

ISSN 1682-7392 (Print)
ISSN 2687-1424 (Online)

ВЕСТНИК

РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

BULLETIN

OF THE RUSSIAN MILITARY MEDICAL ACADEMY



<https://journals.eco-vector.com/1682-7392>



Том 23 Выпуск 3 2021
Volume Issue

УЧРЕДИТЕЛИ

- ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ
- ООО «Эко-Вектор»

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, лит. А, пом. 1Н
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-77762 от 10.02.2020

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Рекомендован ВАК

РЕДАКЦИЯ

194044, Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, д. 6
Тел. (812) 329-7194
Факс (812) 542-4609
E-mail: vmeda-nio@mil.ru

ПОДПИСКА

Подписка на печатную версию через интернет: www.journals.eco-vector.com
www.akc.ru
www.pressa-rf.ru
Объединенный каталог «Пресса России»
Подписной индекс – 70943; 80345

ИНДЕКСАЦИЯ

- РИНЦ
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- EBSCO

Проект реализован при финансовой поддержке Комитета по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга

Оригинал-макет

изготовлен ООО «Эко-Вектор».
Научный редактор: *В.Я. Апчел*
Корректор: *И.В. Смирнова*
Верстка: *А.Г. Хуторовская*

Подписано в печать 30.09.2021

Формат 60 × 90^{1/8}. Печать офсетная. Усл. печ. л. 36.
Тираж 500 экз. Цена свободная.
Отпечатано в ООО «Типография Экспресс В2В».
191180, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки,
д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1. Тел.: +7(812)646-33-77.
Заказ 1-7156-lv.

© Военно-медицинская академия
имени С.М. Кирова, 2021
© ООО «Эко-Вектор», 2021

ISSN 1682-7392 (Print)
ISSN 2687-1424 (Online)

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Том 23 | Выпуск 3 | 2021

Сквозной номер 75

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор

Крюков Евгений Владимирович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-8396-1936

Заместитель главного редактора

Котив Богдан Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Цыган Василий Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0003-1199-0911

Ответственный секретарь

Апчел Василий Яковлевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-7658-4856

Редакционная коллегия

Алексанин Сергей Сергеевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Беленький Игорь Григорьевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Бельских Андрей Николаевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Беляев Алексей Михайлович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-5580-4821

Благинин Андрей Александрович, д-р мед. наук, д-р психол. наук, профессор
(Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-3820-5752

Борисов Дмитрий Николаевич, канд. мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-6213-5117

Бржеский Владимир Всеволодович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-7361-0270

Будзинская Мария Викторовна, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия)

Будко Анатолий Андреевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Бунин Сергей Александрович, д-р фарм. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)

Волчков Владимир Анатольевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-5664-7386

Гайворонский Иван Васильевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Гайдар Борис Всеволодович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Гребнев Геннадий Александрович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Гусев Денис Александрович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Дворяничков Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Жданов Константин Валерьевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Железняк Игорь Сергеевич, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)

Иванов Андрей Михайлович, член-корр. РАН, д-р мед. наук профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Ивченко Евгений Викторович, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://journals.eco-vector.com/1682-7392>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».



Иллариошкин Сергей Николаевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Камалов Армаис Альбертович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Корнеев Игорь Алексеевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-7347-1901
Кузин Александр Александрович, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)
Куликов Алексей Николаевич, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)
Литвиненко Игорь Вячеславович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Лобзин Юрий Владимирович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-6934-2223
Майстренко Николай Анатольевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-1405-7660
Мирошниченко Юрий Владимирович, д-р фарм. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Мосоян Михаил Семенович, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)
Овчинников Дмитрий Валерьевич, канд. мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-8408-5301
Одинак Мирослав Михайлович, член-корр. РАН, д-р мед. наук профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-7314-7711
Парфенов Валерий Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Протощак Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Родионов Анатолий Антонович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Ромашенко Павел Николаевич, член-корр. РАН, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-8918-1730
Рыжман Николай Николаевич, канд. мед. наук (Санкт-Петербург, Россия)
Самойлов Владимир Олегович, член-корр. РАН, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Самохвалов Игорь Маркеллович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0003-1398-3467
Силин Алексей Викторович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-3533-5615
Софронов Александр Генрихович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0001-6339-0198
Софронов Генрих Александрович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-8587-1328
Тыренко Вадим Витальевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-0470-1109
Ушаков Игорь Борисович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Фисун Александр Яковлевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Халимов Юрий Шавкатович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Хоминец Владимир Васильевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Хритинин Дмитрий Федорович, член-корр. РАН, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Хубулава Геннадий Григорьевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Чепур Сергей Викторович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-5324-512X
Черешнев Валерий Александрович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)
ORCID: 0000-0003-4329-147X
Черкашин Дмитрий Викторович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Шамрей Владислав Казимирович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Шевченко Юрий Леонидович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-7473-7572
Шелепов Анатолий Михайлович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Щёголев Алексей Валерианович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-6431-439X
Шустов Сергей Борисович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-9075-8274
Щербук Юрий Александрович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Ягудина Роза Измаиловна, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-9080-332X
Янов Юрий Константинович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-9195-128X
Яременко Андрей Ильич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

FOUNDERS

- Military medical academy of S.M. Kirov, Russian Federation
- Eco-Vector

PUBLISHER

Eco-Vector

Address: 3 liter A, 1H, Aptekarsky pereulok, 191186, Saint Petersburg Russian Federation
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>

EDITORIAL

6, Akademika Lebedeva street, 194044 Saint Petersburg, Russian Federation
Phone: +7(812)3297194
E-mail: vestnikrmma@mail.ru
E-mail: vmeda-nio@mail.ru

SUBSCRIPTION

For print version:
www.journals.eco-vector.com
www.akc.ru
www.pressa-rf.ru

INDEXATION

- Russian Science Citation Index
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- EBSCO

ISSN 1682-7392 (Print)
ISSN 2687-1424 (Online)

BULLETIN OF THE RUSSIAN MILITARY MEDICAL ACADEMY

ISSN Key-title: Vestnik Rossijskoj Voenno-medicinskoj akademii

Volume 23 | Issue 3 | 2021

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

Evgeniy V. Kryukov, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-8396-1936

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Bogdan N. Kotiv, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Vasiliy N. Tsygan, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
ORCID: 0000-0003-1199-0911

EXECUTIVE SECRETARY

Vasiliy Y. Apchel, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-7658-4856

EDITORIAL BOARD

Sergey S. Aleksanin, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Igor' G. Belen'kiy, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Andrey N. Bel'skikh, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Aleksey M. Belyaev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-5580-4821

Andrey A. Blagin, MD, D.Sc. (Psychology), Professor (Saint Petersburg, Russia)
ORCID: 0000-0002-3820-5752

Dmitriy N. Borisov, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)
ORCID: 0000-0002-6213-5117

Vladimir V. Brzheskiy, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-7361-0270

Mariya V. Budzinskaya, MD (Saint Petersburg, Russia)

Anatoliy A. Budko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Sergey A. Bunin, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Vladimir A. Volchkov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-5664-7386

Ivan V. Gayvoronskiy, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Boris V. Gaydar, Academician of the Russian Academy of Sciences MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Gennadiy A. Grebnev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Denis A. Gusev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Vladimir V. Dvoryanchikov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Igor' S. Zheleznyak, MD, Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)

Konstantin V. Zhdanov, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://journals.eco-vector.com/1682-7392>. Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher — the Eco-Vector publishing house.

Andrey M. Ivanov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Evgeniy V. Ivchenko, MD, Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)
Sergey N. Illarioshkin, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Armais A. Kamalov, MD, Professor (Moscow, Russia)
Igor' A. Korneev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Aleksandr A. Kuzin, MD, Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)
Aleksey N. Kulikov, MD, Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)
Igor' V. Litvinenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Yuriy V. Lobzin, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-6934-2223
Nikolay A. Maystrenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-1405-7660
Yuriy V. Miroshnichenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Mikhail S. Mosoyan, MD, Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)
Dmitriy V. Ovchinnikov, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)
 ORCID: 0000-0001-8408-5301
Miroslav M. Odinak, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-7314-7711
Valeriy E. Parfenov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Gennadiy N. Ponomarenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Vladimir V. Protoshchak, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Anatoliy A. Rodionov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Pavel N. Romashchenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-8918-1730
Nikolay N. Ryzhman, Cand. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia)
Vladimir O. Samoylov, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences MD, Professor
 (Saint Petersburg, Russia)
Igor' M. Samokhvalov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0003-1398-3467
Aleksey V. Silin, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-3533-5615
Aleksandr G. Sofronov, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences MD, Professor
 (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-6339-0198
Genrikh A. Sofronov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor
 (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-8587-1328
Vadim V. Tyrenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-0470-1109
Igor' B. Ushakov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor
 (Moscow, Russia)
Aleksandr Y. Fisun, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor
 (Moscow, Russia)
Yuriy S. Khalimov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Vladimir V. Khominets, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Dmitriy F. Khritinin, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor
 (Saint Petersburg, Russia)
Gennadiy G. Khubulava, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor
 (Saint Petersburg, Russia)
Sergey V. Chepur, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-5324-512X
Valeriy A. Chereshev, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor
 (Ekaterinburg, Russia) ORCID: 0000-0003-4329-147X
Dmitriy V. Cherkashin, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Vladislav K. Shamrey, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Yuriy L. Shevchenko, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia)
 ORCID: 0000-0001-7473-7572
Anatoliy M. Shelepov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Sergey B. Shustov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-9075-8274
Aleksey V. Shchegolev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-6431-439X
Yuriy A. Shcherbuk, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor
 (Saint Petersburg, Russia)
Roza I. Yagudina, MD, Professor (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-9080-332X
Yuriy K. Yanov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Saint Petersburg,
 Russia) ORCID: 0000-0001-9195-128X
Andrey I. Yaremenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

	<i>В.Ю. Майстренко, П.Н. Ромащенко, Н.А. Чербилло, В.С. Довганюк</i> Эндогенный гиперкортизолизм: достижения и перспективы в диагностике и лечении	9
	<i>А.А. Сазонов, Н.А. Майстренко, П.Н. Ромащенко, И.А. Макаров</i> Комплексная оценка результатов геморроидэктомии с латеральной ультразвуковой диссекцией в режиме «резания»	17
	<i>А.В. Гордиенко, Н.Н. Шихвердиев</i> Эпидемиологические аспекты патологии аортального клапана	23
	<i>П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко, Д.О. Вшивцев, Д.С. Криволапов, А.С. Прядко</i> Безопасность в хирургии околощитовидных желез. Инновации диагностики и минимально инвазивных операций	29
	<i>Р.С. Аракельян, С.А. Шеметова, О.А. Ванюкова, Г.Л. Шендо, Н.В. Полянская, Т.В. Никешина</i> Санитарно-паразитологическое и санитарно-бактериологическое состояние почвы Астраханской области	35
	<i>С.Г. Блюмина, П.Н. Ромащенко, И.С. Железняк</i> Навигация и проектирование хирургического вмешательства на надпочечниках при помощи компьютерно-томографических технологий	41
	<i>Ю.Е. Ромашова, В.Н. Вильянинов, Н.В. Бельгесов, С.П. Калеко</i> Обследование потенциальных доноров на наличие иммуноглобулинов М и G к новой коронавирусной инфекции	49
	<i>Р.К. Алиев, П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко, А.С. Прядко, А.К. Алиев</i> Непреднамеренные травмы желчевыводящих протоков: пути профилактики и лечения	55
	<i>А.А. Сазонов, Н.А. Майстренко, П.Н. Ромащенко</i> Молекулярно-биологические аспекты прогнозирования онкологической эффективности циторедуктивных операций при метастатическом раке толстой кишки	61
	<i>С.Г. Блюмина, П.Н. Ромащенко, И.С. Железняк</i> Алгоритм диагностики субклинических форм новообразований надпочечников	67
	<i>В.Б. Самедов, П.Н. Ромащенко, Г.О. Ревин</i> Обоснование диагностического алгоритма и лечебной тактики у больных хроническим медленно-транзитным запором	75
	<i>М.В. Лысанюк, П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко</i> Актуальные аспекты диагностики и лечения больных, страдающих нейроэндокринными опухолями	83
	<i>П.Н. Ромащенко, Ал.А. Курыгин, В.В. Семенов, А.А. Мамошин</i> Эндовидеогерниопластика у больных паховыми грыжами: преимущества и недостатки	93
	<i>В.А. Ирдеева, Р.С. Аракельян, Е.И. Окунская, С.Ф. Карпенко, Г.Л. Шендо</i> Эпидемиологические аспекты токсокароза в астраханской области за 2000–2019 гг.	101
	<i>Е.С. Жеребцов, П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко</i> Холедохолитиаз: современные возможности диагностики и хирургического лечения	109
	<i>Е.И. Чумасов, П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко, В.Б. Самедов, Е.С. Петрова, Д.Э. Коржеский</i> Патогистологическое исследование ганглиозных сплетений сигмовидной кишки больных хроническим медленно-транзитным запором	117
	<i>П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко, А.И. Кузнецов, А.С. Прядко, А.К. Алиев</i> Обоснование способа разрешения механической желтухи у больных злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны	125
	<i>С.А. Ракул, П.Н. Ромащенко, К.В. Поздняков, Н.А. Майстренко</i> Отдаленные результаты хирургического лечения рака почки при новообразованиях СТ1 стадии	133

А.А. Феклюнин, П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко, В.С. Оман

Профилактика осложнений транспилярных эндоскопических вмешательств 141

Б.Н. Шах, М.А. Абдулаев, А.М. Авадеев, Е.Ю. Струков, А.В. Щеголев, В.А. Волчков

Особенности интенсивной терапии больных, страдающих осложненным дивертикулёзом ободочной кишки. 149

В.В. Семенов, С.А. Прудьева, Ал.А. Курыгин

Инфекционно-воспалительные осложнения после эндоскопических герниопластик

у больных послеоперационными вентральными грыжами: особенности диагностики и тактики лечения 157

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В.Н. Адаменко, К.П. Головки, Т.Н. Суборова, Я.Г. Торопова, Д.А. Зайчиков

Разработка и экспериментальная оценка медицинских изделий для защиты выпавших органов брюшной полости на модели эквентрации 165

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Ю.В. Мирошниченко, М.П. Щерба, А.В. Меркулов

Подходы к обоснованию целевой субсидии на лекарственное обеспечение при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях в военно-медицинских организациях 177

ОБЗОРЫ

А.В. Степанов, В.А. Мясников, В.Я. Апчел

Перспективы совершенствования иммунопрофилактики опасных инфекционных заболеваний 189

А.В. Денисов, В.В. Хоминец, С.М. Логаткин, А.В. Анисин, А.П. Божченко

Разработка шкалы оценки тяжести минно-взрывных ранений защищенных нижних конечностей человека 195

А.В. Москалев, Б.Ю. Гумилевский, В.Я. Апчел, В.Н. Цыган

Трансдифференциация стволовых клеток. От клетки к организму. 205

А.Е. Ким, Е.Б. Шустов, А.В. Лемещенко, В.Н. Цыган

Патофизиологические основы формирования дезадаптаций в условиях высокогорья и полярных зон 215

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Н.А. Майстренко, П.Н. Ромащенко

180 лет служения Отечеству (к юбилею кафедры и клиники факультетской хирургии им. С.П. Федорова). 223

Г.А. Софронов, Е.В. Мурзина, А.В. Денисов, О.М. Веселова, Т.Г. Крылова

История научно-исследовательской лаборатории (лекарственной и экологической токсикологии)

Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова 229

П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко, А.К. Алиев, Р.К. Алиев

Развитие хирургии желчевыводящих протоков научной школой профессора С.П. Федорова 239

ХРОНИКА

В.Я. Апчел, В.Н. Голубев

Профессор Александр Сергеевич Мозжухин (к 100-летию со дня рождения) 247

Г.А. Софронов, Т.П. Преображенская, М.А. Луцык, В.А. Башарин

Выдающийся токсиколог — профессор Николай Васильевич Саватеев (к 100-летию со дня рождения) 253

Е.В. Давыдова, А.В. Старков, А.Н. Гребенюк

К столетию Равиля Гарифовича Имангулова 259

В.В. Юсупов, В.П. Ганопольский, Б.В. Овчинников, Т.В. Самбукова

Профессор Иван Диомидович Кудрин (к 100-летию со дня рождения) 267

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

 N.A. Maistrenko, P.N. Romashchenko, V.Yu. Cherebillo, V.S. Dovganyuk	
 Endogenous hypercorticism: achievements and prospects in diagnosis and treatment	9
A.A. Sazonov, N.A. Maistrenko, P.N. Romashchenko, I.A. Makarov	
Comprehensive assessment of hemorrhoidectomy with lateral ultrasonic dissection in the “cut” mode	17
A.V. Gordienko, N.N. Shikhverdiev	
Epidemiological aspects of the aortic valve pathology	23
P.N. Romashchenko, N.A. Maistrenko, D.O. Vshytsev, D.S. Krivolapov, A.S. Pryadko	
Safety in parathyroid surgery: innovation in diagnostic and minimally invasive operations	29
R.S. Arakelyan, S.A. Shemetova, O.A. Vanyukova, G.L. Shendo, N.V. Polyanskaya, T.V. Nikeshina	
Sanitary parasitological and sanitary-bacteriological condition of the soil in the Astrakhan region	35
S.G. Blyumina, P.N. Romashchenko, I.S. Zheleznyak	
 Navigation and design of adrenal surgery with the aid of computed tomography	41
Yu.E. Romashova, V.N. Vilyaninov, N.V. Belgesov, S.P. Kaleko	
 Screening of potential donors for immunoglobulins M and G to new coronavirus infection	49
R.K. Aliev, P.N. Romashchenko, N.A. Maistrenko, A.S. Pryadko, A.K. Aliev	
Surgical treatment in patients with chronic pancreatitis in a multidisciplinary hospital	55
A.A. Sazonov, N.A. Maistrenko, P.N. Romashchenko	
 Molecular and biological aspects of forecasting the oncological efficiency of cytoreductive surgery in metastatic colon cancer	61
S.G. Blyumina, P.N. Romashchenko, I.S. Zheleznyak	
Diagnostic algorithm of the subclinical forms of adrenal neoplasms	67
V.B. Samedov, P.N. Romashchenko, G.O. Revin	
Justification of the diagnostic algorithm and treatment strategies in patients with severe chronic slow-transit constipation	75
M.V. Lysanyuk, P.N. Romashchenko, N.A. Maistrenko	
Current aspects of diagnosis and treatment of patients with neuroendocrine tumors	83
P.N. Romashchenko, A.I. Kurygin, V.V. Semenov, A.A. Mamoshin	
Endovideogernioplasty in patients with inguinal hernias: advantages and disadvantages	93
V.A. Irdeeva, R.S. Arakelyan, E.I. Okunskaya, S.F. Karpenko, G.L. Shendo	
Epidemiological aspects of toxocariasis in the Astrakhan region in 2000–2019	101
E.S. Zhrebtsov, P.N. Romashchenko, N.A. Maistrenko	
 Cholelithiasis: modern possibilities of diagnosis and surgical treatment	109
E.I. Chumasov, P.N. Romashchenko, N.A. Maistrenko, V.B. Samedov, E.S. Petrova, D.E. Korzhevsky	
Pathohistological study of the ganglion plexuses of the sigmoid colon in patients with chronic slow-transit constipation	117
P.N. Romashchenko, N.A. Maistrenko, A.I. Kuznetsov, A.S. Pryadko, A.K. Aliev	
Choice of treatment method of obstructive jaundice in patients with tumors of the hepatopancreatobiliary region	125
S.A. Rakul, P.N. Romashchenko, K.V. Pozdnyakov, N.A. Maistrenko	
Long-term results of surgical treatment for stage cT1 kidney cancer	133

A.A. Feklyunin, P.N. Romashchenko, N.A. Maistrenko, V.S. Omran

Prevention of complications of transpapillary endoscopic interventions 141

B.N. Shah, M.A. Abdulaev, A.M. Avdeev, E.U. Strukov, A.V. Shegolev, V.A. Volchkov

Special aspects of intensive care of patients with complicated diverticulosis of the colon 149

V.V. Semenov, S.A. Prudieva, A.I.A. Kurygin

Infectious and inflammatory complications after endoscopic hernioplasty in patients with postoperative ventral hernias: features of diagnosis and treatment strategies. 157

EXPERIMENTAL RESEARCH

V.N. Adamenko, K.P. Golovko, T.N. Suborova, Ya.G. Toropova, D.A. Zaichikov

The development and experimental assessment of medical devices protecting eviscerated abdominal organs using the eventration model. 165

ORGANIZATION OF HEALTHCARE

Yu.V. Miroshnichenko, M.P. Shcherba, A.V. Merkulov

Approaches to the justification of targeted subsidies for drugs in providing medical care in ambulatory conditions in military medical organizations. 177

REVIEWS

A.V. Stepanov, V.A. Myasnikov, V.Ya. Apchel

Prospects for improving immunoprophylaxis of infectious diseases 189

A.V. Denisov, B.B. Khomeinets, S.M. Logatkin, A.V. Anisin, A.P. Bozhchenko

Development of mine-blast trauma severity score for lower extremities in men. 195

A.V. Moskalev, B.Yu. Gumilevskiy, V.Ya. Apchel, V.N. Tsygan

Transdifferentiation of stem cells: from the cell to the body. 205

A.E. Kim, E.B. Shustov, A.V. Lemeshchenko, V.N. Tsygan

Pathophysiological bases of maladjustment formation in high mountains and polar zones. 215

HISTORY OF MEDICINE

N.A. Maistrenko, P.N. Romashchenko

180 Years of serving the homeland (for the anniversary of the department and clinic of faculty surgery of S.P. Fedorov). 223

G.A. Sofronov, E.V. Murzina, A.V. Denisov, O.M. Veselova, T.G. Krylova

History of the Research Laboratory (Medicinal and Environmental Toxicology) of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 229

P.N. Romashchenko, N.A. Maistrenko, A.K. Aliev, R.K. Aliev

Evolution of bile duct surgery by the scientific school of professor S.P. Fedorov. 239

CHRONICLE

V.Ya. Apchel, V.N. Golubev

Professor Alexander Mozhukhin (by the 100th anniversary of his birth) 247

G.A. Sofronov, T.N. Preobrazhenskaya, M.A. Lutsyk, V.A. Basharin

Outstanding toxicologist: professor Nikolay Vasilevich Savateev (100th birth anniversary). 253

E.V. Davydova, A.V. Starkov, A.N. Grebenyuk, V.V. Yusupov, V.V. Ganapolsky, B.V. Ovchinnikov, T.V. Sambukova

The 100th birth anniversary of Ravil Garifovich Imangulov. 259

V.V. Yusupov, V.V. Ganapolsky, B.V. Ovchinnikov, T.V. Sambukova

Professor Ivan Diomidovich Kudrin (100th birth anniversary) 267

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma73193>

ENDOGENOUS HYPERCORTICISM: ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

N.A. Maistrenko¹, P.N. Romashchenko¹, V.Yu. Cherebillo², V.S. Dovganyuk¹¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia² Pavlov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The results of examination and treatment of 647 patients with endogenous hypercortisolism were studied: pituitary corticotropinoma was detected in 494 (76.4%) patients, corticosteroma and pre — corticosteroma of the adrenal gland — in 142 (21.9%), bilateral macro-nodular hyperplasia of the adrenal glands of primary adrenal origin—in 11 (1.7%). Differential diagnosis of clinical forms of endogenous hypercortisolism was based on the assessment of the level of adrenocorticotrophic hormone and cortisol, both in peripheral blood, and with selective bilateral blood sampling from the adrenal veins and lower stony sinuses, and the study of the nature of samples with 8 mg of dexamethasone. Topical diagnostics consisted in assessing the state of the adrenal glands and pituitary gland during computed tomography and magnetic resonance imaging with the use of contrast agents, and the use of special software 3D-Volume Rendering Technique allowed optimizing tactical and technical approaches to performing surgical interventions. Of the operated patients with adrenocorticotrophic hormone dependent endogenous hypercortisolism, total removal according to the control magnetic resonance imaging was achieved in 92.3% of cases, subtotal — in 7.7%. However, hormonal remission was achieved only in 82.4% of cases. All patients with corticosteroma and pre-corticosteroma of the adrenal gland underwent adrenalectomy: in 6 patients by open method, in 136 patients by endovideosurgical method (in 11 patients by laparoscopic method, in 124 patients by retroperitoneoscopic method, and in 1 patient by thoracoscopic transdiaphragmatic adrenalectomy). In all patients, the operation led to recovery. Patients with benign macronodular hyperplasia of the adrenal glands needed conservative treatment with steroidogenesis blockers. Indications for surgical treatment in the volume of unilateral adrenalectomy occurred only in 2 patients.

Keywords: endogenous hypercortisolism; corticotropinoma; corticosteroma; differential diagnosis; stony sinus catheterization; transsphenoidal pituitary resection; endovideosurgical adrenalectomy.

To cite this article:

Maistrenko NA, Romashchenko PN, Cherebillo VYu, Dovganyuk VS. Endogenous hypercorticism: achievements and prospects in diagnosis and treatment. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):9–16. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma73193>

Received: 30.06.2021

Accepted: 14.08.2021

Published: 15.09.2021

Научная статья

УДК 616.458.72-008.61-07-089

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma73193>

ЭНДОГЕННЫЙ ГИПЕРКОРТИЗОЛИЗМ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Н.А. Майстренко¹, П.Н. Ромащенко¹, В.Ю. Черebilло², В.С. Довганюк¹¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Изучены результаты обследования и лечения 647 больных эндогенным гиперкортизолизмом: кортикотропинома гипофиза выявлена у 494 (76,4%) пациентов, кортикостерома и прекортикостерома надпочечника — у 142 (21,9%), двухсторонняя макроузловая гиперплазия надпочечников первично надпочечникового генеза — у 11 (1,7%). Дифференциальная диагностика клинических форм эндогенного гиперкортизолизма основывалась на оценке уровня адренокортикотропного гормона и кортизола как в периферической крови, так и при селективном двустороннем заборе крови из надпочечниковых вен и нижних каменистых синусов, изучении характера проб с 8 мг дексаметазона. Топическая диагностика заключалась в оценке состояния надпочечников и гипофиза при компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии с применением контрастных препаратов, а использование специального программного обеспечения 3D-техники объемного рендеринга позволяло оптимизировать тактические и технические подходы к выполнению оперативных вмешательств. Тотального удаления кортикотропиномы гипофиза, по данным контрольной магнитно-резонансной томографии, удалось достичь в 92,3% случаев, субтотального — в 7,7%. Однако гормональной ремиссии удалось достичь только в 82,4% наблюдений. Всем больным кортикостеромой и прекортикостеромой надпочечника выполнена адреналэктомия: у 6 открытым способом, у 136 — эндовидеохирургическим (у 11 — лапароскопическим, у 124 — ретроперитонеоскопическим способом и у 1 больного выполнена торакоскопическая трансдиафрагмальная адреналэктомия. У всех больных операция привела к выздоровлению. Больные, страдающие доброкачественной макроузловой гиперплазией надпочечников, нуждались в консервативном лечении блокаторами стероидогенеза. Показания к хирургическому лечению в объеме односторонней адреналэктомии возникли у 9 больных.

Ключевые слова: эндогенный гиперкортизолизм; кортикотропинома; кортикостерома; дифференциальная диагностика; катетеризация каменистых синусов; транссфеноидальная резекция гипофиза; эндовидеохирургическая адреналэктомия.

Как цитировать:

Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Черebilло В.Ю., Довганюк В.С. Эндогенный гиперкортизолизм: достижения и перспективы в диагностике и лечении // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 9–16. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma73193>

BACKGROUND

This year marks the 180th anniversary of one of the oldest surgical clinics in Russia, the S.P. Fedorov Clinic of Departmental Surgery of S.M. Kirov Military Medical Academy (MMA), founded by N.I. Pirogov in 1841. Since then, many generations of our department's scientists, including outstanding globally renowned surgeons, have enriched various areas of surgery. In particular, their contribution to the development of endocrine surgery and, in particular, to the study and treatment of endogenous hypercortisolism (EH) should be emphasized.

The founder of this section of endocrine surgery in Russia is the great surgeon, scientist, and teacher, Sergey Petrovich Fedorov, whose name our clinic bears. It is historically accurate that the first surgery on the pituitary gland in Russia, transnasal hypophysectomy for adenoma of its anterior lobe with the development of acromegaly, was performed in our clinic in 1914 by S.P. Fedorov.

From 1903 to 1936, during the directorship of S.P. Fedorov, the departmental team performed up to 20% of surgeries on endocrine organs. The development of endocrine surgery at the MMA was so successful that, in 1926, the clinic of the then-hospital surgery was visited by the eminent American surgeon and scientist William Mayo as a sign of respect and for educational purposes. The clinic staff was actively interested in the achievements of the current leading scientists who dealt with surgical endocrinology problems. In particular, V.N. Shamov did his internship at the clinic of the famous American neurosurgeon H.W. Cushing [1].

V.M. Sitenko became the chairperson after V.N. Shamov and continued developing scientific techniques in adrenal surgery. In 1961, at the beginning of his leadership of the Department of Faculty Surgery, V.M. Sitenko performed the first bilateral adrenalectomy in Russia. The next period in the development of endocrine surgery at the department, headed by Professor A.I. Nechay, was marked by the introduction of minimally invasive technologies for examining EH patients (ultrasound, US, computed tomography, CT, magnetic resonance imaging, MRI). Also, numerous scientific publications presented the results of studies conducted jointly with neurosurgery, radiology, pathology, anesthesiology employees, and others.

Analyzing the results of studies conducted in the clinic enabled the investigators to conclude that tumor and nontumor changes in the adrenal glands have a common pathogenesis in EH. The data obtained confirmed the assumptions formulated in 1955 by the academician V.G. Baranov that hyperplasia, adenoma, and cancer of the adrenal cortex can be manifestations of a single process. It was demonstrated that with the progression of the disease, morphological changes of a focal nature (tumor), and possibly the entire tissue of the adrenal glands, can acquire functional "independence" and that the functional

significance of neoplasms of the adrenal cortex is not equal. A tumor detected in the adrenal gland does not always cause manifestations of EH. When choosing a method to treat this syndrome, these aspects must be considered, especially to rule out the "autonomous" functioning of the adrenal glands that are not affected by the tumor [3]. The data obtained are presented in the thesis research of V.M. Trofimov (1986), A.G. Vavilov (1992), and L.M. Krasnov (1993). In addition, they are in the monograph "Itsenko-Cushing syndrome" (1991), ed. V.G. Baranov and A.I. Nechay, which became a handbook for endocrinologists and surgeons, were used to determine the strategy for examining and treating EH patients for many years [2–5].

