инвазию и метастазирование опухоли как *in vitro*, так и *in vivo*. Новые данные свидетельствуют о том, что опухолевые клетки секретируют различные типы внеклеточных везикул, которые обладают прометастатическим действием. Более высокие уровни uPA и PAI-1 были обнаружены во внеклеточных пузырьках различных опухолевых клеток, что указывает на возможное участие оси uPA в опосредованном экзосомами онкогенезе и метастазировании. Однако в будущем необходимы подробные исследования для подтверждения этого явления [16]. В исследовании *in vitro* было обнаружено, что фактор транскрипции GATA6 индуцирует миграцию и инвазию клеток KPP за

счет увеличения экспрессии uPA посредством Sp1-связанной активации промотора uPA [17]. Аналогичным образом, сообщалось, что фактор-1, производный стромальных клеток, индуцирует экспрессию и секрецию uPA путем стимуляции Sp1 и AP-1 связывания с промотором uPA в клеточных линиях DLD-1, SW48 и COLO205 [18].

Заключение

Определение чувствительности и специфичности урокиназной системы как маркера КРР является решающим в установлении пригодности данного показателя для клинической практики. На данный момент уровень урокиназы служит потенциально альтернативным лабораторным тестом, в перспективе заменяющим доказано незначимые уровни СЕА и СА19-9. Мы установили, что уровень компонентов урокиназной системы в периферической крови пациентов с новообразованиями толстой кишки по сравнению с таковым у здоровых добровольцев имеет различия, однако со статистическими ограничениями, связанными с малыми размерами выборки здоровых добровольцев. Имеется тенденция повышения уровня компонентов урокиназной системы в периферической крови у пациентов с колоректальным раком в дооперационном периоде в зависимости наличия метастатического поражения регионарных лимфоузлов, что говорит о возможности использования данного маркера для дооперационного прогнозирования лимфогенного метастазирования опухоли после проведения дальнейших более обширных исследований по данному направлению.

Литература/References

1. Seydaoglu G, Özer B, Arpacı N, Parsak CK, Eray IC. Trends in colorectal cancer by subsite, age, and gender over a 15-year period in Adana, Turkey: 1993-2008. *Turk J Gastroenterol.* 2013;24(6):521-31. <https://doi.org/10.4318/tjg.2013.0726>
2. Thörn M, Bergström R, Kressner U, Sparén P, Zack M, Ekblom A. Trends in colorectal cancer incidence in Sweden 1959-93 by gender, localization, time period, and birth cohort. *Cancer Causes Control.* 1998 Mar;9(2):145-52. <https://doi.org/10.1023/a:1008826109697>
3. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol.* 2001 Sep;2(9):533-43. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(01\)00486-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(01)00486-7)
4. Erratum: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2020 Jul;70(4):313. <https://doi.org/10.3322/caac.21609>
5. Riisbro R, Christensen IJ, Nielsen HJ, Brünner N, Nilbert M, Fernebro E. Preoperative plasma soluble urokinase plasminogen activator receptor as a prognostic marker in rectal cancer patients. An EORTC-Receptor and Biomarker Group collaboration. *Int J Biol Markers.* 2005 Apr-Jun;20(2):93-102.
6. Yang JL, Seetoo Dq, Wang Y, Ranson M, Berney CR, Ham JM, Russell PJ, Crowe PJ. Urokinase-type plasminogen activator and its receptor in colorectal cancer: independent prognostic factors of metastasis and cancer-specific survival and potential therapeutic targets. *Int J Cancer.* 2000 Sep 20;89(5):431-9. [https://doi.org/10.1002/1097-0215\(20000920\)89:5<431::aid-ijc6>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0215(20000920)89:5<431::aid-ijc6>3.0.co;2-v)
7. Hannocks MJ, Oliver L, Gabrilove JL, Wilson EL. Regulation of proteolytic activity in human bone marrow stromal cells by basic fibroblast growth factor, interleukin-1, and transforming growth factor beta. *Blood.* 1992 Mar 1;79(5):1178-84.
8. Degryse B, Resnati M, Rabbani SA, Villa A, Fazioli F, Blasi F. Src-dependence and pertussis-toxin sensitivity of urokinase receptor-dependent chemotaxis and cytoskeleton reorganization in rat smooth muscle cells. *Blood.* 1999 Jul 15;94(2):649-62.
9. Mukhina S, Stepanova V, Traktouev D, Poliakov A, Beabealashvilly R, Gursky Y, Minashkin M, Shevelev A, Tkachuk V. The chemotactic action of urokinase on smooth muscle cells is dependent on its kringle domain. Characterization of interactions and contribution to chemotaxis. *J Biol Chem.* 2000 Jun 2;275(22):16450-8. <https://doi.org/10.1074/jbc.M909080199>
10. Resnati M, Guttinger M, Valcamonica S, Sidenius N, Blasi F, Fazioli F. Proteolytic cleavage of the urokinase receptor substitutes for the agonist-induced chemotactic effect. *EMBO J.* 1996 Apr 1;15(7):1572-82.
11. Limongi P, Resnati M, Hernandez-Marrero L, Cremona O, Blasi F, Fazioli F. Biosynthesis and apical localization of the urokinase receptor in polarized MDCK epithelial cells. *FEBS Lett.* 1995 Aug 7;369(2-3):207-11. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(95\)00742-r](https://doi.org/10.1016/0014-5793(95)00742-r)
12. Myöhänen HT, Stephens RW, Hedman K, Tapiovaara H, Rønne E, Høyer-Hansen G, Danø K, Vaheri A. Distribution and lateral mobility of the urokinase-receptor complex at the cell surface. *J Histochem Cytochem.* 1993 Sep;41(9):1291-301. <https://doi.org/10.1177/41.9.8394852>
13. Estreicher A, Mühlhauser J, Carpentier JL, Orci L,