The successes achieved over the past 25 years under the guidance of the Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor N.A. Maistrenko, together with the staff of the Department of Neurosurgery, in the treatment of EH, include contemporary immunochemical studies of hormones, radiation techniques, endovideosurgical interventions on the pituitary and adrenal glands, proton irradiation, and others [6–8]. At the same time, transsphenoidal resection of the pituitary gland, as well as laparoscopic, retroperitoneoscopic, and thoracoscopic adrenalectomy, were performed by the staff of the academy for the first time in Russia [9].

Despite the improvement in treatment methods and the emergence of new diagnostic technologies, differential diagnostics of the primary clinical forms of EH are still difficult. In more than 50% of patients, the cause of the disease is established with a significant delay. Gross approach errors are often made, including long-term ineffective conservative treatment and performing pathogenetically unreasonable adrenalectomies. According to many authors, the number of patients who undergo neurosurgical surgeries with a magnetic resonance-negative disease presentation does not tend to decrease, despite the achievements of modern instrumental diagnostics. The lack of an evidence base and a reasonable choice of treatment methods for these patients results in relapses, and in some cases, after bilateral adrenalectomy, to chronic adrenal insufficiency [4, 10, 11].

The study aimed to clarify rational treatment options for EH patients based on the reliable verification of its primary clinical forms using modern diagnostic technologies.

MATERIALS AND METHODS

The examination and treatment results of 647 EH patients with follow-up periods of 5 to 10 years were analyzed. The age of patients at the time of surgery ranged from 14 to 68 years, averaging 32.5 ± 4.8 years. A significant proportion of them were women. Most patients (60.8%) were active (working) from 21 to 50 years. Clinical symptoms of EH were of the same type, and the most frequent were obesity, dystrophic changes in the skin, cardiomyopathy,

arterial hypertension, osteoporosis, diabetes, secondary immunodeficiency, and others.

For the primary diagnostics of EH, standardized methods were used: the determination of free cortisol in urine, the determination of cortisol in saliva at 11 p.m., and a small sample with dexamethasone (1 mg). After confirming EH, differential diagnostics were performed between the adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-dependent and ACTH-independent forms of the disease by determining the level of cortisol, cortisone, and ACTH and its rhythm (at 8 a.m. and 11 p.m.) in blood plasma. Also, the nature of samples with 8 mg dexamethasone was studied. Two biochemical tests were performed simultaneously to accelerate the diagnostics in patients with high clinical predictability of the result [12, 13].

In our work, we considered the results of studies by some authors that the evening dexamethasone suppression test is not sufficiently accurate. Dexamethasone is known to suppress cortisol production in some patients with ACTH-dependent EH, but not in many patients without the disease, especially if they have other acute or chronic diseases, depression, or alcoholism. All these diseases activate the hypothalamus–pituitary–adrenal system due to stress and cause resistance to the suppression of cortisol secretion by dexamethasone. Due to such difficulties in the initial screening test for EH, the patient may need to be re-examined after some time [14, 15].

Glucocorticoid precursor levels in peripheral blood (corticosterone, 11-deoxycorticosterone, 11-deoxycortisol) were studied to rule out subclinical hypercortisolism. The excretion of free cortisol and free cortisone was determined in urine by high-performance liquid chromatography with the study of chromatographic profiles of corticosteroids [16, 17].

Neuroimaging was performed using MRI from 1.5 to 3 T. This algorithm was performed in 493 patients, except for one who had contraindications to MRI, and the diagnosis was confirmed by CT and blood sampling from the petrosal sinuses [18]. In case of doubts about the source of ACTH hyperproduction, selective angiography was performed with blood sampling from the cavernous or inferior petrosal sinuses. The gradient of ACTH level was assessed from the center to the periphery and the side of the lesion. Blood sampling was performed in 112 patients, and the diagnosis of ACTH-dependent EH was confirmed [18]. Positron emission and CT were also performed in 32 patients without tumor neuroimaging by MRI or doubtful data (in cases of differential diagnostics of recurrence or postoperative changes). The focus of hyperproduction was confirmed, and the patients subsequently underwent surgery.

Niveau diagnosis of adrenal neoplasms was performed using CT and MRI with the administration of contrast agents and special software. The 3D-Volume Rendering Technique enabled us to optimize tactical and technical approaches to perform surgical interventions [19]. The final stage of

diagnostics was a morphological and immunohistochemical study of the removed adrenal and pituitary tumors [20, 21].

RESULTS AND DISCUSSION

After establishing the diagnosis of EH, the disease caused was searched. The analysis of the results of clinical and hormonal studies and changes in the adrenal glands and pituitary gland (CT, MRI) during the initial examination enabled us to establish the EH forms in the patients under study, namely ACTH-dependent form in 494 cases (76.4%), ACTH-independent form (a macronodular form of the adrenal gland disease of primary adrenal genesis) in 11 (1.7%) patients, and corticosteroma of the adrenal gland in 142 (21.9%) patients.

The diagnosis of ACTH-dependent hypercortisolism was established according to generally accepted recommendations [21]. Our earlier studies [5, 16, 20] showed that when determining the levels of adrenal hormones, the key criteria for making a diagnosis was the level of ACTH, blood plasma cortisol, and the study of their circadian rhythm, as well as a large sample (8 mg/day) with dexamethasone. For patients with ACTH-dependent EH, elevated levels of ACTH were characteristic, namely 31.8 ± 3.6 pmol/l in the morning (norm 2.2–10 pmol/l) and 28.4 ± 4.2 pmol/l in the evening, those of cortisol was 668.4 ± 36.7 nmol/l in the morning (norm 150–650 nmol/l) and 616.9 ± 39.3 nmol/l in the evening (norm 25–270 nmol/l), respectively. It was established that after an extensive dexamethasone test on day 3, the blood plasma cortisol level and the daily excretion of 17-oxy corticosteroids (OCS) in the urine decreased by 50% or more. The nature of hormonal disorders and functional tests indicated an ACTH-dependent EH and the need to identify pituitary corticotropinoma.

The main methods of topical diagnostics were CT and MRI of the pituitary and adrenal glands. CT showed bilateral hyperplasia in the adrenal glands in most cases and adenoma in the pituitary gland.

However, despite modern CT scanners in recent years, there are still difficulties in diagnosing pituitary microadenomas (less than 1 cm in diameter). CT does not allow the differentiation of small pathological neoplasms with a radiographic density close to that of cerebrospinal fluid or normal brain tissue. The difficulties in interpreting the information obtained are because of several objective reasons. The proximity of bone formations gives a significant amount of pickups and artifacts. Increased vascularization of the pituitary gland, the presence near the cavernous sinuses, internal carotid arteries, and the circle of Willis makes it impossible to rely on accurate information even with CT with intravenous contrast agents. Consequently, the small size of pituitary adenomas and the objective disadvantages of the information obtained currently prevent considering CT as the optimal method for diagnosing this pathology (sensitivity is not more than 70%) [21].

According to the control MRI, the total removal of the pituitary corticotropinoma was achieved in 92.3% of the operated patients, and subtotal removal was performed in 7.7% of cases. However, hormonal remission was achieved only in 82.4% of cases. The results of neurosurgical treatment indicate that the total removal of pituitary adenoma, according to MRI, is not always accompanied by complete hormonal remission. Probably, with the invasive nature of growth, microfragments of the mass lesion remain in the cavernous sinus, which are not visible and are beyond the resolution of MRI. The lesions are often multifocal, and the removal of a larger manifest lesion does not always result in the recovery of patients.

The data of hormonal studies in patients with corticosteroma of the adrenal gland were characterized by normal plasma ACTH levels of 8.5 ± 2.7 pmol/l in the morning and 5.2 ± 3.1 pmol/l in the evening. At the same time, the cortisol level was elevated (840.7 ± 85.4 nmol/l in the morning and 819.6 ± 74.1 nmol/l in the evening). Daily urinary excretion of 17-OCS was 58.6 ± 9.5 μ mol/l in the morning. A major dexamethasone test enabled us to establish that, on day 3, the blood plasma cortisol level and the daily excretion of 17-OCS in the urine decreased by less than 50%. At the same time, no pathological changes in the pituitary gland were detected during the MRI with intravenous administration of contrast agents. The laboratory and instrumental data obtained proved the presence of functional autonomy at the adrenal glands and the tumor level. CT and MRI enabled us to detect a neoplasm of the adrenal gland with a sensitivity of 92.5% and 100%, respectively. The data obtained coincide with the findings of other researchers [21].

All patients in this group underwent adrenalectomy, where 6 patients underwent open surgery, 136 patients underwent endovideosurgical intervention (11 patients underwent laparoscopic surgery, 124 patients underwent retroperitoneoscopic surgery, and 1 patient underwent thoracoscopic transdiaphragmatic adrenalectomy). The analysis of the results of endovideosurgical interventions showed the apparent advantages of retroperitoneoscopic adrenalectomy when there were no complications and no transitions to open surgery. With this approach, there is no need to mobilize the internal organs, and the central vein of the adrenal gland is exposed before its mobilization, which is especially important when removing hormonally active tumors.

Laparoscopic adrenalectomy appears to be less effective, especially on the left. With this localization of the adrenal gland tumor, intra- and postoperative complications developed in every second patient, and conversion was required in two cases [11, 20].

Experimental data and accumulated practical experience indicate the need for broader use of endovideosurgical interventions on the adrenal glands, which proved effective

in 87.3% of cases. The exception is patients with tumors larger than 8 cm and signs of malignant growth.

In three cases, adrenalectomy was ineffective (histologically, it was clear cell adenoma and extratumor hyperplasia of the adrenal cortex). In these patients, in the long-term after surgery (5 years or more), the clinical presentation of EH was noted with hyperproduction of cortisol (845 ± 28.7 nmol/l in the morning and 664 ± 26.5 nmol/l in the evening). When conducting a test with 8 mg of dexamethasone, they suppressed blood cortisol production by more than 50%. Along with this, attention was drawn to an increase in the blood plasma level of ACTH to 16.8 ± 3.4 pmol/l in the morning and 12.3 ± 3.6 pmol/l in the evening. A repeated MRI of the pituitary gland with an intravenous contrast agent revealed a microadenoma. Therefore, the initial diagnosis of adrenal corticosteroma in these patients was changed to ACTH-dependent EH. After proton therapy in the area of the identified pituitary microadenoma, all patients recovered.

A special group consisted of patients who had a normal level of plasma ACTH of 9.1 ± 2.1 pmol/l in the morning and 4.6 ± 2.8 pmol/l in the evening, as well as elevated cortisol levels of 712.1 ± 27.8 nmol/l in the morning and 684.6 ± 31.3 nmol/l in the evening. Daily urinary excretion of 17-OCS was 46.4 ± 6.1 μ mol/l in the morning [22]. The major dexamethasone test result was negative, and the daily excretion of 17-OCS in the urine decreased by at least 50% of the background level. A CT detected no tumor in the adrenal glands in these patients, and their macronodular bilateral hyperplasia was noted. MRI with intravenous injection of a contrast agent did not reveal adenomas in the pituitary gland. The data obtained indicated an ACTH-independent EH. In order to reduce the manifestations of EH in these patients, adrenalectomy was performed (unilateral in 9 patients on the side of the most altered adrenal gland, bilateral in 2 patients). After unilateral adrenalectomy, all patients showed a short remission of the disease with its subsequent progression, and after bilateral adrenalectomy, Nelson syndrome developed. A morphological examination of the removed adrenal glands revealed signs of macronodular hyperplasia.

Along with this, there was an increase in blood ACTH levels to 18.2 ± 4.8 pmol/l in the morning (norm $2.2\text{--}10$ pmol/l) and 15.3 ± 4.1 pmol/l in the evening in patients after both unilateral and bilateral adrenalectomy. Repeated MRI of the pituitary gland in these patients revealed a pituitary microadenoma (corticotropinoma). After transsphenoidal removal of the pituitary microadenoma, the signs of EH regressed. The analysis of the obtained results of the examination and treatment of patients enabled revision of the initial diagnosis of macronodular hyperplasia of the adrenal glands of the primary adrenal genesis and to establish corticotropinoma of the pituitary gland in these patients.

Thus, the presented analysis of the results of the examination and surgical treatment of 647 EH patients enabled the establishment of the final diagnosis of ACTH-dependent form of the disease in 505 (78.1%) patients and corticosteroma in 142 cases (19.9%).

CONCLUSION

The diagnostic difficulties in identifying the primary clinical forms of EH are evident despite the improvement of laboratory and instrumental research methods. Suppression of blood cortisol secretion after a test with 8 mg of dexamethasone by more than 50% and a normal plasma ACTH level, the absence of a tumor in the adrenal glands or their bilateral macronodular

hyperplasia necessitates a targeted search for a pituitary microadenoma using high-field targeted MRI using contrast paramagnetic agents.

The main aim of treating EH patients is the normalization of the levels of adrenal cortex hormones and, as a result, the reduction in the clinical manifestations of hypercortisolism. At the same time, early surgical intervention is important before severe complications develop, which determine an unfavorable prognosis. Compliance with the diagnostic algorithm will allow the timely detection of corticotropinoma in EH and effective transsphenoidal adenomectomy and adrenalectomy in cases of corticosteroma. This approach, which can only be implemented in a specialized hospital, provides a rational treatment approach, good treatment results, and a high quality of life.

REFERENCES

1. Maystrenko NA, Vladimir Nikolayevich Shamov. (1882–1962). *Grekov's Bulletin OF Surgery*. 2012;171(6):9–12. (In Russ.).
2. Maystrenko NA, Romashchenko PN, Aliyev AK. *Nauchnaya shkola professora S.P. Fedorova*. Saint Petersburg: Gumanistika; 2020. 263 p. (In Russ.).
3. Kalinin AP, Maystrenko NA, *Khirurgiya nadpochechnikov*. Moscow: Meditsina; 2000. 214 p. (In Russ.).
4. Kalinin AP, Maystrenko NA, Vetshev PS. *Khirurgicheskaya endokrinologiya: rukovodstvo*. Saint Petersburg: Piter; 2004. 941 p. (In Russ.).
5. Maystrenko NA, Vavilov AG, Dovganyuk VS. *Sovremennyye aspekty khirurgii nadpochechnikov. Khirurgiya*. 2000;5:21–26. (In Russ.).
6. Steffensen C, Bak AM, Rubeck KZ. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92(1):1–5. DOI: 10.1159/000314297
7. Hirsch D, Tsvetov G, Manisterski Y, et al. Incidence of Cushing's syndrome in patients with significant hypercortisolemia. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(1):41–48. DOI: 10.1530/EJE-16-0631
8. Valassi E, Franz H, Brue T, et al. ERCUSYN Study Group. Diagnostic tests for Cushing's syndrome differ from published guidelines: data from ERCUSYN. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(5): 613–624. DOI: 10.1530/EJE-16-0967
9. Romashchenko PN. *Obosnovaniye dostupov pri endovideokhirurgicheskikh vmeshatelstvakh na nadpochechnikakh. (kliniko-anatomicheskoye issledovaniye): [dissertation]* Saint Petersburg; 2000. 24 s. (In Russ.). Available from: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000264722>
10. *Novoobrazovaniya nadpochechnikov*. VD. Fedorova editor. Moscow: Medpraktika; 2002. (In Russ.).
11. *Endovideokhirurgiya nadpochechnikov*. N.A. Maystrenko editor. SPb.: ELBI; 2003. (In Russ.).
12. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, et al. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2015;386(9996):913–27. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1
13. Pivonello R, Leo MDe, Cozzolino A, et al. The treatment of Cushing's disease. *Endocr Rev*. 2015;36(4):385–486. DOI: 10.1210/er.2013-1048
14. Chan KC, Lit LC, Law EL, et al. Diminished urinary free cortisol excretion in patients with moderate and severe renal impairment. *Clin Chem*. 2004;50(4):757–769. DOI: 10.1373/clinchem.2003.029934
15. Alwani RA, Schmit Jongbloed LW, de Jong FH, et al. Differentiating between Cushing's disease and pseudo-Cushing's syndrome: comparison of four tests. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(4):477–86. DOI: 10.1530/EJE-13-0702
16. Maystrenko NA, Dovganyuk VS, Fomin NF. *Gormonalno-neaktivnyye opukholi nadpochechnikov*. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2001. (In Russ.).
17. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):1–34. DOI: 10.1530/EJE-16-0467
18. Gusaaova NV, Savello AV, Tsoy UA, et al. Experience in the use of combined cavernous and inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnostic of acth-dependent cushing's syndrome. *Translational Medicine*. 2015;(2–3):31–32. (In Russ.).
19. Romashchenko PN, Zheleznyak IS, Blyumina SG, et al. Ct-planning access for adrenalectomy. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;1:105–109. (In Russ.).

20. Dovganyuk V.S. *Sovremennyye tekhnologii v diagnostike i khirurgicheskom lechenii novoobrazovaniy nadpochechnikov*. [dissertation] Saint Petersburg; 2005. (In Russ.) Available from: <https://www.dissercat.com/content/sovremennyye-tekhnologii-v-diagnostike-i-khirurgicheskom-lechenii-novoobrazovaniy-nadpochechnikov>

21. Bolezn Itsenko-Kushinga: klinika, diagnostika, lecheniye: prakticheskoye rukovodstvo dlya vrachey. Dedova I.I., Melnichenko G.A., editors. Moscow: UP Print; 2012. (In Russ.).

22. Maystrenko N.A. Problem aspects of diagnostics and surgical treatment of itsenko-cushing syndrome. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2010;154(3):49–56. (In Russ.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Майстренко Н.А. Владимир Николаевич Шамов (1882–1962) // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2012. Т. 171, № 6. С. 9–12.
2. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Алиев А.К. Научная школа профессора С.П. Федорова. СПб.: Гуманистика, 2020. 263 с.
3. Калинин А.П., Майстренко Н.А. Хирургия надпочечников. М.: Медицина, 2000. 214 с.
4. Калинин А.П., Майстренко Н.А., Ветшев П.С. Хирургическая эндокринология: руководство. СПб.: Питер, 2004. 941 с.
5. Майстренко Н.А., Вавилов А.Г., Довганюк В.С. Современные аспекты хирургии надпочечников // Хирургия. 2000. № 5. С. 21–26.
6. Steffensen C., Bak A.M., Rubeck K.Z. Epidemiology of Cushing's syndrome // *Neuroendocrinology*. 2010. Vol. 92, No. 1. P. 1–5. DOI: 10.1159/000314297
7. Hirsch D., Tsvetov G., Manisterski Y., et al. Incidence of Cushing's syndrome in patients with significant hypercortisoluria // *Eur J Endocrinol*. 2017. Vol. 176, No. 1. P. 41–48. DOI: 10.1530/EJE-16-0631
8. Valassi E., Franz H., Brue T., et al. ERCUSYN Study Group. Diagnostic tests for Cushing's syndrome differ from published guidelines: data from ERCUSYN // *Eur J Endocrinol*. 2017. Vol. 176, No. 5. P. 613–624. DOI: 10.1530/EJE-16-0967
9. Ромащенко П.Н. Обоснование доступов при эндовидеохирургических вмешательствах на надпочечниках. (клинико-анатомическое исследование): дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2000. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000264722> Дата обращения: 09.07.21.
10. Новообразования надпочечников / под ред. В.Д. Федорова М.: Медпрактика, 2002.
11. Эндовидеохирургия надпочечников / под ред. Н.А. Майстренко СПб. ЭЛБИ, 2003.
12. Lacroix A., Feelders R.A., Stratakis C.A., et al. Cushing's syndrome // *Lancet*. 2015. Vol. 386, No. 9996. P. 913–927. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1
13. Pivonello R., Leo M.De., Cozzolino A., et al. The treatment of Cushing's disease // *Endocr Rev*. 2015. Vol. 36, No. 4. P. 385–486. DOI: 10.1210/er.2013-1048
14. Chan K.C., Lit L.C., Law E.L., et al. Diminished urinary free cortisol excretion in patients with moderate and severe renal impairment // *Clin Chem*. 2004. Vol. 50, No. 4. P. 757–769. DOI: 10.1373/clinchem.2003.029934
15. Alwani R.A., Schmitz Jongbloed L.W., de Jong F.H., et al. Differentiating between Cushing's disease and pseudo-Cushing's syndrome: comparison of four tests // *Eur J Endocrinol*. 2014. Vol. 170, No. 4. P. 477–486. DOI: 10.1530/EJE-13-0702
16. Майстренко Н.А., Довганюк В.С., Фомин Н.Ф. «Гормонально-неактивные» опухоли надпочечников. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2001.
17. Fassnacht M., Arlt W., Bancos I., et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors // *Eur J Endocrinol*. 2016. Vol. 175, No. 2. P. 1–34. DOI: 10.1530/EJE-16-0467
18. Гуссаева Н.В., Савелло А.В., Цой У.А. и др. Опыт применения катетеризации пещеристых и нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма // *Трансляционная медицина*. 2015. № 2–3. С. 31–32.
19. Ромащенко П.Н., Железняк И.С., Блюмина С.Г. и др. КТ-планирование доступа для адреналэктомии // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019. № 1. С. 105–109.
20. Довганюк В.С. Современные технологии в диагностике и хирургическом лечении новообразований надпочечников: дис. ... док. мед. наук. СПб., 2005. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/sovremennyye-tekhnologii-v-diagnostike-i-khirurgicheskom-lechenii-novoobrazovaniy-nadpochechnikov> Дата обращения: 09.07.21.
21. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, лечение: практическое руководство для врачей / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: УП Принт, 2012.
22. Майстренко Н.А. Проблемные аспекты диагностики и хирургического лечения синдрома Иценко-Кушинга // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2010. Т. 154, № 3. С. 49–56.

AUTHORS INFO

***Vitaly S. Dovganyuk**, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: vit.dov65@rambler.ru;
ORCID: 0000-0002-0038-795X; SPIN code: 2713-3684

Pavel N. Romashchenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: romashchenko@rambler.ru;
ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN code: 3850-1792

Nicolay A. Maistrenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: nik.m.47@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1405-7660;
SPIN code: 2571-9603

Vsevolod Yu. Cherebillo, doctor of medical sciences, professor; e-mail: cherebillo@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6803-9954;
SPIN code: 2887-6943

ОБ АВТОРАХ

***Виталий Сафронович Довганюк**, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: vit.dov65@rambler.ru;
ORCID: 0000-0002-0038-795X; SPIN-код: 2713-3684

Павел Николаевич Ромащенко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: romashchenko@rambler.ru;
ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN-код: 3850-1792

Николай Анатольевич Майстренко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: nik.m.47@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-1405-7660; SPIN-код: 2571-9603

Всеволод Юрьевич Черebilло, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: cherebillo@mail.ru;
ORCID: 0000-0001-6803-9954; SPIN-код: 2887-6943

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Научная статья

УДК 616.352.5

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma72344>

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ГЕМОРРОИДЭКТОМИИ С ЛАТЕРАЛЬНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИССЕКЦИЕЙ В РЕЖИМЕ «РЕЗАНИЯ»

А.А. Сазонов, Н.А. Майстренко, П.Н. Ромащенко, И.А. Макаров

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Анализируется эффективность оригинальной методики геморроидэктомии с латеральной ультразвуковой диссекцией в режиме «резания» с клинических позиций, а также путем изучения патоморфологических изменений в тканях при ее использовании. Проведена сравнительная оценка непосредственных результатов лечения, а также патоморфологических изменений в ткани удаленных геморроидальных узлов в двух группах пациентов. В основную группу были включены 30 больных, у которых применялась оригинальная методика геморроидэктомии с латеральной ультразвуковой диссекцией в режиме «резания». Контрольную группу составили 30 больных, которым была выполнена геморроидэктомия по Миллигану – Моргану с использованием электрокоагуляции. Статистически достоверной разницы между указанными группами по возрастной и половой структуре больных, а также основным клиническим характеристикам заболевания не выявлено. Установлено, что интенсивность болевого синдрома и частота развития послеоперационных осложнений в основной группе больных были ниже, чем в контрольной. При оценке патоморфологических изменений отмечено, что глубина коагуляционного некроза, а также степень выраженности некробиотических изменений подлежащего слоя после геморроидэктомии с латеральной ультразвуковой диссекцией в режиме «резания» оказались достоверно меньше, чем после операции Миллигана – Моргана с использованием электрокоагуляции. Кроме того, выявлена достоверная разница в сроках регенерации тканей. Формирование активных грануляций в области послеоперационных ран у пациентов основной группы отмечено на 14–16-е сутки послеоперационного периода, в то время как у представителей контрольной группы данный процесс развивался не ранее 20-х суток. Как следствие, полная эпителизация послеоперационных ран после выполнения геморроидэктомии с латеральной ультразвуковой диссекцией в режиме «резания» наступала значительно раньше: на 26–30-е сутки после вмешательства. Аналогичный процесс после операции Миллигана – Моргана с использованием монополярной коагуляции завершался только к 36–38-м суткам. Таким образом, применение оригинальной методики латеральной ультразвуковой диссекции обеспечивает более щадящее воздействие на ткани, что является залогом благоприятного течения послеоперационного периода и быстрой реабилитации пациентов.

Ключевые слова: геморрой; геморроидэктомия; латеральная ультразвуковая диссекция в режиме «резания»; электрокоагуляция; операция Миллигана – Моргана.

Как цитировать:

Сазонов А.А., Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Макаров И.А. Экомплексная оценка результатов геморроидэктомии с латеральной ультразвуковой диссекцией в режиме «резания» // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 17–22. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma72344>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma72344>

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF HEMORRHOIDECTOMY WITH LATERAL ULTRASONIC DISSECTION IN THE “CUT” MODE

A.A. Sazonov, N.A. Maistrenko, P.N. Romashchenko, I.A. Makarov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The effectiveness of the original technique of hemorrhoidectomy with lateral ultrasonic dissection in the “cutting” mode was analyzed from a clinical standpoint and studied according to pathomorphological changes in tissues during its use. A comparative assessment of the immediate results of treatment as well as pathomorphological changes in the tissue of removed hemorrhoids in two groups of patients was performed. The main group included 30 patients in whom the original hemorrhoidectomy technique with lateral ultrasound dissection in the “cutting” mode was used. The control group consisted of 30 patients who underwent Milligan – Morgan hemorrhoidectomy using electrocoagulation. No significant difference was found between these groups in terms of the age and sex structure of patients, as well as the main clinical characteristics of the disease. In a comparative analysis of the immediate treatment results, the intensity of the pain syndrome and the incidence of postoperative complications were lower in the main group than in the control group. In the assessment of pathomorphological changes, the depth of coagulation necrosis and the severity of necrobiotic changes in the underlying layer after hemorrhoidectomy with lateral ultrasonic dissection in the “cutting” mode were significantly less than those after Milligan – Morgan surgery using electrocoagulation. A significant difference was also revealed in the timing of tissue regeneration. The formation of active granulations in the postoperative wound area in the main group was noted on postoperative days 14–16, while this process developed no earlier than on postoperative day 20 in the control group. As a result, complete epithelialization of wounds after hemorrhoidectomy with lateral ultrasound dissection in the “cutting” mode occurred much earlier, i.e., postoperative days 26–30. A similar process after the Milligan – Morgan hemorrhoidectomy using monopolar coagulation was completed only on postoperative days 36–38. Thus, the use of the original technique of lateral ultrasound dissection provides a more sparing effect on tissues, which is the key to a favorable course of the postoperative period and rapid rehabilitation of patients.

Keywords: hemorrhoids; hemorrhoidectomy; lateral ultrasound dissection in the “cutting” mode; electrocoagulation; Milligan – Morgan operation.

To cite this article:

Sazonov AA, Maistrenko NA, Romashchenko PN, Makarov IA. Comprehensive assessment of hemorrhoidectomy with lateral ultrasonic dissection in the “cut” mode. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):17–22. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma72344>

Received: 29.06.2021

Accepted: 10.08.2021

Published: 15.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

Гиподинамия и нерегулярное питание с низким содержанием растительных волокон, характеризующие современный образ жизни общества, создают предпосылки для моторно-эвакуаторной дисфункции прямой кишки и нарушения кровообращения в ее кавернозной ткани. Как следствие, симптомы геморроя выявляются у 25% населения экономически развитых стран, что не позволяет усомниться в актуальности профилактики и поиска новых методов лечения данного заболевания [1, 2].

В последнее время в клиническую практику был внедрен широкий спектр оперативных вмешательств, направленных на улучшение непосредственных результатов лечения больных геморроем за счет применения современной аппаратуры, обеспечивающей возможность воздействия на ткани высокочастотным током, лазером, ультразвуком. Многообразие вариантов хирургического лечения с использованием различных видов энергии открывает перспективы для достижения хороших результатов. Вместе с тем необоснованный выбор метода лечения и нарушение техники его применения служат основными причинами послеоперационных осложнений у больных геморроем, частота развития которых до сих пор остается весьма высокой и в некоторых стационарах достигает 30% [3–5].

Таким образом, залогом успешного применения современных энергетических установок в хирургическом лечении больных геморроем является четкое представление о механизме и особенностях их воздействия на ткани, что позволяет не только осуществить обоснованный выбор той или иной методики, но и реализовать ее положительный потенциал.

Цель исследования — осуществить комплексный анализ результатов применения оригинальной методики геморроидэктомии с латеральной ультразвуковой диссекцией в режиме «резания» с клинических позиций, а также путем изучения патоморфологических изменений в тканях при ее использовании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы две группы больных по 30 человек в каждой. В основную группу были включены больные, которым в качестве оперативного пособия выполнялась геморроидэктомия с применением оригинальной методики латеральной ультразвуковой диссекции в режиме «резания»

(патент на изобретение № 2722997) [6]. Суть данной методики заключается в том, что на первом этапе с помощью гармонического скальпеля производится эллипсовидный разрез перианальной кожи и слизистой анального канала до зубчатой линии вокруг геморроидального узла с его мобилизацией снаружи внутрь. Ультразвуковая диссекция тканей осуществляется только в режиме «резания». После выделения сосудистой ножки она прошивается с последующим отсечением геморроидального узла. Послеоперационные раны не ушиваются. Принципиально важным моментом является то, что обработка сосудистой ножки производится по классической методике. Это обеспечивает надежность данного этапа и позволяет воздержаться от применения ультразвуковой диссекции в режиме коагуляции, что способствует редукции термического воздействия на ткани [7, 8]. Контрольную группу составили больные, которым была выполнена геморроидэктомия по Миллигану – Моргану с использованием монополярной электрокоагуляции. В обеих группах преобладали пациенты среднего возраста с 4-й стадией геморроя (табл. 1).

Статистически достоверной разницы между указанными группами по половой и возрастной структуре больных, а также основным характеристикам заболевания не выявлено.

Для изучения характера патоморфологических изменений осуществлялось гистологическое исследование удаленных геморроидальных узлов с помощью световой микроскопии с окраской препаратов гематоксилином и эозином.

В рамках статистического анализа материала для сравнения параметров между группами использовали: для категориальных значений — точный тест Фишера, для количественных показателей — t -тест Стьюдента. Достоверность различий переменных в выборках с нормальным распределением оценивали по t -критерию Стьюдента, при ненормальном — по критерию Манна – Уитни. Достоверным считали различие при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя продолжительность хирургического пособия составила 29 ± 7 мин в основной группе и 31 ± 8 мин — в контрольной ($p > 0,05$).

Развитие послеоперационных осложнений наблюдалось у одного пациента основной группы и у 6 — в контрольной ($p = 0,056$). Среди них преобладала рефлекторная задержка мочеиспускания (один случай в основной группе

Таблица 1. Количественные показатели обследуемых пациентов, абс. (%)

Table 1. Quantitative indicators of the examined patients, abs. (%)

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Мужчины/Женщины	18/12	14/16
Средний возраст, лет	$46,8 \pm 3,5$	$48,1 \pm 4,0$
3-я стадия геморроя	6 (20)	9 (30)
4-я стадия геморроя	24 (80)	21 (70)

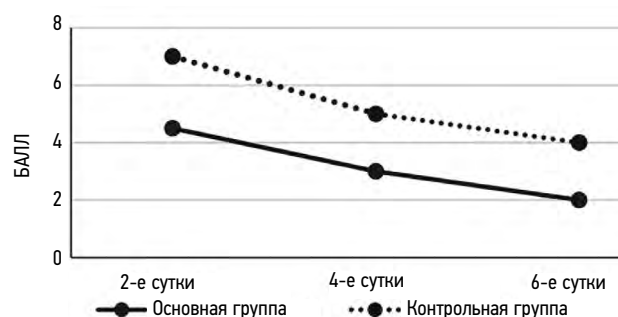


Рис. 1. Сравнительная оценка болевого синдрома после операции

Fig. 1. Comparative assessment of pain syndrome after surgery

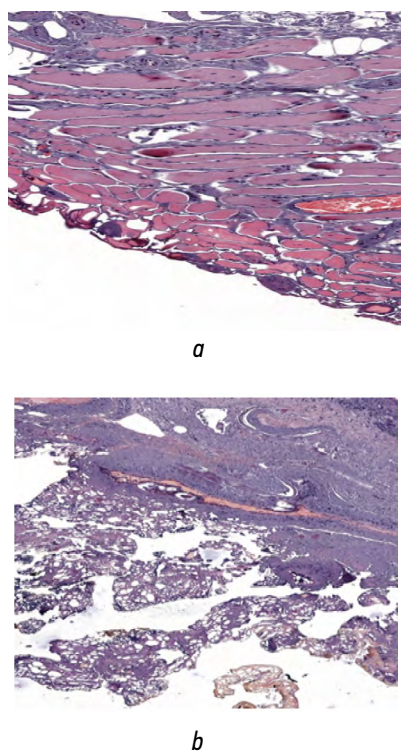


Рис. 2. Микрофотография геморроидальных узлов: *a* — у пациента основной группы; *b* — у пациента контрольной группы. Окраска: гематоксилин, эозин; ув. $\times 200$

Fig. 2. Microphoto of hemorrhoids: *a*, in a patient of the main group; *b*, in a patient of the control group. Color: hematoxylin, eosin; magnification $\times 200$

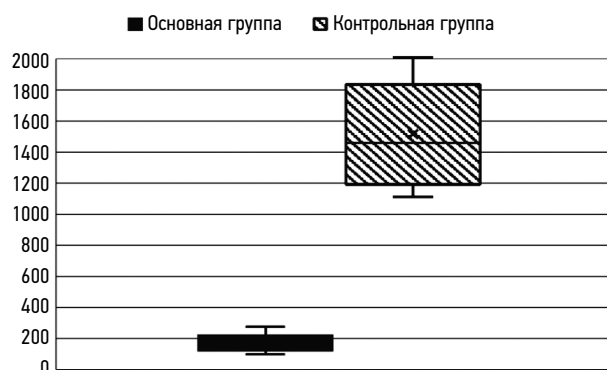


Рис. 3. Толщина зоны коагуляционного некроза

Fig. 3. Thickness of the coagulation necrosis zone

и 5 — в контрольной). Кроме того, у одного из больных контрольной группы произошло формирование стриктуры анального канала, которая была устранена путем бужирования. Средняя интенсивность болевого синдрома у представителей основной группы оказалась меньше, чем в контрольной, при этом различия достигли статистически достоверной разницы (рис. 1).

Следует отметить, что для купирования болевого синдрома у всех пациентов основной группы было достаточно нестероидных противовоспалительных препаратов, в то время как у 4 больных контрольной группы была потребность в назначении наркотических средств.

При гистологическом исследовании геморроидальных узлов, удаленных по методике Миллигана — Моргана с использованием монополярной электрокоагуляции, определялась протяженная зона коагуляционного некроза ткани с явлениями карбонизации, глубина которой достигала 2 мм. Кроме того, были выявлены выраженные некробиотические изменения прилежащего к данному очагу слоя с необратимыми изменениями клеточных структур, в том числе кариопикнозом фибробластов, а также патологической сосудистой реакцией в виде спазма мелких артерий. При изучении геморроидальных узлов, удаленных с помощью оригинальной методики латеральной ультразвуковой диссекции в режиме «резания», зона коагуляционного некроза была значительно меньше и в среднем составляла 145 мкм (0,145 мм). Патоморфологические изменения в прилежащем слое были значительно менее выражены, носили обратимый характер и проявлялись умеренной вазоконстрикцией (рис. 2).

Глубина коагуляционного некроза тканей указывала на достоверно более обширное термическое воздействие при выполнении вмешательства с использованием монополярной коагуляции (рис. 3).

Характер приведенных выше структурных изменений коррелировал и с макроскопической картиной. Так, раневая поверхность у пациентов, перенесших операцию Миллигана — Моргана с использованием монополярной электрокоагуляции, была выполнена твердым некротическим струпом, который отходил на 3–5-е сутки. Кроме того, во всех случаях имел место отек анодермы, который носил умеренно выраженный характер. У больных, прооперированных по оригинальной методике с применением ультразвуковой энергии, образования струпа и отека тканей в области вмешательства не было отмечено ни в одном случае.

Принципиально важным аспектом является и существенная разница в сроках регенерации тканей. Формирование активных грануляций в области послеоперационных ран у пациентов основной группы было отмечено на 14–16-е сутки послеоперационного периода, в то время как у представителей контрольной группы данный процесс развивался не ранее 20-х суток. Как следствие, полная эпителизация послеоперационных ран после выполнения геморроидэктомии с латеральной

ультразвуковой диссекцией в режиме «резания» наступала значительно раньше: на 26–30-е сутки после вмешательства. Аналогичный процесс после операции Миллигана – Моргана с использованием монополярной коагуляции завершался только к 36–38-м суткам.

Результаты сравнительного морфологического исследования свидетельствуют о том, что выполнение геморроидэктомии ультразвуковым скальпелем позволяет существенно редуцировать травматическое воздействие на ткани. Так, глубина зоны коагуляционного некроза после латеральной ультразвуковой диссекции геморроидальных узлов в режиме «резания» (145 ± 35 мкм) оказалась на порядок меньше по сравнению с аналогичным показателем (2000 мкм) после использования монополярной электрокоагуляции. В то же время по данным авторов [1, 2, 9], активно применяющих ультразвуковой скальпель для выполнения геморроидэктомии, но использующих его в режиме «коагуляции», зона некроза достигает 300 мкм.

Таким образом, результаты комплексного анализа особенностей течения послеоперационного периода, а также характера патоморфологических изменений подтверждают преимущества латеральной ультразвуковой

диссекции в режиме «резания» и указывают на целесообразность ее использования в рамках хирургического лечения больных геморроем.

ВЫВОДЫ

1. Выполнение геморроидэктомии с латеральной ультразвуковой диссекцией в режиме «резания» уменьшает травматическое воздействие на ткани за счет редукации глубины коагуляционного некроза тканей до 145 ± 35 мкм, что в два раза меньше по сравнению с аналогичным показателем при использовании других способов ультразвуковой диссекции и более чем в 10 раз меньше по сравнению с монополярной электрокоагуляцией.

2. Использование оригинальной методики геморроидэктомии с латеральной ультразвуковой диссекцией в режиме «резания» улучшает непосредственные результаты хирургического лечения больных геморроем за счет снижения интенсивности болевого синдрома и уменьшения частоты развития осложнений, а также создает предпосылки для благоприятного течения раневого процесса, ускоряя тем самым реабилитацию пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воробьев Т.Н., Шелыгин Ю.А., Благодарный Л.А. Геморрой: руководство для врачей. 2-е изд. М.: Литтерра, 2010. 200 с.
2. Житихин Е.В., Лега Д.Н. Современные способы хирургического лечения хронического комбинированного геморроя // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016. № 4. С. 209–215.
3. Захарченко А.А., Галкин Е.В., Винник Ю.С., и др. Дезартеризация внутренних геморроидальных узлов при геморроидальной болезни: выбор метода — за и против // Колопроктология. 2015. № 3. С. 34–45.
4. Ratto C., Donisi L., Parello A., et al. Distal doppler-guided dearterialization is highly effective in treating haemorrhoids by transanal haemorrhoidal dearterialization // *Colorectal Disease*. 2012. Vol. 14, No. 11. P. 786–789. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.03146.x
5. Roka S., Gold D., Walega P., et al. DG–RAR for the treatment of symptomatic grade III and grade IV haemorrhoids: a 12-month multicentre, prospective observational study // *Eur Surg*. 2013. Vol. 45, No. 1. P. 26–30. DOI: 10.1007/s10353-012-0182-8

6. Патент на изобретение РФ № 2722997 от 26.12.2019 Бюл. № 16. Майстренко Н.А., Сазонов А.А., Макаров И.А. Способ геморроидэктомии с латеральной ультразвуковой диссекцией в режиме «резания и лигированием сосудистой ножки. А61В 17/00, опубл. 05.06.2020. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2722997C1_20200605 Дата обращения: 09.07.21.
7. Сазонов А.А., Макаров И.А. Методика ультразвуковой диссекции в хирургическом лечении больных геморроем // Известия Российской военно-медицинской академии. 2020. Т. 1, № 1. С. 245–247.
8. Сазонов А., Майстренко Н., Ромащенко П. Преимущества геморроидэктомии с латеральной ультразвуковой диссекцией в режиме резания. *Sciences of Europe*. 2021. Т. 1, № 66. С. 18–22.
9. Filingeri V., Bellini M.I., Gravante G. The role of radiofrequency surgery in the treatment of hemorrhoidal disease // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012. Vol. 16, No. 4. P. 548–553.

REFERENCES

1. Vorob'ev TN, Shelygin YUA, Blagodarnyj LA. *Gemorroy: rukovodstvo dlya vrachej*. 2-e izd. Moscow: Litterra; 2010. 200 p. (In Russ.).
2. Zhitihin EV, Lega DN. Modern methods of surgical treatment of combined chronic hemorrhoids. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2016;4:209–215. (In Russ.).
3. Zaharchenko AA, Galkin EV, Vinnik YuS, et al. Dearterization of internal hemorrhoids of hemorrhoids diseases: the choice of

method — for and against. Whether correction of the venous component of pathogenesis? *Koloproktologiya*. 2015;3:34–45. (In Russ.).

4. Ratto C, Donisi L, Parello A, et al. Distal doppler-guided dearterialization is highly effective in treating haemorrhoids by transanal haemorrhoidal dearterialization. *Colorectal Disease*. 2012;14(11):786–789. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.03146.x

5. Roka S, Gold D, Walega P, et al. DG-RAR for the treatment of symptomatic grade III and grade IV haemorrhoids: a 12-month multicentre, prospective observational study. *Eur Surg.* 2013;45(1):26–30. DOI: 10.1007/s10353-012-0182-8

6. Majstrenko N.A., Sazonov A.A., Makarov I.A. Patent RUS №2722997/ 26.12.2019 Byul. № 16. *Sposob gemorroidektomii s lateral'noj ul'trazvukovoj dissekcij v rezhime "rezaniya" i ligirovaniem sosudistoj nozhki.* (In Russ.). Available from: https://yandex.ru/patents/doc/RU2722997C1_20200605

7. Sazonov AA, Makarov IA. The technique of lateral ultrasonic dissection in the surgical treatment of hemorrhoids patients. *Izvestia of the Russian Military Medical Academy.* 2020;1:245–247. (In Russ.).

8. Sazonov A, Maistrenko N, Romashchenko P, et al. The advantages of hemorrhoidectomy with lateral ultrasonic dissection in the "cut" mode. *Sciences of Europe.* 2021;1(66):18–22.

9. Filingeri V, Bellini MI, Gravante G. The role of radiofrequency surgery in the treatment of hemorrhoidal disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(4):548–553.

ОБ АВТОРАХ

***Алексей Андреевич Сазонов**, доктор медицинских наук; e-mail: sazonov_alex_doc@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4726-7557; SPIN-код: 4042-7710

Павел Николаевич Ромащенко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: romashchenko@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN-код: 3850-1792

Николай Анатольевич Майстренко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: nik.m.47@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1405-7660; SPIN-код: 2571-9603

Иван Александрович Макаров, клинический ординатор; e-mail: makarov670@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4118-5553; SPIN-код: 7280-7007

AUTHORS INFO

***Aleksey A. Sazonov**, doctor of medical sciences; e-mail: sazonov_alex_doc@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4726-7557; SPIN code: 4042-7710

Pavel N. Romashchenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: romashchenko@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN code: 3850-1792

Nicolay A. Maistrenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: nik.m.47@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1405-7660; SPIN code: 2571-9603

Ivan A. Makarov, clinical resident; e-mail: makarov670@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4118-5553; SPIN code: 7280-7007.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Научная статья

УДК 616.126.52

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75942>

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОЛОГИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

А.В. Гордиенко, Н.Н. Шихвердиев

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Оценивается динамика структуры патологии аортального клапана за тридцатилетний (1991–2020) период работы кардиохирургического стационара первой кафедры и клиники хирургии усовершенствования врачей Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Ретроспективно исследовано 849 случаев протезирования аортального клапана (626 (74%) мужчин, 223 (26%) женщин). Средний возраст больных составил $51,8 \pm 9,7$ года. Установлено, что основными причинами поражения аортального клапана явились ревмокардит, кальцинированный аортальный стеноз, инфекционный эндокардит и врожденный порок сердца в виде двустворчатого аортального клапана. Выявлено значительное снижение частоты встречаемости ревматизма как причины аортального порока с 36% в период с 1991 по 2000 г. до 13% в период с 2011 по 2020 г. Частота кальцинированного аортального стеноза за этот период, наоборот, увеличилась с 30 до 70% соответственно. При этом прослеживается взаимосвязь между ростом продолжительности жизни населения Российской Федерации и частотой встречаемости кальцинированного аортального стеноза. Это обусловлено длительным бессимптомным периодом, характеризующим естественное течение данной патологии, вследствие чего клинические проявления манифестируют, как правило, лишь в пожилом возрасте. За исследуемый период также отмечено увеличение среднего возраста пациентов, нуждавшихся в протезировании аортального клапана. Если в последнем десятилетии XX в. он составлял 41,5 лет, то в период с 2011 по 2020 г. средний возраст пациентов, нуждавшихся в протезировании аортального клапана, увеличился до 61,5 лет. Таким образом, за последние 30 лет произошло существенное изменение структуры патологии аортального клапана. Кальцинированный аортальный стеноз стал самой частой причиной протезирования аортального клапана на фоне значительного снижения частоты встречаемости ревматического генеза поражения клапана аорты.

Ключевые слова: приобретенные пороки сердца; кальцинированный аортальный стеноз; ревмокардит; протезирование аортального клапана; инфекционный эндокардит; двустворчатый аортальный клапан; старческая астения.

Как цитировать:

Гордиенко А.В., Шихвердиев Н.Н. Эпидемиологические аспекты патологии аортального клапана // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 23–28. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75942>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75942>

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF THE AORTIC VALVE PATHOLOGY

A.V. Gordienko, N.N. Shikhverdiev

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The dynamics of the structure of aortic valve pathology over the thirty-year (1991–2020) period of operation of the cardiac surgery hospital of the first department and the clinic of surgery for advanced training of doctors of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov is evaluated. 849 cases of aortic valve replacement were retrospectively studied (626 (74%) men, 223 (26%) women). The average age of the patients was 51.8 ± 9.7 years. It was established that the main causes of aortic valve damage were rheumocarditis, calcified aortic stenosis, infectious endocarditis and congenital heart disease in the form of a bicuspid aortic valve. A significant decrease in the incidence of rheumatism as a cause of aortic malformation was revealed from 36% in the period from 1991 to 2000 to 13% in the period from 2011 to 2020. The frequency of calcified aortic stenosis during this period, on the contrary, increased from 30% to 70%, respectively. At the same time, the relationship between the increase in life expectancy of the population of the Russian Federation and the frequency of occurrence of calcified aortic stenosis is traced. This is due to a long asymptomatic period that characterizes the natural course of this pathology, as a result of which the clinical manifestations of this pathology manifest, as a rule, only in old age. During the study period, an increase in the average age of patients who needed aortic valve replacement was also noted. If in the last decade of the twentieth century it was 41.5 years, then in the period from 2011 to 2020, the average age of patients who needed aortic valve replacement increased to 61.5 years. Thus, over the past thirty years, there has been a significant change in the structure of the pathology of the aortic valve. Calcified aortic stenosis has become the most common cause of prosthetics of aortic malformation, against the background of a significant decrease in the frequency of rheumatic genesis of aortic valve damage.

Keywords: acquired heart defects; calcified aortic stenosis; rheumocarditis; aortic valve replacement; infectious endocarditis; bicuspid aortic valve; senile asthenia.

To cite this article:

Gordienko AV, Shikhverdiev NN. Epidemiological aspects of the aortic valve pathology. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):23–28. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75942>

Received: 10.07.2021

Accepted: 20.08.2021

Published: 15.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение средней продолжительности жизни населения привело к росту количества пациентов пожилого и старческого возраста [1, 2]. По данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат) доля численности населения в возрасте старше трудоспособного в Российской Федерации (РФ) с 20,4% в 2005 г. увеличилась до 25,4% к 2018 г. [3]. Данная тенденция имеет ряд особенностей. Возрастные изменения организма характеризуются усилением процессов дегенеративного характера во всех органах и системах [2, 4]. Вследствие этого меняется и структура ряда наиболее часто встречающихся патологий, в том числе и системы кровообращения. Так, патология аортального клапана не только является самой частой причиной поражения клапанного аппарата сердца, но и занимает третье место после ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии по встречаемости среди всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5, 6]. Долгие годы считалось, что самой распространенной причиной поражения аортального клапана является его ревматическое поражение [7, 8]. Однако увеличение средней продолжительности жизни населения, совершенствование средств и методов медикаментозной терапии, улучшение социально-бытовых условий послужило причиной выхода склеродегенеративных изменений, в частности кальцинированного аортального стеноза (КАС), на первый план в структуре патологии аортального клапана [9–11]. Данная тенденция в первую очередь связана с ростом средней продолжительности жизни населения. По данным Росстата средняя продолжительность жизни с 64,5 лет в 1995 г. увеличилась до 73,3 лет к 2019 г. [3]. Существенную роль в этом сыграло совершенствование средств и методов лечения патологии системы кровообращения, по настоящее время являющейся самой частой причиной смертности в мире [12]. Активное внедрение в клиническую практику применения различных групп фармакологических препаратов, повышение доступности рентгенохирургических методик лечения, совершенствование методик кардиохирургических вмешательств привело к снижению уровня смертности от ССЗ в мире с 376 случаев на 100 000 населения в 1990 г. до 293 случаев на 100 000 населения к 2013 г. [12, 13]. По данным Росстата снижение уровня смертности от ССЗ на территории РФ составило с 843 на 100 000 населения в 2000 г. до 588 на 100 000 населения в 2017 г. Российские показатели смертности занимают промежуточное положение между развитыми и развивающимися странами [3]. Увеличение частоты патологии сердца склеродегенеративного характера обусловило актуальность изучения эпидемиологических аспектов патологии аортального клапана.

Цель исследования — оценить динамику структуры патологии аортального клапана за 30-летний

(1991–2020) период работы кардиохирургического стационара первой кафедры и клиники хирургии усовершенствования врачей Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование 849 случаев протезирования аортального клапана (ПАК) (626 (74%) мужчин, 223 (26%) женщин). Средний возраст пациентов составил $51,8 \pm 9,7$ года.

Представленные в работе количественные показатели соответствовали закону нормального распределения, поэтому описание признаков выполнено при помощи среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Номинальные данные отражались в виде долей и частот с указанием значения 95% доверительного интервала (ДИ), рассчитанного по Wilson. Для сравнения номинальных данных использовался с поправкой Йейтса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что основными причинами протезирования аортального клапана явились ревмокардит, кальцинированный аортальный стеноз, инфекционный эндокардит (ИЭ) и врожденный порок сердца в виде двустворчатого клапана аорты (ДАК) [14, 15]. Их частота встречаемости в структуре патологии аортального клапана за 30-летний период сложилась следующим образом. Наиболее частой причиной порока в период с 1991 по 2000 г. стал ревматизм, на долю которого пришлось 36% (95% ДИ: 29,3–43,1%) от всей структуры поражения аортального клапана. Однако следующие два десятилетия отметились существенным снижением частоты его встречаемости как причины развития аортального порока. Так, в период с 2011 по 2020 г. его доля в структуре поражения аортального клапана составила лишь 13% (95% ДИ: 9,1–17,5%) (см. табл.).

В основе данной тенденции к снижению встречаемости ревматизма лежит ряд причин. Широко исследован тот факт, что ревмокардит возникает как осложнение острых тонзиллитов, вызываемых бета-гемолитическим стрептококком группы А. Условиями развития данной патологии также являются генетическая предрасположенность и неблагоприятные социально-бытовые условия. При нерациональной этиотропной (антибактериальной) терапии происходит развитие аутоиммунного ответа вследствие формирования перекрестно-реагирующих антител в связи с общностью антигенов стрептококка и соединительной ткани человека (молекулярная мимикрия). Вследствие этого происходит перекрестное поражение соединительнотканых волокон различных органов и систем, в том числе и сердца. Однако своевременность и полнота оказания медицинской помощи,

Таблица. Динамика структуры патологии аортального клапана по этиологии за 30-летний период, абс. (%)**Table.** Dynamics in the structure of aortic valve pathology by etiology over a 30-year period, abs. (%)

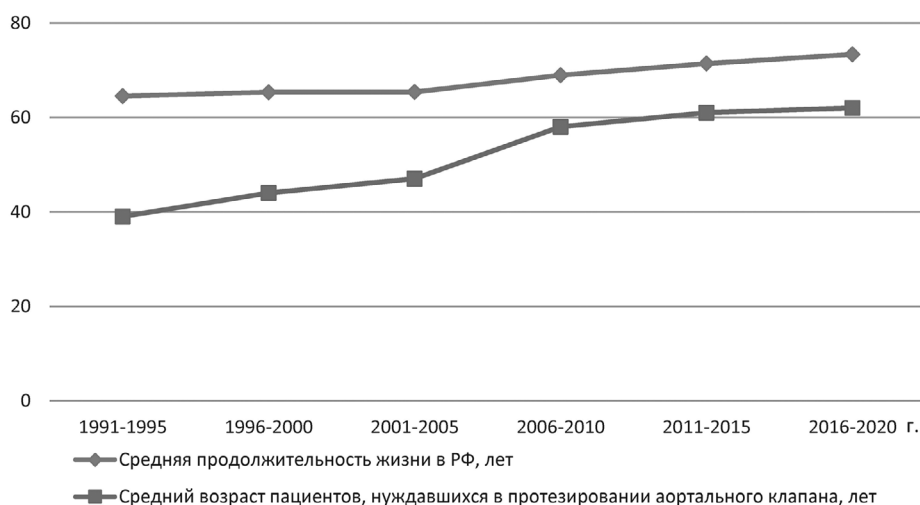
Показатель	1 1991–2000 гг., <i>n</i> = 181	2 2001–2010 гг., <i>n</i> = 376	3 2011–2020 гг., <i>n</i> = 244	<i>P</i>
Ревмокардит	65 (36)	83 (22)	31 (13)	1–2 < 0,001 1–3 < 0,001 2–3 = 0,005
Кальцинированный аортальный стеноз	55 (30)	188 (50)	172 (70)	1–2 < 0,001 1–3 < 0,001 2–3 < 0,001
Инфекционный эндокардит	57 (32)	102 (27)	41 (17)	1–2 = 0,333 1–3 < 0,001 2–3 = 0,004
Двустворчатый аортальный клапан	4 (2)	3 (1)	0	1–2 = 0,32

включающая, в первую очередь, рациональную антибиотикотерапию, улучшение социально-бытовых условий населения привели к снижению частоты развития такого нежелательного осложнения как ревмокардит [7, 8, 16].

Анализ встречаемости КАС показал противоположную картину (см. табл.). Так, в период с 1991 по 2000 г. частота операций по поводу КАС в структуре поражения аортального клапана составляла 30% (95% ДИ: 24,1–37,4%), занимая лишь третье место после ревмокардита и инфекционного эндокардита. В следующем десятилетии его доля составляла уже 50% (95% ДИ: 45–55%). К 2020 г. частота его встречаемости достигла 70% (95% ДИ: 64,5–75,9%). Кальцинированный аортальный стеноз клинически, как правило, проявляется лишь в пожилом возрасте ввиду длительного бессимптомного периода [2, 9]. Поэтому отмеченное ранее увеличение продолжительности жизни населения привело и к увеличению частоты встречаемости КАС. Вследствие этого увеличился и средний возраст пациентов, нуждавшихся

в операции протезирования аортального клапана (ПАК). Если в последнем десятилетии XX в. он составлял 41,5 лет, то к 2020 г. средний возраст пациентов, нуждавшихся в ПАК, составил 61,5 лет (рис. 1). Причем существенный рост среднего возраста населения и пациентов, нуждавшихся в ПАК отмечается с 2005 г.

Увеличение возраста пациентов, нуждавшихся в оперативном вмешательстве, привело к увеличению значимости оценки возрастных изменений организма пожилых людей в целом. Ввиду, как правило, несоответствия биологического возраста календарному все большую актуальность приобретают способы более достоверной оценки биологического возраста в виде подсчета индексов возрастной изношенности организма (старческой астении, дряхлости) с целью более точной стратификации рисков кардиохирургических вмешательств, а также понимания влияния возрастной изношенности организма на степень восстановления сердечной мышцы в послеоперационном периоде [17].

**Рис. 1.** Зависимость между средней продолжительностью жизни населения в РФ и средним возрастом пациентов, нуждавшихся в операции протезирования аортального клапана**Fig. 1.** The relationship between the average life expectancy of the population in the Russian Federation and the average age of patients who needed aortic valve replacement surgery

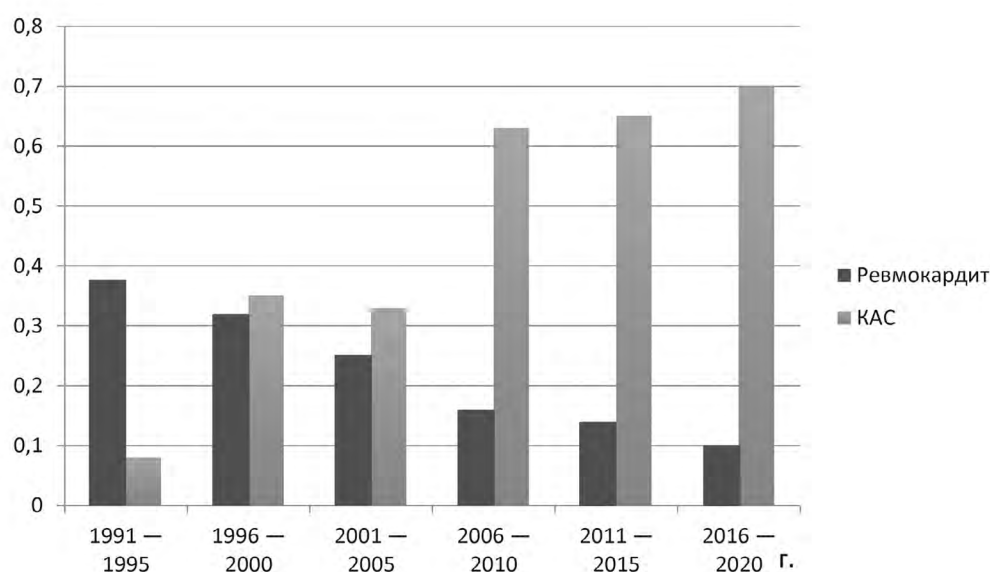


Рис. 2. Динамика частоты встречаемости КАС и ревмокардита как причины ПАК за 30-летний период

Fig. 2. Dynamics in the frequency of calcified aortic stenosis and rheumocarditis as causes of aortic valve replacement over the 30-year period

В структуре оперативных вмешательств на аортальном клапане доля инфекционного эндокардита снизилась с 32% (95% ДИ: 25,2–38,6%) в период с 1991 по 2000 г. до 17% (95% ДИ: 12,6–22%) в период с 2011 по 2020 г. (см. табл.), хотя абсолютное число таких пациентов не уменьшилось (увеличилось общее количество операций).

Частота врожденного порока сердца у взрослых в виде двустворчатого клапана аорты как причины протезирования аортального клапана за 30-летний период составила 0–2% от всех операций ПАК. Это обусловлено тем, что двустворчатый аортальный клапан как самостоятельная причина протезирования аортального клапана встречается не так часто, как двустворчатый аортальный клапан с возрастной кальцификацией створок, отнесенный к кальцинированному аортальному стенозу, доля которого составила 38%, что характеризует значимость данной патологии в отношении развития раннего кальциноза створок.

Таким образом, за последние 30 лет произошли существенные изменения в структуре поражения

аортального клапана с выходом на лидирующие позиции КАС и значительным снижением частоты ревматического генеза в структуре патологии клапанного аппарата сердца (рис. 2).

ВЫВОДЫ

1. На фоне демографического старения населения за последние три десятилетия КАС стал самой частой причиной поражения аортального клапана.