Vassalli JD. The receptor for urokinase type plasminogen activator polarizes expression of the protease to the leading edge of migrating monocytes and promotes degradation of enzyme inhibitor complexes. *J Cell Biol.* 1990 Aug;111(2):783-92. <https://doi.org/10.1083/jcb.111.2.783>

14. Mondino A, Blasi F. uPA and uPAR in fibrinolysis, immunity and pathology. *Trends Immunol.* 2004Aug; 25(8):450-5. <https://doi.org/10.1016/j.it.2004.06.004>

15. Gyetko MR, Sud S, Sonstein J, Polak T, Sud A, Curtis JL. Antigen-driven lymphocyte recruitment to the lung is diminished in the absence of urokinase-type plasminogen activator (uPA) receptor, but is independent of uPA. *J Immunol.* 2001 Nov 15;167(10):5539-42. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.10.5539>

16. Mahmood N, Mihalcioiu C, Rabbani SA. Multifaceted Role of the Urokinase-Type Plasminogen Activator (uPA) and Its Receptor (uPAR): Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Applications. *Front Oncol.* 2018 Feb 12;8:24. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00024>

17. Belaguli NS, Aftab M, Rigi M, Zhang M, Albo D, Berger DH. GATA6 promotes colon cancer cell invasion by regulating urokinase plasminogen activator gene expression. *Neoplasia.* 2010 Nov;12(11):856-65. <https://doi.org/10.1593/neo.10224>

18. Huang WS, Chin CC, Chen CN, Kuo YH, Chen TC, Yu HR, Tung SY, Shen CH, Hsieh YY, Guo SE, Shi CS, Liu TJ, Kuo HC. Stromal cell-derived factor-1/CXC receptor 4 and β 1 integrin interaction regulates urokinase-type plasminogen activator expression in human colorectal cancer cells. *J Cell Physiol.* 2012 Mar;227(3):1114-22. <https://doi.org/10.1002/jcp.22831>

Информация об авторах

Агапов Михаил Андреевич – доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры хирургии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова. <http://orcid.org/0000-0002-6569-7078>; getinfo911@mail.ru

Кривоносова Дарья Александровна – клинический ординатор отделения хирургии №1 медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова <https://orcid.org/0000-0002-7055-9008>; dachette-2010@mail.ru

Семина Екатерина – ведущий научный сотрудник ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, НИИ экспериментальной кардиологии, лаборатория молекулярной

эндокринологии; <http://orcid.org/0000-0002-3927-9286>; e-semina@yandex.ru

Какоткин Виктор Викторович – научный сотрудник отдела хирургии МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова, <https://orcid.org/0000-0003-0352-2317>; axtroz4894@gmail.com

Гарманова Татьяна Николаевна – к.м.н., доцент кафедры хирургии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; tatianagarmanova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Маркарян Даниил Рафаэлевич – к.м.н., доцент кафедры хирургии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; dmarkaryan@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2711-2400>

Галлямов Эдурад Абдулхаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) <https://orcid.org/0000-0002-6359-0998>

Климович Полина Сергеевна – научный сотрудник ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, НИИ экспериментальной кардиологии, лаборатория молекулярной эндокринологии; <https://orcid.org/0000-0002-8260-5542>; lex2050@mail.ru

Для корреспонденции

Гарманова Татьяна Николаевна – к.м.н., доцент кафедры хирургии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; tatianagarmanova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Information about authors

Mikhail A. Agapov – PhD, Professor of the Department of Surgery, Lomonosov Moscow State University. <http://orcid.org/0000-0002-6569-7078>; getinfo911@mail.ru

Daria A. Krivonosova – Clinical Resident of the Department of Surgery No. 1 of the Medical Scientific and Educational Center of the Moscow State University. M.V. Lomonosov Moscow State University; dachette-2010@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7055-9008>

Ekaterina V. Semina – Leading Researcher, National Research Medical Center for Cardiology, Ministry of Health

of Russia, Research Institute of Experimental Cardiology, Laboratory of Molecular Endocrinology; <http://orcid.org/0000-0002-3927-9286>; e-semina@yandex.ru

Viktor V. Kakotkin – Researcher, Department of Surgery, Moscow State University Medical Center. M.V. Lomonosov; axtroz4894@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0352-2317>

Tatiana N. Garmanova – PhD, docent of the Department of Surgery of Lomonosov Moscow State University; tatianagarmanova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Daniil R. Markaryan – PhD, docent of the Department of Surgery of Lomonosov Moscow State University; dmarkaryan@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2711-2400>

Gallyamov Edurad Abdulkhaevich – DM, PhD, Professor, Head of the Department of General Surgery, I.M. Sechenov (Sechenov University) <https://orcid.org/0000-0002-6359-0998>

Klimovich Polina Sergeevna – researcher, National Medical Research Center for Cardiology, Ministry of Health of Russia, Research Institute of Experimental Cardiology, Laboratory of Molecular Endocrinology; <https://orcid.org/0000-0002-8260-5542>; lex2050@mail.ru

For correspondence

Tatiana N. Garmanova – PhD, docent of the Department of Surgery of Lomonosov Moscow State University; tatianagarmanova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

научно-практический журнал

Хирургическая *практика*