2. Улучшение социально-бытовых условий, доступности и качества оказания медицинской помощи привело к существенному снижению частоты встречаемости ревматического генеза в патологии аортального клапана.

3. В связи с увеличением пациентов пожилого возраста, нуждающихся в ПАК, растет и актуальность оценки возрастных особенностей организма пожилых людей в виде подсчета индексов возрастной изношенности как более достоверной оценки функционального состояния организма в пред- и постоперационном периодах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Olivetti G., Melissari M., Capasso J.M., et al. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy // *Circ Res.* 1991. Vol. 68, No. 6. P. 1560–1568. DOI: 10.1161/01.res.68.6.1560
2. Скопин И.И., Отаров А.М. Предоперационные факторы риска при протезировании аортального клапана у больных пожилого и старческого возраста // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.* 2017. Т. 18, № 3. С. 243–245. DOI: 10.24022/1810-0694-2017-18-3-243-255
3. Российский статистический ежегодник. 2020. Стат. сб. М.: Росстат, 2020. 700 с.
4. Гуляев Н.И., Варавин Н.А., Коровин А.Е., и др. Современные аспекты патогенеза кальциноза аортальных полулуний (обзор литературы) // *Вестник Санкт-Петербургского университета.* 2016. № 3. С. 20–34. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.302
5. Thaden J.J., Nkomo V.T., Enriquez-Sarano M. The global burden of aortic stenosis // *Prog Cardiovasc Dis.* 2014. Vol. 56, No. 6. P. 565–571. DOI: 10.1016/j.pcad.2014.02.006

6. Шостак Н.А., Карпова Н.Ю., Рашид М.А., и др. Кальцинированный аортальный стеноз дегенеративного генеза – клинико-инструментальные показатели // Российский кардиологический журнал. 2006. Т. 11, № 5. С. 40–44.
7. Wolu B., Bloomfield G.S. Rheumatic heart disease in the twenty-first century // *Curr Cardiol Rep.* 2016. Vol. 18, No. 10. P. 96. DOI:10.1007/s11886-016-0773-2
8. Leal M.T.B.C., Passos L.S.A., Guarçoni F.V., et al. Rheumatic heart disease in the modern era: recent developments and current challenges // *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019. Vol. 52. P. e20180041. DOI: 10.1590/0037-8682-0041-2019
9. Clavel M.A., Pibarot P. A decade of revolutions in calcific aortic stenosis // *Cardiol Clin.* 2020. Vol. 38, No. 1. P. 13–14. DOI: 10.1016/j.ccl.2019.10.001
10. Harris A.W., Pibarot P., Otto C.M. Aortic stenosis: guidelines and evidence gaps // *Cardiol Clin.* 2020. Vol. 38, No. 1. P. 55–63. DOI: 10.1016/j.ccl.2019.09.003
11. Lindman B.R., Clavel M.A., Mathieu P., et al. Calcific aortic stenosis // *Nat Rev Dis Primers.* 2016. Vol. 2. P. 16006. DOI: 10.1038/nrdp.2016.6

12. Roth G.A., Huffman M.D., Moran A.E., et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013 // *Circulation.* 2015. Vol. 132, No. 17. P. 1667–1678. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.052
13. Frieden T.R., Cobb L.K., Leidig R.C., et al. Reducing premature mortality from cardiovascular and other non-communicable diseases by one third: achieving sustainable development goal indicator 3.4.1 // *Glob Heart.* 2020. Vol. 15, No. 1. P. 50. DOI: 10.5334/gh.531
14. Rajput F.A., Zeltser R. Aortic valve replacement. In: StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537136/> Дата обращения: 07.10.2021
15. Bashir M., Harky A., Bleetman D., et al. Aortic valve replacement: are we spoiled for choice? // *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2017. Vol. 29, No. 3. P. 265–272. DOI: 10.1053/j.semtcvs.2017.08.003
16. Liu M., Lu L., Sun R. Rheumatic heart disease: causes, symptoms, and treatments // *Cell Biochem Biophys.* 2015. Vol. 72, No. 3. P. 861–863. DOI: 10.1007/s12013-015-0552-5
17. Шихвердиев Н.Н., Ушаков Д.И., Пелешок А.С., и др. Биологический возраст и его роль в стратификации кардиохирургического риска // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2019. Т. 178, № 1. С. 17–20. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-1-17-20

REFERENCES

1. Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, et al. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res.* 1991;68(6):1560–1568. DOI: 10.1161/01.res.68.6.1560
2. Skopin II, Otarov AM. Preoperative risk factors for aortic valve prosthetics in elderly and senile patients. *Byulleten' NCSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN.* 2017;18(3):243–245. (In Russ.). DOI: 10.24022/1810-0694-2017-18-3-243-255
3. Rossiiskii statisticheskii ezhegodnik. 2020: Stat. sb. Moscow: Rosstat; 2020. 700 p. (In Russ.).
4. Gulyaev NI, Varavin NA, Korovin AE, et al. Modern aspects of the pathogenesis of calcification of aortic half-moons (literature review). *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine.* 2016;(3):20–34. (In Russ.). DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.302
5. Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The global burden of aortic stenosis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(6):565–571. DOI: 10.1016/j.pcad.2014.02.006
6. Shostak NA, Karpova NY, Rashid MA, et al. Calcified aortic stenosis of degenerative genesis-clinical and instrumental indicators. *Russian Journal of Cardiology.* 2006;11(5):40–44. (In Russ.).
7. Wolu B, Bloomfield GS. Rheumatic heart disease in the twenty-first century. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18(10):96. DOI:10.1007/s11886-016-0773-2
8. Leal MTBC, Passos LSA, Guarçoni FV, et al. Rheumatic heart disease in the modern era: recent developments and current challenges. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019;52:e20180041. DOI: 10.1590/0037-8682-0041-2019
9. Clavel MA, Pibarot P. A decade of revolutions in calcific aortic stenosis. *Cardiol Clin.* 2020;38(1):13–14. DOI: 10.1016/j.ccl.2019.10.001
10. Harris AW, Pibarot P, Otto CM. Aortic stenosis: guidelines and evidence gaps. *Cardiol Clin.* 2020;38(1):55–63. DOI: 10.1016/j.ccl.2019.09.003
11. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16006. DOI: 10.1038/nrdp.2016.6
12. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation.* 2015;(132):1667–1678. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.052
13. Frieden TR, Cobb LK, Leidig RC, et al. Reducing premature mortality from cardiovascular and other non-communicable diseases by one third: achieving sustainable development goal indicator 3.4.1. *Glob Heart.* 2020;15(1):50. DOI: 10.5334/gh.531
14. Rajput FA, Zeltser R. Aortic valve replacement. In: StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537136/>
15. Bashir M, Harky A, Bleetman D, et al. Aortic valve replacement: are we spoiled for choice? *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;29(3):265–272. DOI: 10.1053/j.semtcvs.2017.08.003
16. Liu M, Lu L, Sun R. Rheumatic heart disease: causes, symptoms, and treatments. *Cell Biochem Biophys.* 2015;72(3):861–863. DOI: 10.1007/s12013-015-0552-5
17. Shikhverdiev NN, Ushakov DI, Peleshok AS, et al. Biological age and its role in the stratification of cardiac surgical risk. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2019;178(1):17–20. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-1-17-20

ОБ АВТОРАХ

***Низам Назимович Шихвердиев**, адъюнкт;
e-mail: niznaz@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2915-3214;
SPIN-код: 8701-7238

Александр Волеславович Гордиенко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: gord503@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-6901-6436; SPIN-код: 5049-8212

AUTHORS INFO

***Nizam N. Shikhverdiev**, adjunct;
e-mail: niznaz@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2915-3214;
SPIN code: 8701-7238

Alexander V. Gordienko, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: gord503@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6901-6436;
SPIN code: 5049-8212

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Научная статья

УДК 616.447-089.87

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75427>

БЕЗОПАСНОСТЬ В ХИРУРГИИ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ. ИННОВАЦИИ ДИАГНОСТИКИ И МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ

П.Н. Ромащенко¹, Н.А. Майстренко¹, Д.О. Вшивцев¹, Д.С. Криволапов¹, А.С. Прядко^{1, 2}¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия² Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Основным методом лечения манифестных форм первичного и третичного гиперпаратиреоза является хирургический. При этом оперативные вмешательства на околощитовидных железах могут приводить к таким грозным осложнениям, как парез гортани и гипокальциемия. В связи с этим нами проведено исследование, позволившее оценить эффективность современных методов диагностики и оперативного лечения гиперпаратиреоза, направленных на повышение уровня безопасности в хирургии околощитовидных желез. Анализируются результаты комплексного обследования и лечения 53 больных гиперпаратиреозом, прооперированных с применением трех методик: традиционной ($n = 18/34\%$); минимально инвазивной эндоскопически ассистированной ($n = 32/60\%$) и эндоскопической (трансоральной) ($n = 3/6\%$). Все оперативные вмешательства сопровождались применением оборудования для интраоперационного нейромониторинга. Для интраоперационной топической диагностики паратиром у 9 больных паратиреоидэктомия выполнена в условиях паратиреомониторинга. Установлено, что применение минимально инвазивного эндоскопически ассистированного доступа к околощитовидным железам как альтернативы традиционному при условии полноценной дооперационной топической диагностики паратиром и использования интраоперационного нейромониторинга и паратиреомониторинга позволяет снизить частоту специфических послеоперационных осложнений при допустимом увеличении продолжительности операции, сохранении сроков средней продолжительности послеоперационного стационарного лечения, а также повысить уровень безопасности хирургического лечения гиперпаратиреоза.

Ключевые слова: хирургия околощитовидных желез; безопасность в хирургии околощитовидных желез; гиперпаратиреоз; паратиреоидэктомия; минимально инвазивная паратиреоидэктомия; интраоперационный нейромониторинг; интраоперационный паратиреомониторинг.

Как цитировать:

Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Вшивцев Д.О., Криволапов Д.С., Прядко А.С. Безопасность в хирургии околощитовидных желез. Инновации диагностики и минимально инвазивных операций // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 29–34. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75427>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75427>

SAFETY IN PARATHYROID SURGERY: INNOVATION IN DIAGNOSTIC AND MINIMALLY INVASIVE OPERATIONS

P.N. Romashchenko¹, N.A. Maystrenko¹, D.O. Vshivtsev¹, D.S. Krivolapov¹, A.S. Pryadko^{1,2}¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia² Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT: The main treatment method of primary and tertiary hyperparathyroidism is surgery. However, surgical interventions on the parathyroid glands can lead to formidable complications such as laryngeal paresis and hypocalcemia. With this background, a comprehensive study examined the effectiveness of modern methods of diagnosis and surgical treatment of hyperparathyroidism to increase the safety level in surgery of the thyroid gland. The results of a comprehensive examination and treatment of 53 patients with hyperparathyroidism who underwent surgery using three methods were analyzed: traditional ($n = 18/34$); minimally invasive endoscopically assisted ($n = 32/60$), and endoscopic (transoral) ($n = 3/6$). Intraoperative neuromonitoring was also performed in all surgical interventions. Parathyroidectomy was performed under parathyroid monitoring for intraoperative topical diagnosis of parathyroid tumors in nine patients. The use of minimally invasive endoscopically assisted access to the parathyroid glands, as an alternative to the traditional approach, indicated that the preoperative potential in the diagnosis of parathyroid disorders. Moreover, intraoperative neuromonitoring and parathyroid monitoring demonstrated efficiency based on the decline in the incidence of specific postoperative complications with a tolerable increase in operative time, maintenance of the average duration of stationary treatment after surgery, and increased safety level of surgical treatment of hyperparathyroidism.

Keywords: surgery of the parathyroid glands; safety in surgery of the parathyroid glands; hyperparathyroidism; parathyroidectomy; minimally invasive parathyroidectomy; intraoperative neuromonitoring; intraoperative parathyroid monitoring.

To cite this article:

Romashchenko PN, Maystrenko NA, Vshivtsev DO, Krivolapov DS, Pryadko AS. Safety in parathyroid surgery: innovation in diagnostic and minimally invasive operations. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):29–34. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75427>

Received: 01.07.2021

Accepted: 10.08.2021

Published: 15.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

Патология околощитовидных желез (ОЩЖ) занимает третье место по распространенности в структуре эндокринной патологии после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) [1]. При этом на сегодняшний день в развитых странах сохраняется тенденция к неуклонному росту заболеваемости первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ), что связано с включением определения уровня кальция сыворотки в общетерапевтический анализ крови [2]. В большинстве случаев (70–75%) имеет место мягкая форма ПГПТ (асимптомная и малосимптомная), в то время как у остальных пациентов заболевание приводит к тяжелым осложнениям со стороны опорно-двигательной, выделительной, нервной систем и системы кровообращения, а также желудочно-кишечного тракта, вызывая инвалидизацию пациентов и снижая качество жизни [1]. Основным же методом лечения манифестных форм ПГПТ и третичного гиперпаратиреоза (ТГПТ) является хирургический, успешность которого определяется удалением всей патологически измененной ткани ОЩЖ [1–5]. При этом оперативные вмешательства на ОЩЖ могут приводить к осложнениям в виде пареза гортани в результате интраоперационного повреждения возвратного гортанного нерва (ВГН) и гипокальциемии вследствие деваскуляризации или отека непораженных ОЩЖ, их непреднамеренного удаления, длительной супрессии нормальных ОЩЖ активной паратиромой, синдрома «голодных костей». Атипичное расположение, множественное поражение, рак ОЩЖ и ПГПТ в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий нередко приводят к выполнению нерадикальных вмешательств с развитием рецидива или персистенции заболевания [3].

Цель исследования — оценить эффективность современных методик диагностики и оперативного лечения гиперпаратиреоза, направленных на повышение уровня безопасности в хирургии околощитовидных желез.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов обследования и хирургического лечения 52 пациентов, страдающих ПГПТ и одного — ТГПТ. Комплексное обследование больных осуществляли в рамках международных протоколов и клинических рекомендаций. Для верификации диагноза определяли стандартный набор лабораторных показателей, а с целью топической диагностики патологически измененных ОЩЖ использовали две визуализирующие методики — ультразвуковое исследование (УЗИ) шеи и динамическую сцинтиграфию ОЩЖ с ^{99m}Tc -технетрилом [1, 3, 5–9].

Показания к хирургическому лечению и его вариант определяли с учетом характера заболевания.

Оперативные вмешательства выполнены с использованием трех методик: традиционной ($n = 18/34\%$); минимально инвазивной эндоскопически ассистированной (Minimally Invasive Video-Assisted Parathyroidectomy — MIVAP) ($n = 32/60\%$) и эндоскопической (Transoral Endoscopic Parathyroidectomy Vestibular Approach (ТОЕРВА) ($n = 3/6\%$). Все оперативные вмешательства сопровождались применением оборудования для интраоперационного нейромониторинга (ИОНМ) [3, 5]. Для интраоперационной топической диагностики паратиром у 9 больных паратиреоидэктомия выполнена в условиях паратиреомониторинга с 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛК) [10, 11]. Радикальность выполненного вмешательства оценивали при помощи интраоперационного определения уровня паратиреоидного гормона.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica for Windows и Microsoft Excel (Microsoft Inc., США). В работе использованы традиционные показатели описательной статистики, а также критерии Шапиро — Уилка и Шапиро — Франсия, t -критерий Стьюдента, непараметрический критерий χ^2 Пирсона (достоверными считали различия при $p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе анализа комплексного лабораторно-инструментального обследования диагноз ТГПТ установили у 1 больного, ПГПТ — у 52. При этом мягкую форму ПГПТ диагностировали у 15 (28,8%) пациентов, манифестную — у 37 (71,2%). Среди мягких форм малосимптомную выявили у 13 (86,7%) больных, асимптомную — у 2 (13,3%). Манифестный гиперпаратиреоз в костной форме диагностировали у 13 (35,2%) пациентов, в висцеральной — у 9 (24,3%), в смешанной — у 15 (40,5%).

При оценке результатов дооперационной топической диагностики одиночную аденому ОЩЖ выявили у 44 (83%) больных, две — у 8 (15,1%), три — у 1 (1,9%). Эктопированное расположение паратиром выявили у 3 (5,7%) пациентов, у которых аденомы ОЩЖ располагались ретроэзофагеально, по передней поверхности верхнего полюса правой доли щитовидной железы (ЩЖ) и частично загрудинно.

Анализ объема оперативных вмешательств показал, что селективная паратиреоидэктомия (ПТЭ) выполнена у 28 (52,8%) больных, унилатеральная ПТЭ (селективная паратиреоидэктомия с интраоперационной ревизией второй ОЩЖ на стороне операции) — у 17 (32,1%), билатеральная ПТЭ с двусторонней ревизией шеи — у 8 (15,1%). При этом у 45 (84,9%) больных удалена одна паратиреома, у 7 (13,2%) — две, у одного пациента, страдающего ТГПТ, — три, что соответствовало данным дооперационной топической диагностики. В ходе паратиреоидэктомии верхние и нижние щитовидные сосуды были сохранены у 32 (60,4%) больных. Пересечение нижних щитовидных сосудов выполнено у 2 (3,8%)

пациентов с ретрозофагеальным и частично загрудинным расположением аденом ОЩЖ. Конверсия эндоскопически ассистированного доступа на традиционный потребовалась у 2 (6,2%) больных в связи с повышенной кровоточивостью тканей, затрудняющей визуализацию паратиром.

Длительность оперативных вмешательств с использованием традиционного хирургического доступа составила $42,8 \pm 15,7$ мин, MIVAR — $64,4 \pm 23,5$ мин, ТОЕРВА — $90 \pm 32,7$ мин ($p < 0,01$).

Анализ применения методики интраоперационной фотодинамической визуализации ОЩЖ с 5-АЛК показал, что флуоресценция ОЩЖ в виде участков яркорозового цвета была получена в 7 (77,8%) случаях ПГПТ и у одного больного (11,1%) — ТГПТ. Интенсивность флуоресценции паратиром оказалась субъективно значительно выше, чем неизмененных ОЩЖ, на фоне ее отсутствия в окружающих тканях и органах.

Интраоперационное применение ИОНМ позволило визуализировать ВГН на различном уровне на стороне вмешательства у 41 (77,4%) больного, с обеих сторон — у 8 (15,1%). У 4 (7,5%) больных ВГН не был визуализирован ввиду особенностей расположения ОЩЖ (значительно латеральнее трахеопищеводной борозды ($n = 3$) и на передней поверхности доли ЩЖ ($n = 1$)). По данным ИОНМ потери сигнала или его достоверного ослабления после удаления паратиром не зафиксировано.

Интраоперационное определение уровня паратиреоидного гормона, оцененного через 10–15 мин после удаления паратиромы, показало, что у всех больных достигнуто его снижение более чем на 50% от исходных значений, что позволило подтвердить радикальность выполненного вмешательства и завершить операцию.

Гистологическое исследование операционного материала позволило подтвердить наличие аденом ОЩЖ у 52 (98,1%) пациентов, страдающих ПГПТ и у одного (1,9%) — ТГПТ.

В ходе анализа непосредственных результатов хирургического лечения установлено, что послеоперационные осложнения развились у 7 (13,2%) больных и были представлены двухсторонним ($n = 1$) и односторонним ($n = 1$) парезом гортани и гипокальциемией ($n = 1$) после операций по традиционной методике; гипокальциемией ($n = 2$) после применения методики MIVAR; односторонним парезом гортани ($n = 1$) и гипокальциемией ($n = 1$) — у больных, прооперированных по методике ТОЕРВА. Все осложнения носили транзиторный характер. Осложнение паратиреоомониторинга с 5-АЛК в послеоперационном периоде развилось у одного пациента и было представлено фототоксической реакцией, связанной с фотосенсибилизирующими свойствами препарата. Персистенции и рецидива заболевания у больных не зарегистрировано.

Ключевую роль на этапе планирования оперативного вмешательства у больных гиперпаратиреозом играет

полноценная дооперационная топическая диагностика аденом ОЩЖ с применением не менее чем двух визуализирующих методик. При этом наиболее оптимальным является сочетание УЗИ и скintiграфия ОЩЖ с ^{99m}Tc -технетрилом (однофотонная эмиссионная компьютерная томография или однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией) [1, 3, 5–9].

Применение современной эндовидеохирургической техники при эндоскопических и эндоскопически ассистированных вмешательствах в значительной степени улучшает визуализацию ОЩЖ, мелких сосудов и ВГН, что способствует минимизации частоты интра- и послеоперационных осложнений. При этом MIVAR является наиболее безопасной и эффективной по сравнению с традиционной и различными видами эндоскопических методик паратиреоидэктомии [3, 6]. Аспектом, определяющим радикальность и безопасность паратиреоидэктомии, остается достоверная интраоперационная идентификация паратиром и здоровых ОЩЖ. При поиске ОЩЖ во время операции важно знать и учитывать особенности их расположения по отношению к доле ЩЖ, срединной линии шеи, по глубине залегания от уровня кожного покрова, а также особенности их кровоснабжения [12]. В качестве вспомогательного инструмента визуализации паратиром при операциях по поводу персистенции или рецидива гиперпаратиреоза, неоднозначных данных дооперационной диагностики, эктопированном их расположении, а также у больных, страдающих ТГПТ, возможно применение интраоперационного паратиреоомониторинга с 5-АЛК [10, 11].

В свою очередь, применение ИОНМ в целях профилактики повреждения ВГН облегчает его идентификацию, а также позволяет контролировать его проводимость до и после оперативного воздействия, что в значительной мере способствует повышению уровня безопасности паратиреоидэктомий [3].

Таким образом, безопасность и успешность хирургического лечения больных гиперпаратиреозом определяется строгим соблюдением лечебно-диагностического алгоритма, при этом должны быть установлены все клинические проявления заболевания, его осложнения, определена форма гиперпаратиреоза, топографо-анатомическая локализация паратиром, сформулированы показания к выбору объема и методики операции, при этом сами оперативные вмешательства необходимо выполнять максимально прецизионно с использованием всего арсенала современных технологий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тщательное обследование больных гиперпаратиреозом с применением двух и более методик дооперационной топической диагностики ОЩЖ, выполнение

обоснованных по методике и объему оперативных вмешательств только опытным хирургом, обычное использование интраоперационного определения уровня паратиреоидного гормона, нейро- и, при наличии показаний, паратиреомониторинга позволяют излечить больных от ПГПТ, избежать рецидива и персистенции заболевания, развития специфических осложнений операции

и тем самым повысить уровень безопасности в хирургии ОЩЖ. С учетом мультидисциплинарного характера заболеваний ОЩЖ и их осложнений, лечение больных ПГПТ целесообразно осуществлять в специализированных учреждениях, обладающих всем спектром диагностических возможностей и опытом хирургического лечения таких пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // Проблемы эндокринологии. 2016. Т. 62, № 6. С. 40–77. DOI: 10.14341/probl201662640-77
2. Yu N., Donnan P.T., Flynn R.W.V., et al. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS) // *Clinical Endocrinol (Oxf)*. 2010. Vol. 73, No. 1. P. 30–33. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03766.x
3. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Криволапов Д.С., и др. Новый уровень доказательности и безопасности в хирургии околощитовидных желез // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2020. Т. 179, № 1. С. 58–62. DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-1-58-62
4. Самохвалова Н.А., Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н. Программный подход к лечению вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2013. Т. 172, № 2. С. 43–46. DOI: 10.24884/0042-4625-2013-172-2-043-046
5. Wilhelm S.M., Wang T.S., Ruan D.T., et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism // *JAMA Surg*. 2016. Vol. 151, No. 10. P. 959–968. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.2310
6. Bilezikian J.P. Primary hyperparathyroidism // *J Clin Endocrinol Metab*. 2018. Vol. 103, No. 11. P. 3993–4004. DOI: 10.1210/jc.2018-01225
7. Jawaid I., Rajesh S. Hyperparathyroidism (primary) NICE guideline: diagnosis, assessment, and initial management // *Br J Gen Pract*. 2020. Vol. 70, No. 696. P. 362–363. DOI: 10.3399/bjgp20X710717
8. Russell J.O., Anuwong A., Dionigi G., et al. Transoral Thyroid and Parathyroid Surgery Vestibular Approach: A Framework for Assessment and Safe Exploration // *Thyroid*. 2018. Vol. 28, No. 7. P. 825–829. DOI: 10.1089/thy.2017.0642
9. Ryan S., Courtney D., Moriariu J., et al. Surgical management of primary hyperparathyroidism // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2017. Vol. 274, No. 12. P. 4225–4232. DOI: 10.1007/s00405-017-4776-4
10. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Криволапов Д.С., и др. Радионавигационные и фотодинамические методики интраоперационной визуализации околощитовидных желез (обзор литературы) // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2020. Т. 179, № 3. С. 113–119. DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-3-113-119
11. De Leeuw F., Breuskin I., Abbaci M., et al. Intraoperative near-infrared imaging for parathyroid gland identification by autofluorescence: a feasibility study // *World J Surg*. 2016. Vol. 40, No. 9. P. 2131–2138. DOI: 10.1007/s00268-016-3571-5
12. Черных А.В., Малеев Ю.В., Шевцов А.Н., и др. Прогнозирование типовых особенностей топографии околощитовидных желез с применением регрессионного анализа // Таврический медико-биологический вестник. 2017. Т. 20, № 3. С. 273–280.

REFERENCES

1. Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(6):40–77. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl201662640-77
2. Yu N, Donnan PT, Flynn RWV, et al. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clinical Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(1):30–33. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03766.x
3. Romashchenko PN, Maistrenko NA, Krivolapov DS, et al. New standard of conclusiveness and safety in the parathyroid surgery. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2020;179(1):58–62. (In Russ.) DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-1-58-62
4. Samohvalova NA, Maistrenko NA, Romashchenko PN. Programmed approach to the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2013;172(2):43–46. (In Russ.) DOI: 10.24884/0042-4625-2013-172-2-043-046
5. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016;151(10):959–968. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.2310
6. Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):3993–4004. DOI: 10.1210/jc.2018-01225
7. Jawaid I, Rajesh S. Hyperparathyroidism (primary) NICE guideline: diagnosis, assessment, and initial management. *Br J Gen Pract*. 2020;70(696):362–363. DOI: 10.3399/bjgp20X710717
8. Russell JO, Anuwong A, Dionigi G, et al. Transoral Thyroid and Parathyroid Surgery Vestibular Approach: A Framework for Assessment and Safe Exploration. *Thyroid*. 2018;28(7):825–829. DOI: 10.1089/thy.2017.0642
9. Ryan S, Courtney D, Moriariu J, et al. Surgical management of primary hyperparathyroidism. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2017;274(12):4225–4232. DOI: 10.1007/s00405-017-4776-4

10. Romashchenko PN, Maistrenko NA, Krivolapov DS, et al. The radio navigation and photodynamic methods of parathyroid glands' intraoperative visualisation (review of the literature). *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2020;179(3):113–119. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-3-113-119

11. De Leeuw F, Breuskin I, Abbaci M, et al. Intraoperative near-infrared imaging for parathyroid gland identification by

autofluorescence: a feasibility study. *World J Surg*. 2016;40(9):2131–2138. DOI: 10.1007/s00268-016-3571-5

12. Chernykh AV, Maleev YuV, Shevtsov AN, et al. The prediction model features the topography of the parathyroid glands with the use of regression analysis. *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik*. 2017;20(3):273–280. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Андрей Станиславович Прядко**, заведующий хирургическим отделением; e-mail: pradko66@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7848-6704; SPIN-код: 2684-3990

Павел Николаевич Ромащенко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: romashchenko@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN-код: 3850-1792

Николай Анатольевич Майстренко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: nik.m.47@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1405-7660; SPIN-код: 2571-9603

Дмитрий Олегович Вшивцев, старший ординатор; e-mail: dvo_vsh@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9000-427X; SPIN-код: 9087-2432

Денис Сергеевич Криволапов, старший ординатор; e-mail: d.s.krivolapov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9499-2164; SPIN-код: 2195-5001

AUTHORS INFO

***Andrey S. Pryadko**, head of the surgical department; e-mail: pradko66@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7848-6704; SPIN code: 2684-3990

Pavel N. Romashchenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: romashchenko@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN code: 3850-1792

Nikolaj A. Maistrenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: nik.m.47@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1405-7660; SPIN code: 2571-9603

Dmitry O. Vshitsev, senior resident; e-mail: dvo_vsh@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9000-427X; SPIN code: 9087-2432

Denis S. Krivolapov, senior resident; e-mail: d.s.krivolapov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9499-2164; SPIN code: 2195-5001

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Научная статья

УДК 614.776-078:576.8.07 (470.46)

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma59092>

САНИТАРНО-ПАРАЗИТОЛОГИЧЕСКОЕ И САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧВЫ АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Р.С. Аракельян¹, С.А. Шеметова², О.А. Ванюкова², Г.Л. Шендо²,
Н.В. Полянская², Т.В. Никешина^{1,2}

¹ Астраханский государственный медицинский университет МЗ РФ, Астрахань, Россия

² Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области, Астрахань, Россия

Резюме. Анализируется санитарно-паразитологическое и санитарно-бактериологическое состояние почвы Астраханской области за 2015–2019 гг. Исследовано 7587 проб почвы, отобранных с различных объектов окружающей среды, выполнено 18197 исследований. Число проб, не отвечающих гигиеническим нормативам, составило 333 (4,4%). На паразитарную чистоту было исследовано 4566 (60,2%) проб от числа всех исследованных проб почвы, выполнено 9132 (50,2%) исследований. Наибольшее число проб почвы было отобрано и исследовано в 2015 и 2016 гг. и составило в 2015 г. — 943 (20,7%) и в 2016 г. — 1046 (22,9%) проб. Число проб, не отвечающих гигиеническим нормативам, в 2015 г. составило 62 (6,6%) и в 2016 г. — 91 (8,7%). Положительные находки в 2015 г. составили следующие гельминтозы: неоплодотворенные яйца *Ascaris lumbricoides* — 4 (0,5%), яйца *Toxocara canis* — 37 (3,9%) и личинки *Strongyloides stercoralis* — 21 (2,2%). На микробиологические показатели наибольшее число проб почвы было отобрано и исследовано в 2019 г. и составило 694 (23,0%), из которых положительные находки в виде общих колиформных бактерий группы кишечной палочки составили 6 (0,9%). Исследования на бактериологические показатели в 2016 г. составили 662 (21,9%) пробы, что в 0,9 раз меньше по сравнению с отобранными пробами в 2019 г. Установлено, что санитарное состояние почвы Астраханской области остается стабильно напряженным, о чем свидетельствуют положительные находки в виде яиц и личинок гельминтов, а также патогенных бактерий группы кишечной палочки; наличие в почве яиц аскарид, токсокар и личинок стронгилид свидетельствует о загрязнении данных объектов фекалиями инвазированных людей и животных; наличие в почве колиформных бактерий группы кишечной палочки в почве также свидетельствует о загрязнении ее фекалиями больных людей.

Ключевые слова: аскариды; бактерии группы кишечной палочки; почва; стронгилиды; токсокары; цисты патогенных кишечных простейших; яйца и личинки гельминтов.

Как цитировать:

Аракельян Р.С., Шеметова С.А., Ванюкова О.А., Шендо Г.Л., Полянская Н.В., Никешина Т.В. Санитарно-паразитологическое и санитарно-бактериологическое состояние почвы Астраханской области // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 35–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma59092>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma59092>

SANITARY PARASITOLOGICAL AND SANITARY-BACTERIOLOGICAL CONDITION OF THE SOIL IN THE ASTRAKHAN REGION

R.S. Arakelyan¹, S.A. Shemetova², O.A. Vanyukova², G.L. Shendo²,
N.V. Polyanskaya², T.V. Nikeshina^{1, 2}

¹ Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia

² Center of Hygiene and Epidemiology in the Astrakhan region, Astrakhan, Russia

ABSTRACT: T: This article analyzes the sanitary–parasitological and sanitary–bacteriological state of the soil of the Astrakhan region for 2015 to 2019. In total, 7587 soil samples taken from various environmental objects were studied, and 18.197 studies have been performed. Of the samples, 333 (4.4%) samples did not meet the hygiene standards. For parasitic purity, 4566 (60.2%) soil samples were examined, and 9132 (50.2%) studies have been performed. The largest number of soil samples were collected and examined in 2015 and 2016, which amounted to 943 (20.7%) in 2015 and 1046 (22.9%) in 2016. The number of samples that do not meet hygienic standards was 62 (6.6%) in 2015 and 91 (8.7%) in 2016. In 2015, the positive findings were helminthiasis caused by unfertilized eggs of *Ascaris lumbricoides* (4 [0.5%]), eggs of *Toxocara canis* (37 [3.9%]), and larvae of *Strongyloides stercoralis* (21 [2.2%]). For microbiological indicators, the largest number of soil samples were collected and examined in 2019 and amounted to 694 (23.0%), of which positive findings in the form of common coliform bacteria of *Escherichia coli* amounted to six (0.9%). Studies for bacteriological indicators in 2016 have used 662 (21.9%) samples, which is 0.9 times less than the samples taken in 2019. The sanitary condition of the soil of the Astrakhan region remains stably tense, as evidenced by positive findings in the form of eggs and larvae of helminths, as well as pathogenic bacteria of *Escherichia coli*. The presence of ascarid eggs, toxocars, and strongylid larvae in the soil indicates contamination of these objects with the feces of infected people and animals. The presence of coliform bacteria of *Escherichia coli* in the soil also indicates contamination with the feces of sick people.

Keywords: ascarids; bacteria of the *Escherichia coli* group; cysts of pathogenic intestinal protozoa; eggs and larvae of helminths; soil; strongylids; toxocars.

To cite this article:

Arakelyan RS, Shemetova SA, Vanyukova OA, Shendo GL, Polyanskaya NV, Nikeshina TV. Sanitary parasitological and sanitary–bacteriological condition of the soil in the Astrakhan region. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):35–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma59092>

Received: 23.01.2021

Accepted: 13.07.2021

Published: 15.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные и паразитарные заболевания, несмотря на проводимые профилактические и противоэпидемические мероприятия, до сих пор продолжают занимать одно из ведущих мест в структуре заболеваемости животных и человека [1–3]. В России ежегодно регистрируют около 1 млн больных паразитарными болезнями. В мире, по данным Всемирной организации здравоохранения, около 4,3 млрд человек поражены паразитами. Напряженная эпидемическая и эпизоотологическая обстановка по инфекционным и паразитарным болезням в России во многом зависит от экологического состояния среды обитания человека и животных, от наличия условий для риска новых заражений. Мониторинг окружающей природной среды представляет собой комплексную систему наблюдений с целью оценки и прогноза изменений отдельных ее компонентов под влиянием воздействий, предупреждение о создавшихся критических ситуациях, вредных или опасных для здоровья людей, животных и других живых организмов, и их сообществ. Охрана окружающей среды от загрязнения, в том числе биологическим инвазионным материалом, является одной из актуальных проблем современности [4].

Распространение инфекционных и паразитарных болезней среди населения во многом зависит от эколого-паразитарного состояния среды его обитания. В настоящее время значительно расширился круг актуальных проблем инфекционных и паразитарных болезней, передающихся человеку через объекты окружающей среды. Элементы внешней среды, выступающие в роли объектов исследования, могут служить факторами передачи возбудителей инфекционных и паразитарных заболеваний, индикаторами возможного риска заражения населения и вероятности распространения возбудителей данных болезней в среде обитания человека. Существенное место в оценке активности эпидемического процесса принадлежит результатам санитарно-паразитологических и санитарно-микробиологических исследований, поскольку они способствуют определению состояния одного из ключевых элементов этих заболеваний — механизма передачи заразного начала [5].

Паразитозы являются большой группой болезней, влияющих на здоровье населения. Поэтому в настоящее время острой проблемой стала необходимость разработки и осуществления региональных программ, направленных на своевременную профилактику и лечение паразитарных заболеваний у населения и сельскохозяйственных животных, осуществление комплекса мероприятий по обеспечению населения доброкачественной питьевой водой и предотвращение загрязнения водоемов и почвы сточными водами [6].

Несмотря на повышение санитарно-гигиенического уровня населения развитых стран, инфекционные

и паразитарные заболевания наносят значительный ущерб здоровью людей и их экономической деятельности. Рядом исследований доказано, что окружающая среда интенсивно загрязнена яйцами геогельминтов и цистами патогенных простейших, которые могут быть источником заражения населения [7].

В настоящее время общепризнана ведущая роль загрязнения атмосферного воздуха как фактора риска здоровья населения. В то же время известно, что антропогенное загрязнение оказывает существенное влияние на состояние почвенного покрова. Почва представляет собой более сложную гетерогенную систему по сравнению с атмосферным воздухом и водой и является одним из основных природных ресурсов, обеспечивающих необходимый уровень социально-экономического развития общества [8]. Кроме того, почва служит благоприятной средой для развития патогенных бактерий и других микроорганизмов, которые участвуют в процессах формирования органических соединений, круговороте наиболее значимых биогенных элементов (азота, серы, фосфора, углерода) и в процессах самоочищения [9]. Во многих экономических районах Российской Федерации почва населенных мест обсеменена яйцами аскарид, власоглавов, остриц, описторхид, дифиллоботриид, токсокар, онкосфер, тениид и др. [10]. Биобезопасность почвы во многом зависит от изначально присущей ей самоочищающей способности. В 1 г почвы численность микроорганизмов может меняться от сотен миллионов до нескольких миллиардов клеток. Окультуривание почвы приводит к увеличению в ней численности микроорганизмов [11].

Санитарное состояние почвы определяет качество и степень ее безопасности в эпидемическом и гигиеническом отношении. План проведения социально-гигиенического мониторинга включает исследования почвы по микробиологическим показателям [12].

На свежее фекальное загрязнение почвы указывает наличие высокого индекса бактерий группы кишечной палочки при низких титрах нитрификаторов, термофилов, а также относительно высокое содержание вегетативных форм *C. perfringens*. Обнаружение энтерококков всегда свидетельствует о свежем фекальном загрязнении, каковы бы ни были другие показатели [13]. Доказано, что загрязненная среда может прямо или опосредованно оказывать токсическое, аллергенное, канцерогенное, мутагенное и другие воздействия на организм человека. Особо опасную роль в эпидемическом отношении играют неизбежно попадающие в почву фекальные массы [14, 15].

Цель исследования — изучить и проанализировать санитарно-паразитологическое и санитарно-бактериологическое состояние почвы Астраханской области за 2015–2019 гг. по материалам лабораторных исследований Центра гигиены и эпидемиологии в Астраханской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе лаборатории бактериологических и паразитологических исследований Центра гигиены и эпидемиологии в Астраханской области, а также в бактериологических лабораториях его филиалов с 2015 по 2019 г. В работе использовались 5 отчетных форм (форма 2) Центра гигиены и эпидемиологии в Астраханской области за 2015–2019 гг.

Всего за анализируемый период было исследовано 7587 проб почвы, отобранных с различных объектов окружающей среды, выполнено 18 197 исследований. Число проб, не отвечающих гигиеническим нормативам, составило 333 (4,4%). Вся отобранная почва поступала в лаборатории для исследования в закодированном виде, без указания точки и места отбора. Образцы проб почвы исследовались на наличие в них яиц, личинок гельминтов, цист патогенных кишечных простейших и микробиологические показатели (сальмонеллы, шигеллы и бактерии группы кишечной палочки). Лабораторные исследования проводились согласно методических указаний МУК 4.2.2661-10 [16].

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы Microsoft Office Excel (Microsoft Inc., США) и BioStat Professional 5.8.4 (AnalystSoft Inc., США). Определяли процентное выражение ряда данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что число проб, не отвечающих нормативным показателям на паразитарную чистоту, за период с 2015 по 2019 г. составило 312 (6,8%) из 4566 исследованных проб, на бактериологические показатели за тот же период — 21 (0,7%) из 3021 исследованной пробы. Наибольшее число проб почвы было исследовано в 2016 и 2019 гг. и составило 1708 (22,5%) и 1582 (20,9%) соответственно. Так, на паразитарную чистоту в 2016 г.

было исследовано 1046 (61,4%) проб почвы, на микробиологические показатели — 662 (38,6%); в 2019 г. на паразитарные показатели — 888 (56,1%), на микробиологические — 694 (43,9%).

В 2015 г. было исследовано 1505 (19,8%) проб почвы, из которых большую половину составили пробы почвы, исследованные на паразитозы, — 943 (62,7%). В 2018 г. исследовано 1512 (19,9%), в том числе на паразитозы — 904 (59,8%). Наименьшее количество проб почвы было отобрано и исследовано в 2017 г. и составило 1280 (16,9%), из которых на паразитарные показатели — 785 (61,3%), на микробиологические — 495 (38,7%). Так, на паразитарную чистоту было исследовано 4566 (60,2%) проб от числа всех исследованных проб почвы, выполнено 9132 (50,2%) исследований, рисунок.

Наибольшее число проб почвы было отобрано и исследовано в 2015 и 2016 гг. и составило в 2015 г. — 943 (20,7%) и в 2016 г. — 1046 (22,9%). Число проб, не отвечающих гигиеническим нормативам, в 2015 г. составило 62 (6,6%) и в 2016 г. — 91 (8,7%). Положительные находки в 2015 г. составили следующие гельминтозы: неоплодотворенные яйца *Ascaris lumbricoides* — 4 (0,5%), яйца *Toxocara canis* — 37 (3,9%) и личинки *Strongyloides stercoralis* — 21 (2,2%).

В последующие годы число отобранных и исследованных проб почвы заметно снизилось и составило в 2017 г. — 785 (17,2%), что меньше в 0,83 раза по сравнению с 2015 г. и в 0,75 раз по сравнению с 2016 г. Число проб, не отвечающих нормативным показателям, в 2017 г. составило 42 (5,4%). В данных пробах были обнаружены яйца *Enterobius vermicularis* — 4 (0,6%), *Toxocara canis* — 15 (1,9%), личинки *Strongyloides stercoralis* — 23 (2,9%).

В 2018 г. исследовано 904 (19,8%) проб почвы, из которых 69 (7,6%) не отвечали санитарно-паразитологическим показателям. В них были обнаружены неоплодотворенные яйца *Ascaris lumbricoides*, онкосферы тениид и цисты *Entamoeba histolytica* — по 1 (0,1%), яйца *Toxocara canis* — 40 (4,4%) и личинки *Strongyloides stercoralis* — 26 (2,9%).

В 2019 г. было исследовано 888 (19,4%) проб почвы, из которых положительные находки отмечались в 48 (5,4%), проб в виде неоплодотворенных яиц *Ascaris lumbricoides* — 6 (0,6%), яиц *Toxocara canis* — 28 (3,2%) и личинок *Strongyloides stercoralis* — 14 (1,6%).

На микробиологические показатели наибольшее число проб почвы было отобрано и исследовано в 2019 г. и составило 694 (23,0%), из которых положительные находки в виде общих колиформных бактерий группы кишечной палочки составили 6 (0,9%).

Исследования на бактериологические показатели в 2016 г. составили 662 (21,9%), что в 0,9 раз меньше по сравнению с отобранными пробами в 2019 г.

Неудовлетворительные пробы почвы на микробиологические показатели в 2016 г. составили 4 (0,6%).



Рис. Число исследованных проб почвы на паразитологические и микробиологические показатели

Fig. Number of soil samples examined for parasitological and microbiological parameters

В данных образцах были обнаружены общие колиформные бактерии группы кишечной палочки.

В 2018 г. число отобранных проб почвы продолжало уменьшаться и составило 608 (20,1%), что в 0,88 раз меньше по сравнению с 2019 г. Число проб, не отвечающих гигиеническим нормативам, в 2018 г. составило 5 (0,8%). В них были обнаружены общие колиформные бактерии группы кишечной палочки.

В 2015 г. было отобрано и исследовано 562 (18,6%) проб почвы, что по сравнению с 2019 г. в 0,8 раз меньше. Все исследованные пробы почвы соответствовали норме.

Минимальное количество проб почвы, отобранных на микробиологические показатели, было исследовано в 2017 г. и составило 495 (16,4%), что по сравнению с 2019 г. меньше в 0,7 раз. Количество неудовлетворительных проб в данном году составило 6 (1,2%).

Во всех образцах проб почвы были обнаружены общие колиформные бактерии группы кишечной палочки.

ВЫВОДЫ

1. Санитарное состояние почвы Астраханской области остается стабильно напряженным, о чем свидетельствуют положительные находки в виде яиц и личинок гельминтов, а также патогенных микроорганизмов группы бактерий группы кишечной палочки.

2. Наличие в почве яиц аскарид, токсокар и личинок стронгилид свидетельствует о загрязнении данных объектов фекалиями инвазированных людей и животных.

3. Наличие в почве колиформных бактерий группы кишечной палочки также свидетельствует о загрязнении ее фекалиями больных людей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карпенко С.Ф., Галимзянов Х.М., Горева О.Н., Красков А.В. Оптимизация терапии коксидиоза сочетанием стандартного лечения с индуктором интерферонов // Журнал инфектологии. 2015. № S3. С. 43–44.
2. Мирекина Е.В., Галимзянов Х.М., Черенова Л.П., Бедлинская Н.Р. Анализ современной эпидемиологической ситуации клинических проявлений Крымской геморрагической лихорадки на территории Астраханской области // Астраханский медицинский журнал. 2019. Т. 14. № 4. С. 36–45. DOI: 10.17021/2019.14.4.36.45
3. Черенова Л.П., Галимзянов Х.М., Василькова В.В., Красков А.В. Клинико-эпидемиологический анализ случаев бешенства в Астраханской области в 1994–2011 гг. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2014. № 4 (9). С.82–84.
4. Болатчиев К.Х. Результаты санитарно-паразитологического мониторинга объектов окружающей среды для обеспечения биологической безопасности населения страны // Российский паразитологический журнал. 2019. Т. 13, № 4. С. 25–31. DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-4-25-31
5. Твердохлебова Т.И., Димидова Л.Л., Хуторянина И.В., и др. Санитарно-паразитологический мониторинг объектов окружающей среды Ростовской области // Медицинский вестник Юга России. 2020. Т. 11, № 3. С. 79–83. DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-3-79-83
6. Сарбашева М.М., Биттирова А.А., Атабиева Ж.А., и др. Оценка санитарно-гельминтологического состояния почвы и воды // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013. № 1. С. 46–48.
7. Меньяйлова И.С. Исследование почвы г. Воронежа на загрязнение яйцами гельминтов и цистами простейших // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2010. № 11. С. 18–20.
8. Сазонова О.В., Рязанова Т.К., Тупикова Д.С., Судакова Т.В., и др. Влияние предприятий нефтехимического комплекса на состояние почвенного покрова на территории Самарской области // Почвоведение. 2018. № 10S. С. 10–22. DOI: 10.1134/S0032180X18120109
9. Шахов А.Г., Сашнина Л.Ю., Владимирова Ю.Ю. Состояние микробиоценоза почвы в зоне повышенного техногенного загрязнения // Российский журнал «Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии». 2019. № 1 (29). С. 74–81. DOI: 10.25725/vet.san.hyg.ecol.201901012
10. Бузинов Р.В., Парфенова Е.П., Гудков А.Б., и др. Оценка эпидемиологической опасности почвы на территории Архангельской области // Экология человека. 2012. № 4. С. 3–19.
11. Соколов М.С., Соколов Д.М. Санитарно-бактериологическая оценка почвы и органических удобрений // Агрохимия. 2014. № 5. С. 3–19.
12. Костенко М.Ю., Шиянова Е.А. Оценка санитарно-микробиологических исследований почвы на территориях Дальнего городского округа, Тернейского муниципального района // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2009. № 3 (38). С. 40–41.
13. Кузнецова Т.Н., Сыроева Н.Ю. Санитарно-микробиологическое исследование почвы // Инновационная наука в глобализирующемся мире. 2015. № 1 (2). С. 3–5.
14. Николенко М.В., Пастухов М.В. Современные методы микробиологических исследований объектов окружающей среды // Университетская медицина Урала. 2017. Т. 3, № 4 (11). С. 30–32.
15. Ахмедрабаданов Х.А. Динамика контаминации пастбищ различных природно-климатических поясов яйцами и личинками трематод в условиях Республики Дагестан // Вестник Мичуринского государственного аграрного университета. 2012. № 2. С. 90–94.
16. Методические указания МУК 4.2.2661-10 Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Методы санитарно-паразитологических исследований. М., 2011. 63 с.

REFERENCES

1. Karpenko SF, Galimzjanov KhM, Goreva ON, Kraskov AV. Optimizatsia terapii koksiielleza sochetaniem standartnogo lechenia s induk-torom interferonov. *Zhurnal Infektologii*. 2015;53:43–44. (In Russ.).
2. Mirekina EV, Galimzjanov KhM, Cherenova LP, Bedlinskaya NR. Analysis of the modern epidemiological situation and clinical manifestations of Crimean hemorrhagic fever on the territory of the Astrakhan region. *Astrakhan Medical Journal*. 2019;14(4):36–45. (In Russ.) DOI: 10.17021/2019.14.4.36.45
3. Cherenova LP, Galimzjanov HM, Vasil'kova VV, Kraskov AV. The clinical and epidemiological analysis of rabies cases by Astrakhan region over the period of 1994–2011. *Infectious Diseases: News, Views, Education*. 2014;4(9):82–84. (In Russ.).
4. Bolatchiev KH. Results of sanitary-parasitological monitoring of environmental objects to ensure the biological safety of the country's population. *Russian Journal of Parasitology*. 2019;13(4):25–31. (In Russ.) DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-4-25-31
5. Tverdohlebova TI, Dimidova LL, Hutorujnina IV, et al. Sanitary and parasitological monitoring of environmental objects in the Rostov region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(3):79–83. (In Russ.) DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-3-79-83
6. Sarbasheva MM, Bittirova AA, Atabieva ZH, et al. The evaluation of sanitary-helminthological state of the soil and water. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2013;1:46–48. (In Russ.).
7. Menjajlova IS. Issledovanie pochvy g. Voronezha na zagryaznenie jajcami gel'mintov i cistami prostejshih. *Aktual'nye problemy Gumanitarnyh i Estestvennyh Nauk*. 2010;11:18–20. (In Russ.).
8. Sazonova OV, Rjzanova TK, Tupikova DS, Sudakova TV, et al. Vlijnie predpriyatij neftehimicheskogo kompleksa na sostojanie pochvennogo pokrova na territorii Samarskoj oblasti. *Pochvovedenie*. 2018;105:10–12. (In Russ.) DOI: 10.1134/S0032180X18120109
9. Shahov AG, Sashnina LJ, Vladimirova JuJu. The state of microbiocenosis of soil in the zone of increased technogenic pollution. *Russian Journal "Problems of Veterinary Sanitation, Hygiene and Ecology"*. 2019;1(29):74–81. (In Russ.) DOI: 10.25725/vet.san.hyg.ecol.201901012
10. Buzinov RV, Parfenova EP, Gudkov AB, et al. Assessment of soil epidemic hazard in Arkhangelsk region. *Human Ecology*. 2012;4:3–19. (In Russ.).
11. Sokolov MS, Sokolov DM. Sanitary-bacteriological evaluation of soils and organic fertilizers. *Agrohimia*. 2014;5:3–19. (In Russ.).
12. Kostenko MJ, Shijanov EA. Ocenka sanitarno-mikrobiologicheskikh issledovanij pochvy na territorijah Dal'negorskogo gorodskogo okruga, Ternejskogo municipal'nogo rajona. *Health. Medical Ecology. Science*. 2009;3(38):40–41. (In Russ.).
13. Kuznecova TN, Sysoeva NJ. Sanitarno-mikrobiologicheskoe issledovanie pochvy. *Innovacionnaja Nauka v Globalizirujushhemsja Mire*. 2015;1(2):3–5. (In Russ.).
14. Nikolenko MV, Pastuhov MV. Sovremennye metody mikrobiologicheskikh issledovanij ob ektov okruzhajushhej sredy. *Universitetskaja medicina Urala*. 2017;3–4(11):30–32. (In Russ.).
15. Ahmedrabadanov HA. The dynamics of pastures contamination in different natural climatic zones by trematodes eggs and larva forms in conditions of Dagestan. *The Bulletin of Michurinsk State Agrarian University*. 2012;2:90–94. (In Russ.).
16. Metodicheskie ukazaniya MUK 4.2.2661–10 Metody kontrolya. Biologicheskie i mikrobiologicheskie faktory. Metody sanitarno-parazitologicheskikh issledovanij. Moscow. 2011. P. 63. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Рудольф Сергеевич Аракельян**, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: rudolf_astakhan@rambler.ru; ORSID: 0000-0001-7549-2925; SPIN-код: 9245-8543

Светлана Александровна Шеметова, врач-паразитолог; e-mail: svetlana525.86@mail.ru; ORSID: 0000-0002-3066-2676

Ольга Александровна Ванюкова, врач-бактериолог; e-mail: olgavanyukova196307@gmail.com

Геннадий Леонидович Шендо, главный врач; ORSID: 0000-0002-0969-8543

Нина Витальевна Полянская, химик; ORSID: 0000-0003-1228-4947.

Татьяна Васильевна Никешина, клинический ординатор; ORSID: 0000-0002-8926-2730

AUTHORS INFO

***Rudolf S. Arakelian**, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: rudolf_astakhan@rambler.ru; ORSID: 0000-0001-7549-2925; SPIN code: 9245-8543

Svetlana A. Shemetova, parasitologist; e-mail: svetlana525.86@mail.ru; ORSID: 0000-0002-3066-2676

Olga A. Vanyukova, bacteriologist; e-mail: olgavanyukova196307@gmail.com

Gennadiy L. Shendo, chief physician; ORSID: 0000-0002-0969-8543

Nina V. Polyanskaya, chemist; ORSID: 0000-0003-1228-4947

Tatyana V. Nikeshina, clinical resident; ORSID: 0000-0002-8926-2730

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Научная статья

УДК: 616.453-008.61-089-073.756.8

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma74774>

НАВИГАЦИЯ И ПРОЕКТИРОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА НАДПОЧЕЧНИКАХ ПРИ ПОМОЩИ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

С.Г. Блюмина, П.Н. Ромащенко, И.С. Железняк

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Оцениваются возможности проектирования безопасного доступа для адреналэктомии с использованием предоперационной компьютерно-томографической навигации. Изучены результаты оперативных вмешательств у 1457 больных хирургическими заболеваниями надпочечников, среди которых 1209 пациентов прооперированы эндовидеохирургически со сроками наблюдения до 20 лет. Из общего числа больных выделено 418, которым проводился анализ дооперационного проектирования доступа для адреналэктомии при помощи компьютерно-томографической навигации. Эта когорта пациентов условно была разделена на ретроспективную ($n = 157$) и проспективную ($n = 261$) группы. После комплексного обследования больных, страдающих образованиями надпочечников, по разработанному на кафедре алгоритму проводили интегральную оценку ведущих антропометрических (индекс массы тела, форма телосложения) и компьютерно-томографических критериев (диаметр образования; синтопия опухоли по отношению к стенкам нижней полой вены; протяженность центральной надпочечниковой вены и место ее впадения в нижнюю полую и почечную вены; расположение опухоли относительно нижней вены правой доли печени, а также относительно ворот правой почки; расположение вблизи аорто-ренального сосудистого треугольника, ворот левой почки и сосудов селезенки), позволяющих обосновать выбор рациональной методики и объема хирургического лечения. Установлено, что среди эндовидеохирургических оперативных вмешательств значительным преимуществом обладает адреналэктомия из ретроперитонеоскопического доступа ввиду наименьшей травматичности и, как следствие, продолжительности операционного времени в сравнении с лапароскопическим доступом. Интраоперационных осложнений, с учетом планирования варианта доступа и техники выполнения адреналэктомии, не было. Прогнозируемыми осложнениями, которые могли возникнуть во время выполнения адреналэктомии, считали повреждения центральной вены надпочечников, сосудов почек и селезенки, нижней полой вены и, как следствие, развитие интраоперационной кровопотери. В целом увеличение продолжительности операции напрямую зависит от особенностей расположения надпочечника с опухолью, что возможно детально оценить при помощи дооперационного компьютерно-томографического проектирования, позволяющего обоснованно применять эндовидеохирургические или открытые варианты адреналэктомии, достоверно улучшая непосредственные результаты лечения больных.

Ключевые слова: опухоль надпочечника; компьютерная томография; адреналэктомия; дооперационное проектирование доступа; выбор доступа; 3D-моделирование.

Как цитировать:

Блюмина С.Г., Ромащенко П.Н., Железняк И.С. Навигация и проектирование хирургического вмешательства на надпочечниках при помощи компьютерно-томографических технологий // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 41–48. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma74774>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma74774>

NAVIGATION AND DESIGN OF ADRENAL SURGERY WITH THE AID OF COMPUTED TOMOGRAPHY

S.G. Blyumina, P.N. Romashchenko, I.S. Zheleznyak

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: This study evaluated the possibilities of designing a safe access for adrenalectomy using preoperative computed tomography navigation. The outcomes of surgical interventions in 1.457 patients with diseases of the adrenal glands requiring surgery were examined, among which 1.209 patients underwent endovideosurgery with a follow-up period of up to 20 years. Of the total number of patients, 418 were included in the analysis for the preoperative design of access for adrenalectomy using computed tomography navigation. This cohort was conditionally divided into a retrospective group ($n = 157$) and a prospective group ($n = 261$). After a comprehensive examination of patients with adrenal formations, according to the algorithm developed at the department, an integral assessment of the leading anthropometric (body mass index and physique form) and computed tomography criteria (i.e., formation diameter; tumor synthopia with respect to the walls of the inferior vena cava; length of the central adrenal vein and the place of its confluence with the lower hollow and renal veins; location of the tumor relative to the lower vein of the right lobe of the liver, as well as relative to the gate of the right kidney; location near the aortorenal vascular triangle; gate of the left kidney; and spleen vessels) allows us to justify the selection of a rational technique and the volume of the surgical treatment. Among endovideosurgical interventions, adrenalectomy from a retroperitoneoscopic access has a significant advantage because it causes the least trauma and short operating time in comparison with laparoscopic access. No intraoperative complications occurred, taking into account the planning of the access option and technique for performing adrenalectomy. Expected complications that may have occurred during adrenalectomy were damage to the central vein of the adrenal glands, renal and spleen vessels, and inferior vena cava and intraoperative blood loss. In general, an increase in operating time directly depends on the peculiarities of the location of the tumor in the adrenal gland, which can be evaluated in detail using preoperative computed tomography, making it possible to reasonably use endovideosurgical or open adrenalectomy alternatives and thus reliably improving the immediate treatment outcomes of the patients.

Keywords: adrenal tumor; computed tomography; adrenalectomy; preoperative access design; access selection; 3D modeling.

To cite this article:

Blyumina SG, Romashchenko PN, Zheleznyak IS. Navigation and design of adrenal surgery with the aid of computed tomography. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):41–48. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma74774>

Received: 01.07.2021

Accepted: 20.08.2021

Published: 18.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

Хирургия надпочечников (НП) сегодня должна отвечать требованиям безопасности и минимальной травматичности, быстрой социальной и трудовой реабилитации больного, что реально достичь лишь при дооперационном планировании доступа с учетом индивидуальных особенностей больного [1–4]. К этим особенностям относятся антропометрические данные, которые легко оценить физикально, и топографо-анатомические, визуализировать которые позволяет компьютерная томография (КТ) [1, 5–8]. Анализ литературных данных демонстрирует малую изученность проектирования доступа для адреналэктомии (АЭ) при помощи КТ-навигации [1, 6, 9]. До настоящего времени отсутствует единая аргументация в отношении показаний к выбору эндовидеохирургических и открытых доступов [10–14]. Этот недостаток находит отражение в большом числе осложнений АЭ, частота которых достигает 11,8% [15].

Цель исследования — оценить возможности проектирования безопасного доступа для адреналэктомии с использованием предоперационной КТ-навигации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены результаты оперативных вмешательств у 1457 больных опухолями НП, проходивших обследование и лечение в клинике факультетской хирургии им. С.П. Федорова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и на ее клинической базе, среди которых 1209 пациентов прооперированы эндовидеохирургически со сроками наблюдения до 20 лет. Среди них 178 (12,2%) больным оперативное вмешательство выполнено лапароскопическим доступом, 1031 (70,8%) — ретроперитонеоскопическим, 248 (17%) — открытым. Из общего числа больных выделено 418, которым проводился анализ дооперационного проектирования доступа для АЭ при помощи КТ-навигации на установке «Aquillion 64» фирмы «Toshiba» (Япония) с последующей постпроцессорной обработкой изображений, построением многоплоскостных и 3D-реконструкций. Эта когорта пациентов условно была разделена на ретроспективную ($n = 157$) и проспективную ($n = 261$) группы. КТ-сегментация изображений при помощи программного обеспечения «Slicer 4.10.1» и создание трехмерных печатных моделей НП с опухолью были выполнены в 3 клинических наблюдениях ввиду наличия у пациентов пограничного количества критериев риска развития сосудистых осложнений, связанных с техническими трудностями во время АЭ (для правого НП ≥ 4 , для левого НП ≥ 3). Все оперативные вмешательства выполняли под общей комбинированной анестезией с интубацией трахеи и искусственной вентиляцией легких. Положение пациента на операционном столе, доступы и этапы

хирургического вмешательства зависели от выбранной методики, особенности которых представлены в литературе [5, 16].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди эндовидеохирургических оперативных вмешательств значительным преимуществом обладала АЭ из ретроперитонеоскопического доступа ввиду наименьшей травматичности и, как следствие, продолжительности операционного времени в сравнении с лапароскопическим доступом. Интраоперационных осложнений, с учетом планирования варианта доступа и техники выполнения АЭ, не было. Прогнозируемыми осложнениями, которые могли возникнуть во время выполнения АЭ, считали повреждения центральной вены НП, сосудов почек и селезенки, нижней полой вены и, как следствие, развитие интраоперационной кровопотери.

Выявлено, что причинными факторами, удлиняющих время выполнения оперативного вмешательства достоверно ($p \leq 0,05$) являются при доступе к правому НП: индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м^2 ($n = 7$); диаметр новообразования $\geq 8 \text{ см}$ ($n = 6$); расположение НП с опухолью в воротах почки ($n = 36$), относительно нижней полой вены (ретрокавальная позиция, $n = 30$), а также нижней правой печеночной вены (НППВ, $n = 6$); короткая центральная вена (ЦВ) НП ($n = 10$) и впадение ее в заднюю стенку НПВ ($n = 24$); наличие добавочных надпочечниковых вен ($n = 16$); наличие признаков инвазии ($n = 4$). Достоверными причинными факторами, удлиняющими выполнение доступа к левому НП, являются ($p < 0,05$): диаметр новообразования $\geq 8 \text{ см}$ ($n = 4$); расположение НП с опухолью в области ворот почки ($n = 7$), расположение образования в области аорторенального сосудистого треугольника ($n = 7$), вблизи сосудов селезенки ($n = 6$), а также признаки инвазии опухоли ($n = 1$). Средняя продолжительность оперативных вмешательств у пациентов с наличием этих факторов составила $158,2 \pm 35$ мин, средняя продолжительность оперативных вмешательств при их отсутствии — $129,4 \pm 7,8$ мин. Выявлено наличие прямой пропорциональной связи между количеством критериев риска технических трудностей выполнения АЭ и продолжительностью оперативного времени (рис. 1). При этом выполнение АЭ из открытых доступов у большинства больных сопровождалось сочетанием 4 и более показателей риска развития технических трудностей операции.

Доказано, что выделение правого НП с опухолью диаметром более 8 см приводит к увеличению операционного времени на $55,4 \pm 6,7$ мин в сравнении со средними показателями. Менее значимыми отдельно взятыми критериями были: наличие добавочных ЦВ, увеличивающее продолжительность АЭ на $10,4 \pm 0,8$ мин; ретрокавальная позиция опухоли НП — на $10,4 \pm 1,5$ мин; впадение ЦВ правого НП в заднюю стенку НПВ — на $10,2 \pm 1,2$ мин;

короткая ЦВ — на $7,9 \pm 0,8$ мин; расположение опухоли в воротах почки — на $4,1 \pm 0,6$ мин.

Наиболее часто встречающимися критериями, влияющими на продолжительность левосторонней АЭ из ретроперитонеоскопического доступа, были: ИМТ более 30 кг/м^2 , наличие которого приводило к удлинению операционного времени на $12,4 \pm 3,3$ мин; расположение левого НП с опухолью в воротах почки — на $11,3 \pm 5$ мин; близкое расположение сосудов селезенки — на $13,8 \pm 2,5$ мин; локализация опухоли в области аорто-ренального сосудистого треугольника — на $6,3 \pm 1,0$ мин. Для торакофренотомического доступа к левому НП критериями, удлиняющими продолжительность оперативного вмешательства, являлись: расположение НП в воротах почки — на $11,4 \pm 3,7$ мин, в аорто-ренальном сосудистом треугольнике — на $21 \pm 4,0$ мин; локализация вблизи сосудов селезенки — на $23,5 \pm 4,9$ мин; признаки инвазии опухоли — на $36 \pm 3,7$ мин. При этом у большинства больных имелось сочетание двух и более факторов риска, влияющих на продолжительность АЭ. Кроме того, при сочетании 3 и более признаков предпочтение отдавалось открытым доступам (рис. 2).

На дооперационном этапе у больных ретроспективной группы КТ-критерии риска развития технических трудностей во время операции прицельно не изучались. Проведенный корреляционный анализ позволил

определить значимость КТ-критериев и ИМТ в увеличении продолжительности правосторонней АЭ — коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ) равен $0,97$ ($p = 0,001$), что свидетельствует о статистической значимости тесноты связи. Установлено, что продолжительность правосторонней АЭ у пациентов без КТ-критериев риска составляет $134,6 \pm 7,4$ мин, с одним критерием — $142,2 \pm 13,1$ мин, с двумя — $146,6 \pm 7,1$ мин, с тремя — $161,3 \pm 9,2$ мин, с четырьмя — $175 \pm 21,8$ мин, с пятью — $258,3 \pm 5,8$ мин, с шестью — 270 мин, с семью — 285 мин.

При оценке корреляции КТ-показателей, обуславливающих интраоперационные технические трудности, а также ИМТ в группе больных образованиями левого НП продолжительность оперативных вмешательств составила $135,7 \pm 28,8$ мин. Определено, что с увеличением количества КТ-критериев риска развития интраоперационных осложнений увеличивалась продолжительность вмешательств, что также подтверждено данными корреляционного анализа — коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ) равен $0,98$ ($p = 0,02$) и является статистически значимым показателем высокой тесноты связи. Так, длительность операции у пациентов с одним критерием составила $141,2 \pm 431,4$ мин, с двумя — $153,7 \pm 29,5$ мин, с тремя — $176 \pm 25,4$ мин, с четырьмя — 205 мин. У пациентов с сочетанием 3 и более критериев риска развития интраоперационных осложнений

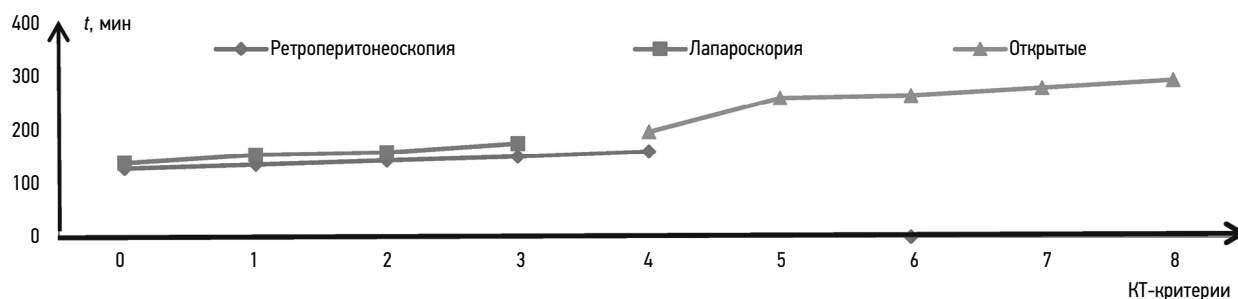


Рис. 1. Положительная корреляция длительности правосторонней адреналэктомии и количества КТ-критериев риска развития технических трудностей операции

Fig. 1. Positive correlation between the duration of right-sided adrenalectomy and the number of computed tomography criteria for the risk of technical difficulties during surgery

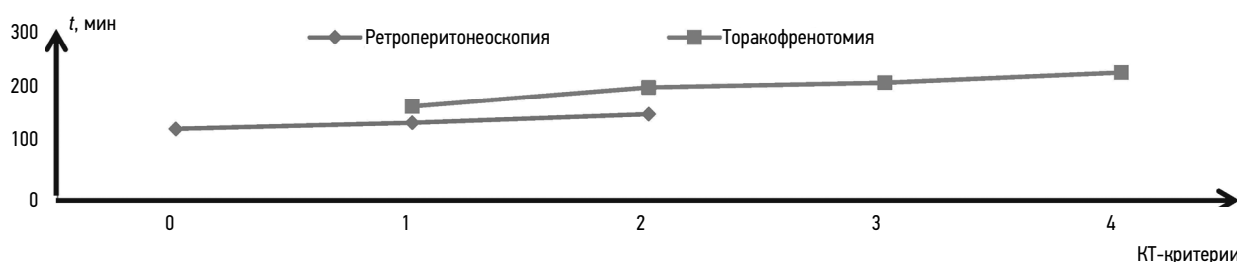


Рис. 2. Положительная корреляция длительности левосторонней адреналэктомии и количества КТ-критериев риска развития технических трудностей операции

Fig. 2. Positive correlation of the duration of left-sided adrenalectomy and the number of computed tomography criteria for the risk of technical difficulties during surgery

предпочтение отдавали выполнению АЭ из открытого доступа ($p \leq 0,001$).

Установлено, что имеется прямо пропорциональная зависимость между количеством критериев риска технических трудностей во время операции и продолжительностью оперативного времени. Кроме того, в случае правосторонней локализации опухоли НП предпочтение отдавали открытым вариантам доступов при наличии четырех и более критериев, в случае левосторонней локализации — при наличии трех и более признаков ($p \leq 0,001$).

Доказано, что у $3/4$ больных, имеющих образования НП, операцией выбора была ретроперитонеоскопическая АЭ в связи с ее «анатомичностью» и целесообразностью доступа к НП со стороны забрюшинного пространства. Снижение операционной травмы во время таких оперативных вмешательств позволяет достоверно уменьшить длительность дренирования послеоперационной раны в зоне оперативного вмешательства ($92,0 \pm 17,4$ ч при открытых и $23,7 \pm 15,8$ ч при ретроперитонеоскопических), снизить выраженность болевого синдрома и, как следствие, продолжительность приема анальгетиков ($74 \pm 15,2$ ч после открытых и $42,3 \pm 13,8$ ч после ретроперитонеоскопических), что в конечном итоге приводит к сокращению срока нахождения больного в стационаре ($14,3 \pm 3,2$ и $5,8 \pm 2,5$ дней соответственно).

В целом увеличение времени операции напрямую зависит от особенностей расположения НП с опухолью и его взаимоотношений с расположенными рядом структурами, что возможно оценить детально при помощи дооперационной КТ.

Полученные дополнительные клиничко-анатомические и КТ-данные позволили до операции спланировать оперативное вмешательство у 261 больного проспективной группы, а также сформировать трехмерное представление о топографии и синтопии забрюшинного пространства и определить безопасный вариант хирургического доступа для АЭ: ретроперитонеоскопический ($n = 235$), лапароскопический ($n = 2$), торакофреномомический ($n = 23$), торакофренолапаротомический ($n = 1$).

В трех клинических наблюдениях у больных с пограничным количеством критериев риска (у одного больного с правосторонней локализацией опухоли НП — четыре критерия, у двух больных с левосторонней локализацией — три критерия) возникли трудности на этапе планирования хирургического доступа для выполнения АЭ. Эти трудности, прежде всего, были вызваны большими размерами гормонально-активных образований НП, а также высоким риском повреждений сосудистых структур во время оперативного вмешательства. С целью создания объемного представления о расположении НП с опухолью и выбора рационального хирургического доступа для АЭ была проведена КТ-сегментация

изображений с последующим созданием 3D-модели органа, позволившая аргументировать выбор рационального доступа.

Выбор доступа для АЭ до настоящего времени не имеет аргументированного персонализированного подхода с учетом особенностей больного [3, 4]. Авторы из Европы отдают предпочтение ретроперитонеоскопической АЭ, американские хирурги считают «золотым стандартом» лапароскопический доступ [2, 10, 14]. Ряд авторов руководствуются собственным опытом при выборе доступа, другие — анализируют данные литературы [5, 11, 13]. Несмотря на кажущуюся либеральность в данном вопросе публикации последних лет свидетельствуют о неутешительных результатах АЭ: значительное число осложнений, конверсии доступа, повторные оперативные вмешательства [4, 12, 14, 15, 17]. Немецкая ассоциация эндокринных хирургов в 2019 г. опубликовала данные о важности мультидисциплинарного подхода к лечению больных новообразованиями НП, в частности указала на необходимость совместной работы со специалистами лучевой диагностики при планировании доступа для АЭ [13]. Публикуются отдельные работы, которые демонстрируют опыт внедрения дооперационного КТ-планирования доступа [6]. Конкретные критерии выбора доступа одни авторы приводят для открытых и боковых лапароскопических, другие — для робот-ассистированных и однопортовых методик [3, 4, 7, 8]. Некоторые авторы выделяют всего три критерия, которые могут повлиять на выбор доступа: размер образования НП, ИМТ и наличие признаков инвазии [7, 11]. По мнению американских исследователей, такие показатели, как ИМТ, общая площадь подкожно-жировой клетчатки, площадь забрюшинного жира, измеренные с использованием аксиальных и сагиттальных КТ-изображений, никакой диагностической ценности в предотвращении развития осложнений не имеют [17].

Особый интерес представляют данные японских коллег по 3D-моделированию НП с нейробластомой в педиатрической практике с целью безопасного проектирования лапароскопического доступа для АЭ. Их результаты полностью согласуются с нашими и демонстрируют преимущества дооперационного проектирования доступа при помощи трехмерной печатной модели опухоли НП у пациентов с высоким риском развития кровотечения во время операции [9].

Таким образом, результаты внедрения разработанных нами критериев свидетельствуют об их значимости для выбора доступа при АЭ, наглядно демонстрируют свои преимущества при обследовании и непосредственном лечении больных образованиями НП (табл.).

Приведенный в таблице сравнительный анализ непосредственных результатов лечения пациентов полностью согласуется с мировыми мультицентровыми исследованиями [3, 11].

Таблица. Сравнительная оценка результатов лечения больных опухолями надпочечников
Table. Comparative evaluation of the treatment outcomes of patients with adrenal tumors

Показатель	Группа								
	ретроспективная, n = 157			проспективная, n = 261			данные литературы		
	Доступ								
	открытый	лапароскопический	ретроперитонеоскопический	открытый	лапароскопический	ретроперитонеоскопический	открытый	лапароскопический	ретроперитонеоскопический
Средняя продолжительность ОВ, мин	208,5 ± 31,9	150,5 ± 11,9	135 ± 11,1	150 ± 22,9	122,5 ± 3,5	107,6 ± 16,6	161,2 ± 35*	117,2 ± 15,3* 134 ± 20,1**	105 ± 20,3* 121,5 ± 18,6**
Осложнения, %	–	–	–	–	–	–	1,3*	1,1*	0,7*
Длительность приема анальгетиков, ч	69,4 ± 5,6	72 ± 3,5	45,6 ± 9,3	61,7 ± 8,8	51 ± 5,7	31,3 ± 8,6	–	48 ± 10,1**	24,3 ± 5,5**
Койко-день после ОВ, сут	10,4 ± 1,4	6,9 ± 0,7	5,3 ± 1,5	6,3 ± 3,1	3,5 ± 2,1	2,9 ± 1,7	5,5 ± 1,4*	3,8 ± 1,0* 4,1 ± 1,5**	2,5 ± 1,5* 3,0 ± 0,6**

Примечание: * — Heger P. et al., 2017 г.; ** — Mihai R., et al., 2019 г. ОВ — оперативное вмешательство.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование возможностей КТ в дооперационном проектировании рационального варианта доступа

для АЗ позволяет с учетом индивидуальных особенностей пациента обоснованно применять эндовидеохирургические и открытые варианты вмешательств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ромашенко П.Н., Железняк И.С., Майстренко Н.А., и др. Проектирование доступа для адреналэктомии с применением компьютерно-томографического 3D-моделирования // Лучевая диагностика и терапия. 2021. Т. 12, № 1. С. 68–74. DOI: 10.22328/2079-5343-2021-12-1-68-74
2. Walz M.K. Minimally invasive adrenal gland surgery. Transperitoneal or retroperitoneal approach? // Der Chirurg. 2012. Vol. 83, No. 6. P. 536–545. DOI: 10.1007/s00104-011-2194-5
3. Heger P., Probst P., Huttner F.J., et al. Evaluation of open and minimally invasive adrenalectomy: a systematic review and network meta-analysis // World Journal of Surgery. 2017. Vol. 41, No. 1. P. 2746–2757. DOI: 10.1007/s00268-017-4095-3
4. Hupe MC, Imkamp F, Merseburger AS Minimally invasive approaches to adrenal tumors: an up-to-date summary including patient position and port placement of laparoscopic, retroperitoneoscopic, robot-assisted and single-site adrenalectomy // Current Opinion in Urology. 2017. Vol. 27, No. 1. P. 56–61. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000339
5. Майстренко Н.А., Фомин Н.Ф., Ромашенко П.Н., и др. Клинико-анатомическое обоснование доступов и техники эндовидеохирургической адреналэктомии // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2002. Т. 161, № 3. С. 21–28.
6. Емельянов С.И., Вередченко В.А., Митичкин А.Е. Использование трехмерной компьютерной томографии в планировании лапароскопической адреналэктомии // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2008. Т. 1, № 1. P. 13–16.
7. Azoury S.C., Nagarajan N., Young A., et al. Computed tomography in the management of adrenal tumors: does size still matter? // Journal of computer assisted tomography. 2017. Vol. 41, No. 4. P. 628–632. DOI: 10.1097/RCT.0000000000000578
8. Rowe S.P., Lugo-Fagundo C., Ahn H., et al. What the radiologist needs to know: the role of preoperative computed tomography in selection of operative approach for adrenalectomy and review of operative techniques // Abdominal Radiology. 2019. Vol. 44, No. 1. P. 140–153. DOI: 10.1007/s00261-018-1669-y
9. Souzaki R, Kinoshita Y, Ieiri S, et al. Preoperative surgical simulation of laparoscopic adrenalectomy for neuroblastoma using a three-dimensional printed model based on preoperative CT-Images // Journal of Pediatric Surgery. 2015. Vol. 50, No. 12. P. 2112–2115. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.08.037
10. Alesina P.F. Retroperitoneal adrenalectomy — learning curve, practical tips and tricks, what limits wider uptake // Gland Surgery. 2019. Vol. 8, No. 1. P. 36–40. DOI: 10.21037/gs.2019.03.11

11. Mihai R., Donatini G., Vidal O., et al. Volume-outcome correlation in adrenal surgery — an ESES consensus statement // *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2019. Vol. 404, No. 7. P. 795–806. DOI: 10.1007/s00423-019-01827-5
12. Zonca P., Peterja M., Varra P., et al. The risk of retroperitoneoscopic adrenalectomy // *Rozhl Chir*. 2017. Vol. 96, No. 3. P. 130–133.
13. Lorenz K., Langer P., Niederle B., et al. Surgical therapy of adrenal tumors: Guidelines from the German Association of Endocrine Surgeons (CAEK) // *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2019. Vol. 404, No. 4. P. 385–401. DOI: 10.1007/s00423-019-01768-z
14. Madani A., Lee J.A. Surgical approaches to the adrenal gland // *The Surg Clin North Am*. 2019. Vol. 99, No. 4. P. 773–791. DOI: 10.1016/j.suc.2019.04.013

REFERENCES

1. Romashchenko PN, Zheleznyak IS, Maistrenko NA, et al. Designing access for adrenalectomy using computer-tomographic 3D modeling. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2021;12(1):68–74 (In Russ.) DOI: 10.22328/2079-5343-2021-12-1-68-74
2. Walz MK Minimally invasive adrenal gland surgery. Transperitoneal or retroperitoneal approach? *Der Chirurg*. 2012;83(6):536–545. DOI: 10.1007/s00104-011-2194-5
3. Heger P, Probst P, Huttner FJ, et al. Evaluation of open and minimally invasive adrenalectomy: a systematic review and network meta-analysis. *World Journal of Surgery*. 2017;41(1):2746–2757. DOI: 10.1007/s00268-017-4095-3
4. Hupe MC, Imkamp F, Merseburger AS Minimally invasive approaches to adrenal tumors: an up-to-date summary including patient position and port placement of laparoscopic, retroperitoneoscopic, robot-assisted and single-site adrenalectomy. *Current Opinion in Urology*. 2017;27(1):56–61. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000339
5. Maistrenko NA, Fomin NF, Romashchenko PN, et al. Clinical and anatomical substantiation of approaches and techniques of endovideosurgical adrenalectomy. *Bulletin of Surgery named after. II. Grekov*. 2002;161(3):21–28 (In Russ.).
6. Emelyanov SI, Veredchenko VA, Mitichkin AE. Ispol'zovanie trjohmernoj komp'yuternoj tomografii v planirovanii laparoskopicheskoj adrenal'ektomii *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery*. 2008;1(1):13–16 (In Russ.).
7. Azoury SC, Nagarajan N, Young A, et al. Computed tomography in the management of adrenal tumors: does size still matter? *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2017;41(4):628–632. DOI: 10.1097/RCT.0000000000000578
8. Rowe SP, Lugo-Fagundo C, Ahn H, et al. What the radiologist needs to know: the role of preoperative computed tomography in selection of operative approach for adrenalectomy and review of operative techniques. *Abdominal Radiology*. 2019;44(1):140–153. DOI: 10.1007/s00261-018-1669-y
9. Souzaki R, Kinoshita Y, Ieiri S, et al. Preoperative surgical simulation of laparoscopic adrenalectomy for neuroblastoma using a three-dimensional printed model based on preoperative CT-Images. *Journal of Pediatric Surgery*. 2015;50(12):2112–2115. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.08.037
10. Alesina PF. Retroperitoneal adrenalectomy — learning curve, practical tips and tricks, what limits wider uptake. *Gland Surgery*. 2019;8(1):36–40. DOI: 10.21037/g.2019.03.11
11. Mihai R, Donatini G, Vidal O, et al. Volume-outcome correlation in adrenal surgery — an ESES consensus statement. *Langenbeck's archives of surgery*. 2019;404(7):795–806. DOI: 10.1007/s00423-019-01827-5
12. Zonca P, Peterja M, Varra P, et al. The risk of retroperitoneoscopic adrenalectomy. *Rozhl Chir*. 2017;96(3):130–133.
13. Lorenz K, Langer P, Niederle B, et al. Surgical therapy of adrenal tumors: Guidelines from the German Association of Endocrine Surgeons (CAEK). *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2019;404(4):385–401. DOI: 10.1007/s00423-019-01768-z
14. Madani A, Lee JA Surgical approaches to the adrenal gland. *The Surg Clin North Am*. 2019;99(4):773–791. DOI: 10.1016/j.suc.2019.04.013
15. Kostek M, Aygun N, Uludag M, et al. Laparoscopic approach to the adrenal masses: single-center experience of five years. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2020;54(1):52–57. DOI: 10.14744/SEMB.2019.40225
16. Maistrenko NA, Romashchenko PN, Lysanyuk MV *Optimization of endovideosurgical adrenalectomy. Abstracts of the 12th Congress of the Russian Society of Endoscopic Surgeons*. Endoscopic Surgery. Moscow: 2009;146–147 (In Russ.).
17. Christakis I, Ng CS, Chen C, et al. Operation duration and adrenal gland size, but not BMI are correlated with complication rate for posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy for benign diseases. *Surgery*. 2019;165(3):637–643. DOI: 10.1016/j.surg.2018.09.044

ОБ АВТОРАХ

***Софья Григорьевна Блюмина**, кандидат медицинских наук;
e-mail: sonechka.blumina@yandex.ru;
ORCID: 0000-0001-7028-2347; SPIN-код: 3612-5052

AUTHORS INFO

***Sofya G. Blyumina**, candidate of medical sciences;
e-mail: sonechka.blumina@yandex.ru;
ORCID: 0000-0001-7028-2347; SPIN code: 3612-5052

Павел Николаевич Ромащенко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: romashchenko@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN-код: 3850-1792

Игорь Сергеевич Железняк, доктор медицинских наук; e-mail: igzh@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7383-512X; SPIN-код: 1450-5053

Pavel N. Romashchenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: romashchenko@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN code: 3850-1792

Igor S. Zheleznyak, doctor of medical sciences; e-mail: igzh@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7383-512X; SPIN code: 1450-5053

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Научная статья

УДК 616-097

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma64965>

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ НА НАЛИЧИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ М И G К НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Ю.Е. Ромашова, В.Н. Вильянинов, Н.В. Бельгесов, С.П. Калеко

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Представлены результаты обследования потенциальных доноров крови и ее компонентов на иммуноглобулины М и G к COVID-19, проживающих в Санкт-Петербурге. Общее число обследованных составило 6782 человека в возрасте 18–24 лет, что составляет 2,07% от населения региона (326 760 человек) такого возраста. Исследование проводилось в два этапа: весенний и осенний периоды 2020 г. Отрицательный результат (отсутствие антител) получен у 93,5% человек. Частота встречаемости иммуноглобулина М и М+G составила 0,58% и 4,18% соответственно в весенний и осенний периоды. При этом число лиц, имевших иммуноглобулины М и G+М, в осенний период в 4 раза превышало показатели весеннего периода, что свидетельствовало о большей активности процесса инфицирования среди населения в этот период. Наиболее вероятно это связано с активным передвижением населения в летний период. Сопоставление показателей инфицированности COVID-19 и частоты встречаемости у доноров такого же возраста маркеров вируса иммунодефицита человека — 1, 2, гепатитов В и С в 2020 г. (0,024, 0,012 и 0,13% соответственно) свидетельствует об актуальности проблемы отбора доноров при работе службы крови в сложной эпидемиологической обстановке по COVID-19. Считаем, что наряду с организационными мероприятиями по селекции доноров (например, привлечение к донорству лиц из организованных коллективов, в которых отсутствуют признаки неблагоприятной эпидемиологической ситуации) следует рассмотреть в качестве обязательного проведения тестирования потенциальных доноров на иммуноглобулины М и G.

Ключевые слова: вирус; доноры; иммуноглобулины; коронавирусная инфекция; плазма; эпидемия; антитела.

Как цитировать:

Ромашова Ю.Е., Вильянинов В.Н., Бельгесов Н.В., Калеко С.П. Обследование потенциальных доноров на наличие иммуноглобулинов М и G к новой коронавирусной инфекции // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 49–54. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma64965>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma64965>

SCREENING OF POTENTIAL DONORS FOR IMMUNOGLOBULINS M AND G TO NEW CORONAVIRUS INFECTION

Yu.E. Romashova, V.N. Vilyaninov, N.V. Belgesov, S.P. Kaleko

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: This study presents the results of the examination of potential donors of blood and its components for immunoglobulins M and G to patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) living in St. Petersburg. A total of 6782 people aged 18–24 years were evaluated, which accounted for 2.07% of the region's population (326 760 people) of this age group. The study was carried out in the spring and autumn of 2020. A negative result (absence of antibodies) was obtained in 93.5% of the participants. The rates of immunoglobulins M and M + G were 0.58% and 4.18%, respectively, in the spring and autumn. Moreover, the number of participants who had immunoglobulins M and G + M in the autumn period was four times higher than the indicators of the spring period, which indicated greater infection activities in the population during this period. This is most likely due to the active movement of the population in the summer. When comparing the rates of COVID-19 infection and the frequency of occurrence in donors of the same age, markers of human immunodeficiency virus 1 and 2 and hepatitis B and C in 2020 (0.024, 0.012 and 0.13%, respectively) indicate the urgency of the problem of donor selection during blood services, especially during a difficult epidemiological situation because of COVID-19. Along with organizational measures for the selection of donors (e.g., attracting individuals from organized groups in which there are no signs of an unfavorable epidemiological situation to donation), mandatory testing of potential donors for immunoglobulins M and G should be considered.

Keywords: virus; donors; immunoglobulins; coronavirus infection; plasma; epidemic; antibodies.

To cite this article:

Romashova YuE, Vilyaninov VN, Belgesov NV, Kaleko SP. Screening of potential donors for immunoglobulins M and G to new coronavirus infection. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(1):49–54. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma64965>

Received: 08.04.2021

Accepted: 20.07.2021

Published: 21.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

Безопасность донорства крови и ее компонентов, как и качество заготавливаемых гемотрансфузионных средств, является краеугольным камнем современной трансфузиологии. Организация и содержание технологий обследования доноров, заготовки, хранения и клинического применения таких средств строго регламентированы¹. Однако эти требования разработаны применительно к условиям, неотягощенным сложной эпидемиологической обстановкой, обусловленной новой коронавирусной инфекцией.

Факт внутриклеточного проникновения этого вируса в организм инфицированного человека установлен [1], однако опасность передачи такой инфекции гемотрансфузионным путем клинически не определена. Тем не менее, организация работы подразделений службы крови в условиях эпидемии, особенно пандемии COVID-19, требует изучения и анализа возможных дополнительных факторов риска при организации донорства и клинического применения компонентов крови.

Впервые официальную информацию о вспышке пневмонии неизвестной этиологии в городе Ухань, столице провинции Хубэй, опубликовали 31 декабря 2019 г. из центра Всемирной организации здравоохранения в Китае². Эпидемия COVID-19 («coronavirus disease 2019») уже вошла в историю как чрезвычайная ситуация международного значения. На текущий момент количество зараженных в мире превысило 144 млн человек.

В настоящее время борьбу с пандемией приравнивают к войне, так как процесс противодействия распространению пандемии имеет много общего с ведением военных действий. В частности, в ходе этой борьбы военные части развертывают дополнительные госпитали, участвуют в обеспечении карантина, а также помогают гражданским коллегам в изучении особенностей протекания болезни. При этом военные, как и на настоящей войне, несут потери в различных сферах жизнедеятельности [2].

Весьма показательно участие в этой борьбе Вооруженных сил Российской Федерации на территории страны. В первую очередь это связано со строительством 16 многопрофильных медицинских центров на территории военных округов емкостью 1600 мест в 15 регионах страны. В военных госпиталях подготовлено 6745 мест для возможного лечения инфицированных

военнослужащих и семь мобильных подразделений на 700 мест для развертывания. С этой же целью выделено 86 врачебно-сестринских бригад³.

Цель исследования — выяснить уровень системы безопасности донорства крови и ее компонентов при работе подразделения службы крови в условиях пандемии COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 6782 человека 18–24-летнего возраста — жителей Санкт-Петербурга потенциальных доноров с использованием иммунологических методик определения иммуноглобулинов G и M к вирусу COVID-19. Ограниченные сроки исследования и наличие апробированных диагностических тестов позволило успешно сочетать указанные исследования с повседневной работой подразделений Центра (крови и тканей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Взятие проб крови осуществлялось в плановом порядке в вакуумные пробирки К2 ЭДТА по 4 мл. Исследование проводилось в два этапа:

— 1-й — с 19.05.2020 по 15.07.2020 г., обследовано 3456 человек;

— 2-й — с 20.10.2020 по 28.12.2020 г., обследовано 3326 человек.

В эти периоды по данным статистики в городе зарегистрировано 194 624 зараженных, в том числе на первом этапе 17 066 человек, на втором — 177 558 человек (табл. 1 и 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ограниченное количество диагностических наборов для определения антиковидных антител не позволило выявить корреляцию встречаемости лиц, имеющих антитела к вирусу COVID-19 с показателями заболеваемости в популяции лиц молодого возраста.

Работа выполнялась в 2 этапа: осенний и весенний периоды 2020 г. Известно, что в Санкт-Петербурге проживает 326 760 человек в возрасте 18–24 лет [3], из которых обследованы 6782 человека (2,07%). Отрицательный результат (отсутствие антител к COVID-19) получен у 93,5% обследованных на двух этапах исследования. Более низкие показатели встречаемости антител к Covid-19 были у лиц, обследованных в весенний период.

У 92 человек (1,36% от общего числа тестируемых за оба периода) были выявлены иммуноглобулины M и G к вирусу COVID-19, что свидетельствовало о наличии заболевания, протекающего либо скрытно без клинических признаков, либо с не выраженными симптомами острой респираторной вирусной инфекции.

¹ Постановление Правительства РФ №797 от 22.06.2019 г. «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов правительства РФ».

² Wuhan Municipal Health Commission briefing on the pneumonia epidemic situation. 31 December 2019 (In Mandarin). URL: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/> (дата обращения: 18.01.2021).

³ Информационный бюллетень Министерства обороны Российской Федерации по недопущению распространения новой коронавирусной инфекции. <http://mil.ru/covid/bulletins.htm> (дата обращения: 19.01.2021).

Таблица 1. Частота встречаемости иммуноглобулина М и G у потенциальных доноров в весенний период 2020 г.**Table 1.** Frequency of occurrence of immunoglobulins M and G in potential donors in the spring of 2020

Результат обследования	Число лиц	
	абс.	%
Отрицательные	3340	96,64
G+	71	2,05
G++	3	0,09
G+ –	22	0,64
G+ – M+ –	3	0,09
G+ M+ –	3	0,09
G+ M+	7	0,20
M+	1	0,03
M+ –	6	0,17
Итого	3456	100

Таблица 2. Частота встречаемости иммуноглобулина М и G у потенциальных доноров в осенний период 2020 г.**Table 2.** Frequency of occurrence of immunoglobulins M and G in potential donors in the fall of 2020

Результат обследования	Число лиц	
	абс.	%
Отрицательные	3004	90,32
G+	174	5,23
G++	1	0,03
G+ –	8	0,24
G+ – M+ –	1	0,03
G+ M+	78	2,35
M+	60	1,80
Итого	3326	100

Эти лица были отстранены от донорства и направлены на дополнительное обследование и наблюдение по месту жительства.

У 279 человек (4,11% от общего числа обследованных) выявлен иммуноглобулин G, что свидетельствует о перенесенном процессе. После дополнительного обследования они привлекались к донации плазмы, которая подвергалась патогенредукции и использовалась в клинической практике. Лечение антиковидной плазмой получили 48 пациентов, которым перелито в общей сложности 38 литров свежзамороженной плазмы, полученной автоматическим аферезом, лейкоредуцированной, патогенредуцированной. Пассивная терапия антителами наиболее

эффективна при применении на ранней стадии после появления симптомов заболевания [4]. Выбор периода начала и завершения такого лечения остается актуальным, так как упреждающее введение антител может негативно сказаться на активации иммунного ответа пациента, а позднее — быть не эффективным. Тем не менее, хотя данные подтверждают безопасность и потенциальную эффективность реконвалесцентной плазмы, необходима рандомизация исследования [5].

Заслуживает внимания факт сравнительно высокой частоты встречаемости показателей активного процесса инфицирования COVID-19 (повышение содержания иммуноглобулина M), а также начало его завершения

(сочетание повышения иммуноглобулина М и G) и окончания заболевания (повышение содержания иммуноглобулина G) в группе обследованных в осенний период 2020 г. Так, встречаемость лиц, имеющих повышенное содержание иммуноглобулина М и иммуноглобулина М+G, составила 139 человек (4,18% от общего числа обследуемых в осенний период).

Сопоставляя выявленную частоту встречаемости иммуноглобулинов М и G к COVID-19 (6,46%) среди лиц молодого возраста с показателями выявления доноров, имеющих маркеры гепатита В и С (0,012 и 0,13% соответственно) за тот же период, доказана значимость полученных результатов при организации работы с донорами в сложной эпидемиологической обстановке. Считаем, что в такой обстановке при взятии крови у донора является обязательным предварительное их обследование на наличие антител к вирусу SARS-CoV-2 (G и M). Это

позволит отводить от донорства лиц, имеющих лабораторные признаки наличия заболевания.

В качестве первого решения было усилено взаимодействие с руководящими службами организованных коллективов для проведения дополнительной работы по отбору и комплектованию доноров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Организация заготовки донорской крови и ее компонентов в условиях пандемии по COVID-19 требует дополнительных мер обеспечения безопасности донорства, включая работы по селекции доноров, их дополнительное лабораторное иммунологическое обследование в условиях сложной эпидемиологической обстановки. Учитывая актуальность рассматриваемой проблемы, исследования в этой области будут продолжены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Супотницкий М.В. Новый коронавирус SARS-CoV-2 в аспекте глобальной эпидемиологии коронавирусных инфекций // Вестник войск РХБ защиты. 2020. № 1 (4). С. 32–65. DOI: 10.35825/2587-5728-2020-4-1-32-65
2. Толстых В.В., Ямпольский С.М. Влияние пандемии коронавируса COVID-19 на деятельность Вооруженных сил Российской Федерации и иностранных армий по обеспечению обороноспособности государства // Национальная безопасность и стратегическое планирование. 2020. № 3 (31). С. 30–36.
3. Управление Федеральной службы государственной статистики по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области (Петро-

стат). Возрастно-половой состав населения Санкт-Петербурга на 1 января 2020 года // Статистический бюллетень. 2020. № BC-140/1245. С. 5–10.

4. Bloch E., Shoham S., Casadevall A. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19 // Journal of Clinical Investigation. 2020. Vol. 6, No. 103. P. 2757–2765. DOI: 10.1172/JCI138745
5. Chen L., Xiong J., Bao L., Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19 // Lancet Infect. Dis. 2020. Vol. 20, No. 4. P. 398–400. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30141-9

REFERENCES

1. Supotnickij MV. Novyj koronavirus SARS-CoV-2 v aspekte global'noj jepidemiologii koronavirusnyh infekcij. *Vestnik vojsk RHB zashhity*. 2020;1(4):32–65. (In Russ.). DOI:10.35825/2587-5728-2020-4-1-32-65
2. Tolstykh VV, Yampol'skii SM. Vliyanie pandemii koronavirusa COVID-19 na deyatel'nost' vooruzhennykh sil Rossiiskoi Federatsii i inostrannykh armii po obespecheniyu oboronosposobnosti gosudarstva. *Natsional'naya bezopasnost i strategicheskoe planirovanie*. 2020;3(31):30–36. (In Russ.).
3. Upravlenie Federal'noj sluzhby gosudarstvennoj statistiki po g. Sankt-Peterburgu i Leningradskoj oblasti (Petrostat). Vozrastno-

polovoj sostav naseleniya Sankt-Peterburga na 1 yanvarya 2020 goda. *Statisticheskij byulleten*. 2020;(VS-140/1245):5–10. (In Russ.).

4. Bloch E, Shoham S, Casadevall A. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *Journal of Clinical Investigation*. 2020;6(103):2757–2765. DOI: 10.1172/JCI138745
5. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):398–400. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30141-9

ОБ АВТОРАХ

***Юлия Евгеньевна Ромашова**, заведующая;
e-mail: juliamirkina@gmail.com

Владимир Николаевич Вильянинов, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: vilyaninov@mail.ru;

Николай Васильевич Бельгесов, кандидат медицинских наук; e-mail: bnv538@mail.ru

Сергей Петрович Калеко, кандидат медицинских наук;
e-mail: i.beger2014@yandex.ru

AUTHORS INFO

***Yuliia E. Romashova**, manager;
e-mail: juliamirkina@gmail.com

Vladimir N. Vilyaninov, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: vilyaninov@mail.ru;

Nikolay V. Belgesov, candidate of medical sciences;
e-mail: bnv538@mail.ru

Sergey P. Kaleko, candidate of medical sciences;
e-mail: i.beger2014@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Научная статья

УДК 617.55

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma74776>

НЕПРЕДНАМЕРЕННЫЕ ТРАВМЫ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПРОТОКОВ: ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Р.К. Алиев¹, П.Н. Ромашенко¹, Н.А. Майстренко¹, А.С. Прядко^{1,2}, А.К. Алиев¹¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия² Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Представлена рациональная программа профилактики, диагностики и хирургического лечения больных с непреднамеренными повреждениями желчевыводящих протоков. Изучены результаты обследования и хирургического лечения 1117 больных в период с 2005 по 2020 г., перенесших лапароскопическую холецистэктомию по поводу острого и хронического холецистита. Критериями включения в исследование явились «трудная» лапароскопическая холецистэктомия (181 история болезни) и 95 больных с непреднамеренными повреждениями желчевыводящих протоков, полученными в результате лапароскопической холецистэктомии. Лапароскопическая холецистэктомия рассматривалась как «трудная», если ее длительность составляла более 60 мин. Инструментальные исследования выполнены при помощи рентгенконтрастных методик: чрездренажная фистулография, чрескожно-чреспеченочная или интраоперационная холангиография, а также релапароскопии, ультразвукового исследования, эндоскопической ретроградной или магнитно-резонансной холангиопанкреатикографии. Разработан программный подход к оказанию помощи больным желчнокаменной болезнью. Реализация данной программы позволяет обеспечить своевременную профилактику и диагностику непреднамеренных повреждений желчевыводящих протоков с минимальным количеством послеоперационных осложнений. Выявление факторов риска «трудной» лапароскопической холецистэктомии указывает на необходимость соблюдения профилактических мер с целью предупреждения непреднамеренных повреждений желчевыводящих протоков и диктует выполнение оперативного вмешательства наиболее опытными хирургами медицинских организаций второго уровня либо в медицинских организациях третьего уровня. Рациональный вариант оперативного вмешательства, направленный на устранение повреждений желчных путей, основывается на оценке критериев: общесоматического состояния больного, наличия инфекционных осложнений, масштаба повреждения, диаметра пересеченного протока, механизма повреждения, наличия повреждения сосуда. Правильный выбор хирургического вмешательства обеспечивает уменьшение числа осложнений, снижение летальности и повышение качества жизни пациентов с непреднамеренными повреждениями желчевыводящих протоков.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь; «трудная» лапароскопическая холецистэктомия; прогнозирование осложнений; повреждение желчевыводящих протоков; интраоперационная холангиография; хронический холецистит; оперативное вмешательство.

Как цитировать:

Алиев Р.К., Ромашенко П.Н., Майстренко Н.А., Прядко А.С., Алиев А.К. Непреднамеренные травмы желчевыводящих протоков: пути профилактики и лечения // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 55–60. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma74776>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma74776>

SURGICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS IN A MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL

R.K. Aliev¹, P.N. Romashchenko¹, N.A. Maistrenko¹, A.S. Pryadko^{1,2}, A.K. Aliev¹¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation; Saint Petersburg, Russia² Leningrad Regional Clinical Hospital; Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: A rational personalized program of surgical treatment of patients with various clinical and morphological forms of chronic pancreatitis is substantiated, integrating modern diagnostic and minimally invasive technologies. Examination results and treatment of 354 patients with chronic pancreatitis were analyzed. Patients were divided into three groups according to the modified Marseille-Rome Classification of Chronic pancreatitis (1988). Calcifying chronic pancreatitis was detected in 119 patients, obstructive in 81, and inflammatory in 154. Modern methods of diagnosis and treatment of chronic pancreatitis allowed the modification of the classification by allocating subgroups for each disease form. The justified use of the entire range of modern surgical technologies, taking into account the morphological changes of the pancreas, allows the maximum correction of complications of chronic pancreatitis with minimal complications and good quality of life in the long-term. The choice of surgical aid in patients with chronic pancreatitis is established to primarily depend on the form and variant of the disease course. The main criteria for choosing a surgical aid should be the state of the pancreatic ductal system, the degree and nature of changes in its parenchyma, and the presence of a cystic or inflammatory component during the surgical decision making. Important adjustments in the stage of surgical interventions are made due to mechanical jaundice, portal hypertension, decompensated duodenal stenosis, and concomitant somatic pathology in patients. Subgroups of patients with identified main chronic pancreatitis form, according to its modified classification, allows the determination of the surgical intervention volume, type, and access for each specific patient.

Keywords: chronic pancreatitis, pancreas, surgical treatment, pancreaticojejunostomy anastomosis, mechanical jaundice, portal hypertension, duodenal stenosis, surgical strategy.

To cite this article:

Aliev RK, Romashchenko PN, Maistrenko NA, Pryadko AS, Aliev AK. SURGICAL Treatment in patients with chronic pancreatitis in a multidisciplinary hospital. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):55–60. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma74776>

ВВЕДЕНИЕ

Проблема лечения больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ) приобретает все большую значимость. По отчетам Всемирной организации здравоохранения каждый четвертый человек в возрасте от 60 до 70 лет является носителем камней в желчном пузыре, а после 70 лет — каждый третий [1]. Распространенность ЖКБ в России колеблется от 3 до 12%. Из всех заболеваний системы пищеварения ЖКБ составляет 15–20%, она, в свою очередь, является причиной госпитализации 30% больных в хирургические стационары [2]. От осложнений ЖКБ погибает от 0,45 до 6% больных [3]. Ряд известных преимуществ перед открытым удалением желчного пузыря делает лапароскопическую холецистэктомию (ЛХЭ) «золотым стандартом» в лечении ЖКБ. В большинстве экономически развитых стран ЛХЭ в общей структуре холецистэктомий составляет 85–95% [4]. Распространение ЛХЭ в лечении ЖКБ привело к увеличению частоты непреднамеренных повреждений желчевыводящих протоков (НПЖП). Частота их при ЛХЭ составляет примерно 0,3–1,5% [3].

Цель исследования — представить рациональную программу профилактики, диагностики и хирургического лечения больных с непреднамеренными травмами желчевыводящих протоков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены результаты обследования и хирургического лечения 1117 пациентов, перенесших ЛХЭ по поводу острого и хронического холецистита в период с 2005 по 2020 г. в клинике факультетской хирургии имени С.П. Федорова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, в хирургическом отделении № 1 Ленинградской областной клинической больницы и в различных стационарах Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Критериями включения в исследование явились «трудная» ЛХЭ и больные с НПЖП, полученными в результате ЛХЭ. ЛХЭ считали «трудной» при условии, если длительность оперативного вмешательства составляла более 60 мин. Основу работы составила 181 (17,7%) история болезни с «трудной» ЛХЭ и 95 пациентов с НПЖП [5, 6].

Для характеристики больных с НПЖП руководствовались классификацией «АТОМ» [7]. На основании признаков, приведенных в данной классификации, предложены оптимизированные диагностические подходы и тактика хирургического лечения больных с НПЖП, основанные на рациональном поэтапном применении инструментальных исследований в зависимости от клинических проявлений НПЖП с оценкой ведущих критериев, влияющих на выбор варианта оперативного вмешательства. Факторы риска, значимо повышающие «трудность» оперативного вмешательства, оценивали

при помощи *t*-критерия Стьюдента и Хи-квадрата Пирсона.

Инструментальная диагностика выполнена с помощью рентгенконтрастных методик: чрездренажная фистулография, чрескожно-чреспеченочная холангиография, интраоперационная холангиография, релапароскопия, ультразвуковое исследование, эндоскопическая ретроградная и магнитно-резонансная холангиопанкреатикография [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что средняя длительность «трудной» ЛХЭ составила 131 ± 69 мин. Факторами риска, значимо повышающими «трудность» операции, стали возраст; мужской пол; эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) в анамнезе; сморщенный желчный пузырь; околопузырный инфильтрат; окутанность желчного пузыря (ЖП) прядью большого сальника; сращения ЖП со стенкой желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК).

В результате проведенного исследования выработана следующая тактика ведения больных ЖКБ. Если при обследовании пациента, страдающего хроническим холециститом, на догоспитальном этапе выявляются факторы риска «трудной» ЛХЭ, для выполнения планового оперативного вмешательства он направляется в медицинскую организацию 3-го уровня. В случае отсутствия таких факторов пациент направляется в медицинскую организацию 2-го уровня. Если в ходе выполнения оперативного вмешательства выявлены интраоперационные признаки «трудной» ЛХЭ, оперирующему хирургу следует обратиться за помощью к наиболее опытному хирургу отделения либо в отсутствии такой возможности завершить оперативное вмешательство в объеме диагностической лапароскопии с последующим переводом пациента в медицинскую организацию 3-го уровня.

В лечебных учреждениях 2-го уровня в результате ЛХЭ НПЖП возникли у 82 больных, у 13 — в учреждениях 3-го уровня. При этом «трудная» ЛХЭ на 2-м уровне оказания медицинской помощи выполнена у 70 пациентов, на 3-м уровне — у 10.

При полных повреждениях магистральных желчевыводящих протоков (МЖП), выявленных интраоперационно, проводились следующие оперативные вмешательства: восстановительные операции в виде формирования первичного шва холедоха у 3 пациентов, реконструктивные операции в виде формирования гепатикоеюанастомоза (ГЕА) — у 3 больных с полным пересечением ОЖП и наружное дренирование общего печеночного протока — у 4 пострадавших.

Шести пациентам с частичными НПЖП, выявленными интраоперационно, с размером дефекта до $3,7 \pm 0,8$ мм выполнено ушивание стенки МЖП на Т-дренаже.

Больным с полными повреждениями МЖП, выявленными в послеоперационном периоде, восстановительные операции выполнены у 8 человек: формирование первичного шва холедоха выполнено 5 пациентам, снятие лигатуры с МЖП и последующим Т-дренированием холедоха — 3. Первичный шов холедоха на фоне термического повреждения был сформирован у 2 больных и механического — у 3.

Реконструктивные вмешательства при полном пересечении МЖП выполнены 35 больным: у 11 как основной и единственный этап лечения, у 24 — как второй этап после наружного дренирования. Необходимость наружного дренирования у 8 пациентов была связана с опасностью развития осложнений на фоне узкого диаметра (менее 6 мм) МЖП, у 14 — наличия инфекционных осложнений и у 2 — наличия повреждения собственной печеночной артерии. У 3 из 14 человек с развитием инфекционных осложнений имелся высокий операционно-анестезиологический риск по шкале Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists — ASA IV). Наружное дренирование МЖП после термического повреждения выполнено 5 больным, через 3 мес всем пациентам выполнено реконструктивное вмешательство. При частичных повреждениях, выявленных в послеоперационном периоде ($n = 15$), выполнено 14 восстановительных и 1 реконструктивная операция.

Повреждения неосновных желчных протоков (НЖП) ($n = 14$), выявленные в послеоперационном периоде, были устранены при релапароскопии клипированием добавочных желчных протоков ($n = 5$) и реклипированием культи пузырного протока ($n = 9$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что выполнение первичного шва холедоха при полных НПЖП, не оправдано в связи с формированием стриктуры в области ушивания в разные сроки послеоперационного периода, что также отмечено данными других исследователей [8].

Наружное желчеотведение МЖП как первый этап лечения при наличии инфекционных осложнений, узком МЖП, термическом повреждении, высоком операционно-анестезиологическом риске (ASA IV), наличии повреждения печеночного сосуда существенно снижает риск осложнений и позволяет выполнить успешную реконструктивную операцию вторым этапом через 3 мес с хорошими отдаленными результатами.

Реконструктивная операция при отсутствии инфекционных осложнений, тяжести соматического состояния пострадавшего ASA I–III, диаметре МЖП более 6 мм, отсутствии сосудистого повреждения в виде формирования ГЕА является основным способом устранения полных повреждений МЖП, об этом свидетельствуют

собственные результаты и данные других авторов [9]. Повреждения собственной печеночной артерии, правой или левой печеночной артерии, сопровождающиеся ишемией печени у 10% больных, кроме выполнения реконструктивного вмешательства на протоках требуют резекции ишемизированных сегментов печени. Термический характер повреждения протоков, а также НПЖП, сочетающиеся с повреждениями печеночных сосудов, не позволяют интраоперационно оценить протяженность ишемизации проксимальной культи МЖП, в связи с чем данной группе больных целесообразно выполнение отсроченного оперативного вмешательства [10].

Восстановительные операции целесообразно выполнять при частичном повреждении МЖП или его окклюзии как интраоперационно, так и в послеоперационном периоде. В ряде случаев и при полном повреждении МЖП у больных ASA IV, в том числе на фоне инфекционных осложнений. Операция выполняется в виде ушивания на каркасном Т-дренаже со сроком дренирования не менее 6 мес с целью профилактики рубцовой стриктуры. Эндоскопическое стентирование при частичном повреждении МЖП является альтернативой длительного дренирования на Т-дренаже [11]. Устранение желчеистечения из НЖП достигается при релапароскопии клипированием или ушиванием [12].

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска, достоверно влияющими на сложность лапароскопической холецистэктомии, являются возраст старше 60 лет; мужской пол; ЭПСТ в анамнезе; околопузырный инфильтрат; ожирение; сморщенный желчный пузырь; окутанность желчного пузыря прядью большого сальника; сращения желчного пузыря со стенкой желудка и ДПК.

2. Совокупность трех предоперационных или наличие одного интраоперационного фактора риска, а также их сочетание позволяют прогнозировать высокую вероятность «трудной» ЛХЭ.

3. При риске «трудной» лапароскопической холецистэктомии оперативное вмешательство должно осуществляться в лечебных учреждениях третьего уровня либо наиболее опытным хирургом отделения в лечебных учреждениях второго порядка.

4. Оказание помощи при НПЖП в медицинских организациях 2-го уровня следует завершать выполнением наружного дренирования с дальнейшей эвакуацией больного в лечебные учреждения 3-го уровня после стабилизации его состояния. Выполнение оперативных вмешательств по устранению НПЖП необходимо осуществлять в медицинских организациях 3-го уровня.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. de Mestral C., Rotstein O.D., Laupacis A., et al. Comparative operative outcomes of early and delayed cholecystectomy for acute cholecystitis: a population-based propensity score analysis // *Ann Surg.* 2014. Vol. 259, No. 1. P. 10–15. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182a5cf36
2. Турбин М.В., Черкасов М.Ф., Дягтерев О.Л. Опыт выполнения лапароскопической холецистэктомии при осложненных формах острого холецистита. Ростов-на-Дону, 2017.
3. Veerank N., Togale M.D. Validation of a scoring system to predict difficult laparoscopic cholecystectomy: a one-year cross-sectional study // *J West Afr Coll Surg.* 2018. Vol. 8, No. 1. P. 23–39.
4. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2011.
5. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Прядко А.С., Алиев А.К. Обоснование хирургической тактики при ятрогенных повреждениях желчевыводящих протоков // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2015. Т. 174, № 5. С. 22–31.
6. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Прядко А.С., Алиев А.К. Травмы желчевыводящих протоков и системный подход к их устранению // *Анналы хирургической гепатологии.* 2019. Т. 24, № 1. С. 71–82. DOI: 10.16931/1995-5464.2019171-82
7. Fingerhut A., Dziri C., Garden O., et al. ATOM, the all-inclusive, nominal EAES classification of bile duct injuries during cholecystectomy // *Surg Endosc.* 2013. Vol. 27, No. 12. P. 4608–4619. DOI: 10.1007/s00464-013-3081-6
8. Strasberg S.M., Helton W.S. An analytical review of vasculobiliary injury in laparoscopic and open cholecystectomy // *HPB (Oxford).* 2011. Vol. 13, P. 1–14. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00225.x
9. de'Angelis N., Catena F., Memeo R., Coccolini F. 2020 WSES guidelines for the detection and management of bile duct injury during cholecystectomy // *World J Emerg Surg.* 2021. Vol. 16, No. 1. P. 30. DOI: 10.1186/s13017-021-00369-w
10. Battal M., Yazici P., Bostanci O., Karatepe O. Early surgical repair of bile duct injuries following laparoscopic cholecystectomy: the sooner the better // *Surg J (NY).* 2019. Vol. 5, No. 4. P. e154–e158. DOI: 10.1055/s-0039-1697633
11. Pesce A., Palmucci S., La Greca G., Puleo S. Iatrogenic bile duct injury: impact and management challenges // *Clin Exp Gastroenterol.* 2019. Vol. 12. P. 121–128. DOI: 10.2147/CEG.S169492
12. Pekolj J., Alvarez F.A., Palavecino M., et al. Intraoperative management and repair of bile duct injuries sustained during 10,123 laparoscopic cholecystectomies in a high-volume referral center // *J Am Coll Surg.* 2013. Vol. 216, No. 5. P. 894–901. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.01.051

REFERENCES

1. de Mestral C, Rotstein OD, Laupacis A, et al. Comparative operative outcomes of early and delayed cholecystectomy for acute cholecystitis: a population-based propensity score analysis. *Ann Surg.* 2014;259(1):10–15. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182a5cf36
2. Turbin MV, Cherkasov MF, Dyagterev OL. Opyt vypolneniya laparoskopicheskoy holecistektomii pri oslozhnennykh formakh ostrogo holecistita. Rostov-na-Donu: 2017.
3. Veerank N, Togale MD. Validation of a scoring system to predict difficult laparoscopic cholecystectomy: a one-year cross-sectional study. *J West Afr Coll Surg.* 2018;8(1):23–39.
4. Il'chenko AA. *Bolezni zhelchnogo puzyrya i zhelchnykh putej: Rukovodstvo dlya vrachej.* 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2011.
5. Majstrenko NA, Romashchenko PN, Pryadko AS, Aliev AK. Substantiation of surgical approach in iatrogenic injuries of the bile-excreting ducts. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2015;174(5):22–31.
6. Romashchenko PN, Majstrenko NA, Pryadko AS, Aliev AK. Bile duct injuries and systemic approach to the treatment. *Annals of HPB Surgery.* 2019;24(1):71–82. DOI: 10.16931/1995-5464.2019171-82
7. Fingerhut A, Dziri C, Garden O, et al. ATOM, the all-inclusive, nominal EAES classification of bile duct injuries during cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2013;27(12):4608–4619. DOI: 10.1007/s00464-013-3081-6
8. Strasberg SM, Helton WS. An analytical review of vasculobiliary injury in laparoscopic and open cholecystectomy. *HPB (Oxford).* 2011;13:1–14. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00225.x
9. de'Angelis N, Catena F, Memeo R, Coccolini F. 2020 WSES guidelines for the detection and management of bile duct injury during cholecystectomy. *World J Emerg Surg.* 2021;16(1):30. DOI: 10.1186/s13017-021-00369-w
10. Battal M, Yazici P, Bostanci O, Karatepe O. Early surgical repair of bile duct injuries following laparoscopic cholecystectomy: the sooner the better. *Surg J (NY).* 2019;5(4):e154–e158. DOI: 10.1055/s-0039-1697633
11. Pesce A, Palmucci S, La Greca G, Puleo S. Iatrogenic bile duct injury: impact and management challenges. *Clin Exp Gastroenterol.* 2019;12:121–128. DOI: 10.2147/CEG.S169492
12. Pekolj J, Alvarez FA, Palavecino M, et al. Intraoperative management and repair of bile duct injuries sustained during 10,123 laparoscopic cholecystectomies in a high-volume referral center. *J Am Coll Surg.* 2013;216(5):894–901. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.01.051

ОБ АВТОРАХ

***Арсен Камильевич Алиев**, кандидат медицинских наук;
e-mail: arsik-0587@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5923-8804;
SPIN-код: 1259-3231

Павел Николаевич Ромащенко, доктор медицинских наук,
профессор; e-mail: romashchenko@rambler.ru;
ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN-код: 3850-1792

Николай Анатольевич Майстренко, доктор медицинских
наук, профессор; e-mail: nik.m.47@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-1405-7660; SPIN-код: 2571-9603

Андрей Станиславович Прядко, кандидат медицинских
наук; e-mail: pradko66@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7848-6704;
SPIN-код: 2684-3990

Рустам Камильевич Алиев, клинический ординатор;
e-mail: rustam-aliev-19951104@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-0566-5066; SPIN-код: 9854-9010

AUTHORS INFO

***Arsen K. Aliev**, candidate of medical sciences;
e-mail: arsik-0587@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5923-8804;
SPIN code: 1259-3231

Pavel N. Romashchenko, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: romashchenko@rambler.ru;
ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN code: 3850-1792

Nicolay A. Maistrenko, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: nik.m.47@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1405-7660;
SPIN code: 2571-9603

Andrey S. Pryadko, doctor of medical sciences;
e-mail: pradko66@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7848-6704;
SPIN code: 2684-3990

Rustam K. Aliev, clinical resident
e-mail: rustam-aliev-19951104@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-0566-5066; SPIN code: 9854-9010

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Научная статья

УДК 616-006.66

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma73188>

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦИТОРЕДУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ

А.А. Сазонов, Н.А. Майстренко, П.Н. Ромащенко

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. С помощью иммуногистохимического исследования изучены молекулярно-биологические свойства аденокарциномы у больных IV стадией колоректального рака с синхронными нерезектабельными метастазами в печени, которым были выполнены циторедуктивные вмешательства в объеме удаления первичной опухоли. Уточнены критерии отбора больных IV стадией рака толстой кишки с нерезектабельными синхронными метастазами в печени к выполнению циторедуктивных операций с позиции молекулярно-биологических свойств опухоли. Установлена прогностическая значимость таких иммуногистохимических маркеров, как индекс пролиферативной активности стволовых раковых клеток (ALDH + Ki-67 +) и рецептор к хемокинам CXCR4. Продemonстрировано, что уровень их экспрессии коррелирует с продолжительностью жизни больных после циторедуктивных операций. Так, высокая пролиферативная активность стволовых раковых клеток (ALDH + Ki67 + > 50%), наряду с высокой экспрессией рецептора к хемокинам (CXCR4 > 70%), коррелируют с быстрым прогрессированием заболевания после хирургического лечения. Прослежена статистически значимая обратная связь между уровнем экспрессии рецептора к хемокинам CXCR4, а также пролиферативной активностью стволовых раковых клеток и продолжительностью жизни больных IV стадией рака толстой кишки после выполнения циторедуктивных вмешательств. Обоснована целесообразность иммуногистохимического исследования у больных, страдающих метастатическим раком толстой кишки. Продemonстрировано, что его выполнение обеспечивает получение важных сведений о потенциале агрессивности опухоли, которые позволяют уточнить показания к выполнению циторедуктивных операций и улучшить результаты хирургического лечения данной категории пациентов.

Ключевые слова: метастатический рак толстой кишки; иммуногистохимическое исследование; синхронные метастазы колоректального рака в печени; первичная опухоль; циторедуктивные операции; прогностические критерии.

Как цитировать:

Сазонов А.А., Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н. Молекулярно-биологические аспекты прогнозирования онкологической эффективности циторедуктивных операций при метастатическом раке толстой кишки // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 61–66. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma73188>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma73188>

MOLECULAR AND BIOLOGICAL ASPECTS OF FORECASTING THE ONCOLOGICAL EFFICIENCY OF CYTOREDUCTIVE SURGERY IN METASTATIC COLON CANCER

A.A. Sazonov, N.A. Maistrenko, P.N. Romashchenko

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Through an immunohistochemical study, the molecular biological properties of adenocarcinoma in patients with stage IV colorectal cancer with synchronous unresectable liver metastases, who underwent cytoreductive interventions for volume removal of the primary tumor, were examined. This study clarified the criteria for selecting patients with stage IV colon cancer with unresectable synchronous metastases in the liver for cytoreductive surgery from the standpoint of the molecular biological properties of the tumor. The prognostic significance of immunohistochemical markers such as the index of proliferative activity of stem cancer cells (ALDH + Ki-67 +) and the receptor for chemokines CXCR4 was established. The level of their expression correlates with the life expectancy of patients who underwent cytoreductive surgery. Thus, the high proliferative activity of cancer stem cells (ALDH + Ki67 + > 50%) and the high expression of chemokine receptor (CXCR4 > 70%) correlate with the rapid disease progression after surgical treatment. A significant inverse relationship was traced between the expression level of the receptor for chemokine CXCR4 as well as the proliferative activity of cancer stem cells and life expectancy of patients with stage IV colon cancer after cytoreductive surgery. The expediency of immunohistochemical studies in patients with metastatic colon cancer has been substantiated. Its implementation provides important information about the potential for tumor aggressiveness, which makes it possible to clarify the indications for performing cytoreductive surgery and improve the results of surgical treatment of this category of patients.

Keywords: metastatic colon cancer, immunohistochemical study, synchronous metastases of colorectal cancer in the liver, primary tumor, cytoreductive surgery, prognostic factors.

To cite this article:

Sazonov AA, Maistrenko NA, Romashchenko PN. Molecular and biological aspects of forecasting the oncological efficiency of cytoreductive surgery in metastatic colon cancer. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):61–66. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma73188>

Received: 30.06.2021

Accepted: 20.08.2021

Published: 15.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

Оказание хирургической помощи больным с IV стадией рака толстой кишки (РТК) остается одним из наиболее актуальных и в то же время сложных вопросов онкологии. В первую очередь, это связано с тем, что злокачественные новообразования толстой кишки занимают лидирующие позиции по распространенности и уровню смертности в общей структуре онкологических заболеваний среди всего населения нашей планеты. Ежегодно в мире регистрируется более полутора миллионов новых случаев колоректального рака и около 800 000 летальных исходов от этой патологии [1]. Основной преградой на пути к улучшению результатов лечения больных РТК остается поздняя диагностика, которая приводит к доминированию распространенных форм заболевания. Так, почти в половине случаев первичный диагноз колоректального рака устанавливается уже при наличии отдаленных метастазов, а основной мишенью гематогенной диссеминации является печень, вторичное поражение которой наблюдается у 80–90% больных с IV стадией [2, 3].

Высокий удельный вес диссеминированных форм РТК, относительно низкая эффективность химиотерапии, наряду с возросшими возможностями анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии, привели к пересмотру вопроса о роли хирургического пособия в лечении этой категории больных. В настоящее время существенно возрос интерес к выполнению данным пациентам циторедуктивных операций. Рядом авторов [3–5] доказана онкологическая эффективность одномоментных комбинированных операций, в ходе которых удаляются как первичная опухоль, так и отдаленные метастазы, то есть обеспечивается полная макроскопическая циторедукция. Однако, по данным крупных мультицентровых исследований, резектабельность метастазов в печени при IV стадии колоректального рака не превышает 20% [6, 7]. Таким образом, у большинства больных с IV стадией РТК

в качестве циторедуктивных вмешательств могут применяться только паллиативные резекции, объем которых, как правило, ограничивается удалением первичной опухоли. Ситуация с оказанием хирургической помощи данной категории пациентов представляется наиболее сложной. В первую очередь, это обусловлено тем, что до настоящего времени не выработаны четкие показания к выполнению циторедуктивных вмешательств при нерезектабельных синхронных метастазах колоректального рака в печени [5, 7, 8].

Цель исследования — уточнить критерии отбора больных с IV стадией РТК с нерезектабельными синхронными метастазами в печени к выполнению циторедуктивных операций с позиции молекулярно-биологических свойств опухоли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение молекулярно-биологических свойств аденокарциномы было проведено у 35 больных с IV стадией РТК. Во всех клинических случаях отдаленные метастазы локализовались только в печени, при этом ее поражение носило множественный, билобарный характер, в связи с чем было признано нерезектабельным. Опухоль чаще всего была представлена умеренно-дифференцированной аденокарциномой с признаками лимфогенной диссеминации. У большинства больных имелись осложнения опухолевого процесса, однако они не требовали выполнения вмешательств в экстренном порядке (табл. 1).

Объем циторедуктивных вмешательств у всех пациентов ограничивался удалением первичной опухоли. Неоадьювантная полихимиотерапия не проводилась ни в одном случае, как правило, в связи с отказом самих больных (80%), а также по причине наличия противопоказаний (20%).

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют об однородности представленной выборки пациентов как с позиции особенностей неопластического процесса, так и с точки зрения объема лечебного

Таблица 1. Количественные показатели обследуемых больных, $n = 35$

Table 1. Quantitative indicators of the examined patients, $n = 35$

Показатель	Абс. (%)
Средний возраст, лет	66,4 ± 4,5
Мужчины/женщины	16/19
Степень дифференцировки опухоли:	
– низкая	7 (20)
– умеренная	19 (54)
– высокая	9 (26)
Наличие регионарных лимфогенных метастазов	21 (60)
Паратуморальные осложнения:	
– субкомпенсированное нарушение кишечной проходимости	23 (65)
– параканкрозное воспаление	4 (11)
– кровотечение из опухоли (состоявшееся)	3 (9)

воздействия, что позволяет считать последующий корреляционный анализ влияния иммунофенотипа опухоли на показатели выживаемости больных обоснованным.

Для оценки молекулярно-биологических свойств аденокарциномы толстой кишки выполнялось иммуногистохимическое исследование операционного материала. Изучалась экспрессия рецептора к хемокинам CXCR4, который характеризует метастатический потенциал аденокарциномы, индуцируя хемотаксис и инвазию ее клеток в органы-мишени [9]. Также с помощью методики двойного иммуногистохимического окрашивания оценивалась пролиферативная активность стволовых раковых клеток [10]. Полученные данные сопоставлялись с отдаленными результатами лечения, и на основании корреляционного анализа оценивалось влияние изучаемых маркеров на показатели выживаемости больных.

В ходе выполнения работы применялись современные методы статистического анализа: при сравнении межгрупповых параметров для категориальных значений — точный тест Фишера; для количественных показателей — t -тест Стьюдента. Для расчета выживаемости использовали метод Каплан – Мейера. При категоризованных переменных различия в группах проверялись с помощью критерия χ -квадрат для таблиц сопряженности. Статистически значимыми считали результаты, при которых значение $p < 0,05$. Оценка силы и направления связи между количественными показателями осуществлялась с использованием коэффициента корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что высокая пролиферативная активность стволовых раковых клеток (ALDH + Ki67 + > 50%), наряду с высокой экспрессией рецептора к хемокинам (CXCR4 > 70%), коррелирует с быстрым прогрессированием заболевания и наступлением летального исхода после хирургического лечения. Медиана продолжительности жизни у больных с таким иммунофенотипом аденокарциномы толстой кишки составила менее 9 мес, в то время как у пациентов с низким уровнем экспрессии данных маркеров аналогичный показатель составил более двух лет ($p < 0,05$).

Таким образом, была прослежена статистически значимая обратная связь между уровнем экспрессии рецептора к хемокинам CXCR4, а также пролиферативной активностью стволовых раковых клеток и продолжительностью жизни больных с IV стадией рака толстой кишки после выполнения циторедуктивных вмешательств (рис. 1).

Анализ проведенных отечественными и зарубежными авторами [4, 5, 7] исследований, свидетельствует о существенной неоднородности показателей выживаемости у больных с нерезектабельными метастазами РТК в печени после идентичных по объему циторедуктивных вмешательств. По всей видимости, это объясняется отсутствием системного подхода к их выполнению. В немногочисленных работах, посвященных поиску критериев отбора пациентов к данным вмешательствам, главное внимание уделяется

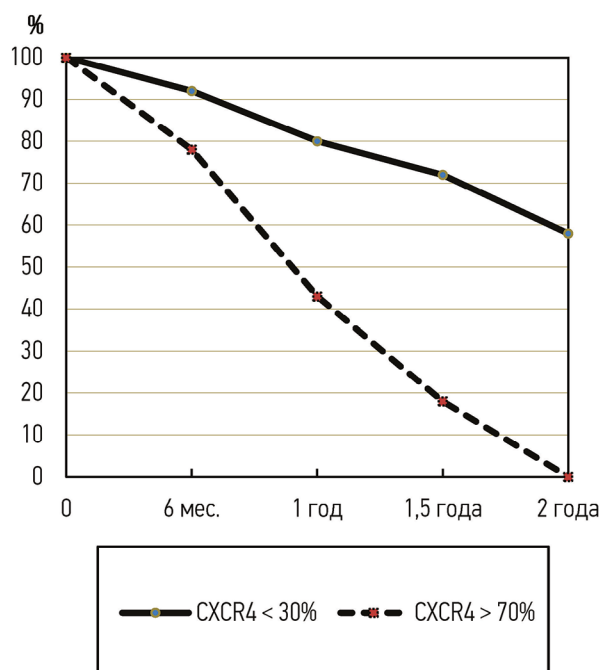
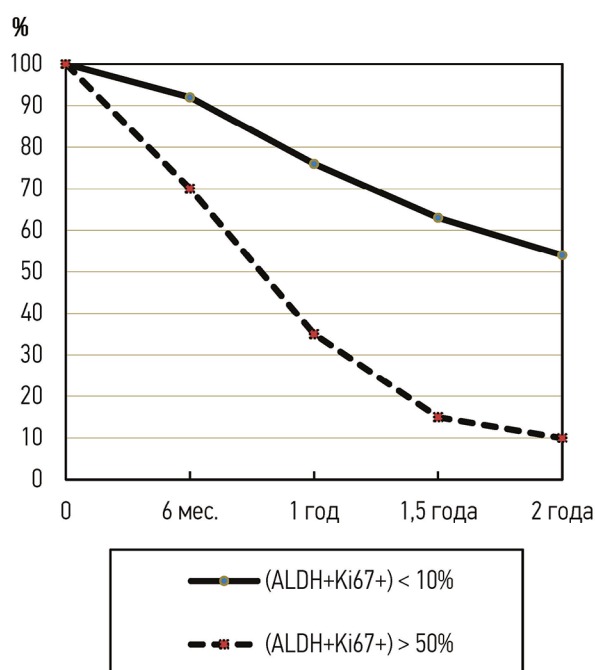


Рис. 1. Выживаемость больных с IV стадией рака толстой кишки после циторедуктивных вмешательств в зависимости от пролиферативной активности стволовых раковых клеток и уровня экспрессии рецептора к хемокинам

Fig. 1. Survival of patients with stage IV colon cancer after cytoreductive surgery depending on the proliferative activity of cancer stem cells and the level of chemokine receptor expression

анализу таких факторов, как локализация и размер метастазов, а также общий объем метастатического поражения [3, 7, 9]. Вместе с тем, учитывая основные аспекты канцерогенеза, более перспективным направлением для прогнозирования онкологической эффективности циторедуктивных вмешательств представляется оценка иммунофенотипа опухоли [10–12]. Это подтверждается и результатами нашего исследования, которые свидетельствуют о влиянии молекулярно-биологических свойств аденокарциномы на отдаленные результаты хирургического лечения больных метастатическим РТК.

ВЫВОДЫ

Пролиферативная активность стволовых раковых клеток и уровень экспрессии рецептора к хемокинам, определяемые с помощью иммуногистохимического исследования, коррелируют с отдаленными результатами хирургического лечения больных метастатическим РТК.

Применение иммуногистохимического исследования у больных с IV стадией РТК с нерезектабельными метастазами в печени позволяет уточнить показания к выполнению циторедуктивных операций и повысить их эффективность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* 2018. Vol. 68, No. 6. P. 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Каприн А.Д., Старинский А.Д., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. 236 с.
3. Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Циторедуктивные операции (Нужно ли удалять первичную опухоль? Где предел разумной циторедукции?) // *Практическая онкология.* 2014. Т. 15, № 2. С. 93–100.
4. Хрыков Г.Н., Струков Е.Ю., Ромащенко П.Н., и др. Ранняя реабилитация после хирургического лечения рака ободочной кишки у больных пожилого и старческого возраста // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2014. № 2. С. 400.
5. Stillwell A.P., Buettner P.G., Ho Y.H. Meta-analysis of survival of patients with stage IV colorectal cancer managed with surgical resection versus chemotherapy alone // *World J Surg.* 2010. Vol. 34, No. 4. P. 797–807. DOI: 10.1007/s00268-009-0366-y
6. Aslam M.I., Kelkar A., Sharpe D., Jameson J.S. Ten years experience of managing the primary tumors in patients with stage IV colorectal cancers // *Int J Surg.* 2010. Vol. 8, No. 4. P. 305–313. DOI: 10.1016/j.ijsu.2010.03.005

7. Ferrand F., Malka D., Bourredjem A. Impact of primary tumor resection on survival of patients with colorectal cancer and synchronous metastases treated by chemotherapy // *Eur J Cancer.* 2013. Vol. 49, No. 1. P. 90–97. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.07.006
8. Wang X., Mao M., Xu G. The incidence, associated factors and predictive nomogram for early death in stage IV colorectal cancer // *International Journal of Colorectal Disease.* 2019. Vol. 34, No. 7. P. 1189–1201. DOI: 10.1007/s00384-019-03306-1
9. Раскин Г.А. Клинико-морфологическая оценка прогностических и предиктивных факторов при аденокарциноме толстой кишки: дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2015. 238 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005557331>. Дата обращения: 08.07.21.
10. Манихас Г.М., Майстренко Н.А., Сазонов А.А. Влияние возрастного фактора и иммунофенотипа опухоли на эффективность циторедуктивных операций при метастатическом раке толстой кишки // *Вопросы онкологии.* 2019. Т. 65, № 6. С. 855–862.
11. Перфильева Ю.В., Абдолла Н.Н., Кустова Е.А. Экспрессия маркеров адгезии CD62L, CD44 и CXCR4 на НК-клетках при онкологических заболеваниях // *Цитокины и воспаление.* 2012. Т. 11, № 1. С. 86–90.
12. Xu X., Pan Y., Feng Z. Low tumour PPM1H indicates poor prognosis in colorectal cancer via activation of cancer-associated fibroblasts // *Br J of Cancer.* 2019;120(10):987–995. DOI: 10.1038/s41416-019-0450-5

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Kaprin AD, Starinskij AD, Petrova GV. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2017 godu.* Moscow: MNI OI PA. Gercena filial FGBU «NMI RC» Minzdrava Rossii; 2018. 236 p. (In Russ.).
3. Afanas'ev SG, Dobrodeev AYU. Citoreduktivnye operacii (Nuzhno li udalyat' pervichnyuyu opuhol'? Gde predel razumnoj citoredukcii?). *Practical Oncology.* 2014;15(2):93–100. (In Russ.).
4. Hrykov GN, Strukov EYu, Romashchenko PN, et al. Rannaya reabilitaciya posle hirurgicheskogo lecheniya raka obodochnoj kishki u bol'nyh pozhilogo i starcheskogo vozrasta. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2014;(2):400. (In Russ.).
5. Stillwell AP, Buettner PG, Ho YH. Meta-analysis of survival of patients with stage IV colorectal cancer managed with surgical resection versus chemotherapy alone. *World J Surg.* 2010;34(4):797–807. DOI: 10.1007/s00268-009-0366-y
6. Aslam MI, Kelkar A, Sharpe D, Jameson JS. Ten years experience of managing the primary tumors in patients with stage IV colorectal cancers. *Int J Surg.* 2010;8(4):305–313. DOI: 10.1016/j.ijsu.2010.03.005
7. Ferrand F, Malka D, Bourredjem A. Impact of primary tumor resection on survival of patients with colorectal cancer and synchronous metastases treated by chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2013;49(1):90–97. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.07.006
8. Wang X, Mao M, Xu G. The incidence, associated factors and predictive nomogram for early death in stage IV colorectal cancer.

International Journal of Colorectal Disease. 2019;34(7):1189–1201. DOI: 10.1007/s00384-019-03306-1

9. Raskin GA. Kliniko-morfologicheskaya ocenka prognosticheskikh i prediktivnykh faktorov pri adenokarcinome tolstoj kishki: Dis. ... d-ra. med. nauk. Saint Petersburg; 2015. 238 p. (In Russ.). Available from: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005557331>

10. Manihas GM, Majstrenko NA, Sazonov AA. influence of the age factor and tumor immunophenotype on the effectiveness of cytoreductive operations in metastatic

colorectal cancer. *Problems in Oncology*. 2019;65(6):855–862. (In Russ.).

11. Perfil'eva YV, Abdolla NN, Kustova EA. Ekspressiya markerov adgezii CD62L, CD44 i CXCR4 na NK-kletkah pri onkologicheskikh zabolevaniyah. *Cytokines and Inflammation*. 2012;11(1):86–90. (In Russ.).

12. Xu X, Pan Y, Feng Z. Low tumour PPM1H indicates poor prognosis in colorectal cancer via activation of cancer-associated fibroblasts. *Br J of Cancer*. 2019;120(10):987–995. DOI: 10.1038/s41416-019-0450-5

ОБ АВТОРАХ

***Алексей Андреевич Сазонов**, доктор медицинских наук;

e-mail: sazonov_alex_doc@mail.ru;

ORCID: 0000-0003-4726-7557; SPIN-код: 4042-7710

Павел Николаевич Ромащенко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: romashchenko@rambler.ru;

ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN-код: 3850-1792

Николай Анатольевич Майстренко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: nik.m.47@mail.ru;

ORCID: 0000-0002-1405-7660; SPIN-код: 2571-9603

AUTHORS INFO

***Aleksey A. Sazonov**, doctor of medical sciences;

e-mail: sazonov_alex_doc@mail.ru;

ORCID: 0000-0003-4726-7557; SPIN code: 4042-7710

Pavel N. Romashchenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: romashchenko@rambler.ru;

ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN code: 3850-1792

Nicolay A. Maistrenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: nik.m.47@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1405-7660;

SPIN code: 2571-9603

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Научная статья

УДК 616.45-006.03-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma73200>

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ СУБКЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ НОВООБРАЗОВАНИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

С.Г. Блюмина, П.Н. Ромащенко, И.С. Железняк

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Обосновывается возможность модифицировать существующий алгоритм диагностики скрытых форм гормонально-активных и потенциально злокачественных образований надпочечников путем использования современных методов лабораторной диагностики и лучевой визуализации. В клинике факультетской хирургии и на ее клинической базе накоплен опыт обследования и лечения 1457 пациентов с различными образованиями надпочечников. Среди них было отобрано 270 (14,9%) больных, у которых в плазме крови специально изучали гормоны-предшественники стероидогенеза и метаболиты катехоламинов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, онкомаркеры, а также выполняли трехфазную компьютерную томографию с внутривенным контрастированием. Определение в плазме крови гормонов-предшественников стероидогенеза и метаболитов катехоламинов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с традиционными методами лабораторной диагностики, а также использованием компьютерной томографии с внутривенным контрастированием, построением многоплоскостных реконструкций и постпроцессорной обработкой изображений являются основой модифицированного алгоритма верификации скрытых форм гормонально-активных и потенциально злокачественных опухолей надпочечников. Реализация разработанного в клинике диагностического алгоритма позволила проводить раннюю диагностику субклинических форм новообразований НП, а также обеспечить выполнение минимально инвазивных оперативных вмешательств до развития эндокринно-обменных нарушений и, как следствие, предупредить развитие интра- и послеоперационных осложнений, сократить сроки реабилитации и нетрудоспособности пациентов с хорошими отдаленными результатами лечения и высоким качеством жизни.

Ключевые слова: образования надпочечников; субклинические формы; компьютерная томография; дифференциальная диагностика; высокоэффективная жидкостная хроматография; предшественники стероидогенеза; алгоритм диагностики.

Как цитировать:

Блюмина С.Г., Ромащенко П.Н., Железняк И.С. Алгоритм диагностики субклинических форм новообразований надпочечников // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 67–73. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma73200>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma73200>

DIAGNOSTIC ALGORITHM OF THE SUBCLINICAL FORMS OF ADRENAL NEOPLASMS

S.G. Blyumina, P.N. Romashchenko, I.S. Zheleznyak

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The possibility of modifying the existing diagnostic algorithm of latent forms of hormone-active and potentially malignant formations in the adrenal glands using modern methods of laboratory diagnostics and radiation imaging is substantiated. In the clinic of a faculty of surgery and on its clinical base, experience in the examination and treatment of 1457 patients with various formations of the adrenal glands has been accumulated. Among them, 270 (14.9%) patients were selected, in whom precursor hormones of steroidogenesis and metabolites of catecholamines in the blood plasma were specially studied by high-performance liquid chromatography, tumor marker measurement, and three-phase computed tomography with intravenous contrast enhancement. Determination of steroidogenesis precursor hormones and catecholamine metabolites in the blood plasma by high-performance liquid chromatography in combination with traditional methods of laboratory diagnostics, use of computed tomography with intravenous contrast enhancement, construction of multiplanar reconstructions, and postprocessor image processing are the basis of a modified algorithm for verification of latent forms of hormone-active and potentially malignant tumors of the adrenal glands. The implementation of the diagnostic algorithm developed in the clinic made early diagnosis of the subclinical forms of NP neoplasms possible, as well as ensure the implementation of minimally invasive surgical interventions before the development of endocrine and metabolic disorders and consequently prevent the development of intraoperative and postoperative complications, which thereby reduce the duration of rehabilitation and disability of patients with good long-term treatment results and high quality of life.

Keywords: adrenal gland formation; subclinical forms; CT scan; differential diagnostics; high-performance liquid chromatography; precursors of steroidogenesis; diagnostic algorithm.

To cite this article:

Blyumina SG, Romashchenko PN, Zheleznyak IS. Diagnostic algorithm of the subclinical forms of adrenal neoplasms. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):67–73. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma73200>

Received: 30.06.2021

Accepted: 20.07.2021

Published: 10.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

Расширение показаний к выполнению лучевых методов исследования привело к «эпидемии» случайного обнаружения опухолей надпочечников (НП) [1–4]. С.А. Бурякина [1], А.Н. Дедов [2], Г.А. Мельниченко и др. [3] указывают на то, что в структуре опухолей НП около 65% инциденталом являются гормонально неактивными образованиями надпочечников (ГНОН), 15% — метастатическими карциномами НП, 5–10% — кортизол-секретирующими аденомами (КСА), 3–5% — феохромоцитомами (ФХ), 2–5% — альдостерон-секретирующими аденомами, 2% — адренокортикальным раком (АКР). Вместе с тем все чаще в категорию ГНОН ошибочно включают больных со скрытой функциональной активностью или даже злокачественными образованиями. К ним относятся субклиническая форма кортикостеромы НП («прекортикостерома»), субклиническая форма альдостеромы («преальдостерома»), «немая» феохромоцитома, скрытая форма АКР [5–7]. Именно больные этой категории подвержены наибольшему риску развития метаболических нарушений и тяжелых сердечно-сосудистых осложнений [6, 8–11]. Сложившиеся обстоятельства требуют совершенствования методов лабораторной и компьютерно-томографической диагностики, которые бы легли в основу модифицированного алгоритма обследования больных опухолями НП со скрытой гормональной активностью и злокачественным потенциалом [1, 5–7].

Определение количественного и качественного состава стероидов в биологических жидкостях, а также уровня метаболитов катехоламинов методом хроматографии у больных опухолями НП позволяет осуществить раннюю диагностику заболеваний, выделить дифференциально-диагностические критерии для верификации субклинической формы гормонально активного образования, заподозрить АКР и определить дальнейшую тактику лечения больного [6, 7, 12–16].

Компьютерная томография (КТ) уверенно занимает лидирующие позиции в лучевой визуализации объемных образований НП. Однако КТ-критерии, характерные для опухолей со скрытой гормональной активностью, сопоставимые с клинико-лабораторными данными, до настоящего времени не разработаны [2–4].

Цель исследования — модифицировать существующий алгоритм диагностики скрытых форм гормонально активных и потенциально злокачественных образований надпочечников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Внедрение в клиническую практику современных методов топической визуализации опухолей надпочечников и лабораторной диагностики позволило нам выделить 270 (14,9%) из 1457 больных, у которых в плазме крови специально изучали гормоны-предшественники

стероидогенеза и метаболиты катехоламинов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), онкомаркеры, изучали лучевые характеристики опухолей с применением трехфазного КТ-исследования с внутривенным контрастированием на установке «Aquilion 64» фирмы «Toshiba» (Япония). Эти пациенты были разделены на группу субклинических форм гормонально активных образований ($n = 236$) и группу истинно гормонально неактивных образований ($n = 34$). Выявление признаков скрытой гормональной активности или потенциала злокачественности опухолей НП считали показанием к хирургическому лечению.

Всем пациентам последовательно проводили оценку клинических, лабораторных и лучевых характеристик опухоли НП. При сборе анамнеза установлено, что опухоль была выявлена случайно при инструментальном обследовании по поводу другой патологии у 73 (27%) пациентов, отдельные жалобы имелись у 197 (73%) человек. Детализация жалоб позволила выявить у 216 (80%) пациентов скрытые клинические проявления заболевания, а у 34 (12,6%) больных синдром компрессии. Оценка гормонального надпочечникового статуса выполнили всем пациентам независимо от наличия или отсутствия клинической симптоматики. Проводили исследование в плазме крови АКГ и свободного кортизола, альдостерона и ренина с определением альдостерон-ренинового соотношения (АРС), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-сульфат), мета- и норметанефринов методом иммуноферментного анализа (ИФА). С целью дифференциальной диагностики АКГ-независимых форм эндогенного гиперкортизолизма проводили ночной и 48-часовой подавляющие тесты с дексаметазоном (1 и 2 мг соответственно), для выявления злокачественного характера кортикального образования НП оценивали уровень ракового эмбрионального антигена (РЭА), интерлейкина-6 (ИЛ-6), сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), для исключения нейроэндокринной природы опухоли — хромогранина А. Методика выполнения представленных лабораторных показателей достаточно полно освещена в литературе [2, 3, 6, 7, 15–17].

Для определения предшественников стероидогенеза в крови: кортизол (F), кортизон (E), кортикостерон (B), 11-дезоксикортикостерон (DOC), 18-гидроксикортикостерон (18-OH-B), 11-дезоксикортизол (S), 11-дегидрокортикостерон (A) использовали метод ВЭЖХ [6, 12–14].

КТ выполняли с целью комплексной дифференциальной диагностики, а также топического выявления новообразований НП на 64-срезовом компьютерном томографе со спиральным сканированием и построением реконструкций изображений в различных режимах (MPR, SSD, MIP, VRT). Исследовали рентгеновскую плотность и структуру образований НП, а также изменение этих показателей после внутривенного введения неионного рентгеноконтрастного средства с концентрацией йода 350 мг/мл. Измеряли размер опухоли, исследовали ее

контур, распространение за пределы органа, признаки инвазивного роста и компрессии близлежащих органов и структур, нативную плотность и плотность после внутривенного введения рентгенконтрастного вещества через 60 с (паренхиматозная фаза) и на 15 мин (отсроченная фаза) [5]. Все удаленные опухоли подвергались обязательному морфологическому исследованию с целью окончательной верификации диагноза.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программной системы Statistica for Windows и Microsoft Excel (Microsoft Inc., Соединенные Штаты Америки). Результаты представлены в виде средних значений и стандартных отклонений ($M \pm m$). При нормальном распределении достоверность различий оценивали по t -критерию Стьюдента, при ненормальном — с использованием непараметрического критерия U Манна — Уитни (достоверным считали различие при $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что больные субклиническими формами АСА чаще предъявляли отдельные жалобы на АГ, сопровождающуюся головной болью, мышечной слабостью и парестезиями, никтурию. Основываясь на стандартных методах лабораторной диагностики, у пациентов с субклинической формой АСА, при снижении ренина плазмы крови ($1,2 \pm 0,5$ мкМЕ/мл), нормальном уровне альдостерона ($64 \pm 28,9$ пг/мл) и недостоверном повышении АРС до $14,6 \pm 6,4$ ($p \geq 0,2$) для подтверждения диагноза выполняли оценку гормонов-предшественников синтеза минералокортикоидов. Выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) повышения В до $8,1 \pm 3,4$ (норма: до 3 нг/мл), ДОС до $12,3 \pm 3$ (норма: до 2 нг/мл) и 18-ОН-В до $5,4 \pm 1,4$ (норма: до 1 нг/мл). Характерными лучевыми признаками «преальдостером» были: небольшие размеры — $2,5 \pm 1,3$ см (от 1,2 до 3,8 см); округлая форма, четкий ровный контур, однородная структура; нативная плотность — $5,1 \pm 4,4$ единиц Хаунсфилд (Hounsfield Units — HU) и равномерное накопление контрастирующего препарата в паренхиматозную фазу до $19,9 \pm 5$ HU, при отсроченном сканировании плотность составила $7,9 \pm 4,1$ HU; АВК — 80,6% (от 62,7 до 94,1%); ОБК — 61,7% (от 32,7 до 89,5%). Диагноз пре-альдостеромы был установлен у 70 (25,9%) из 270 больных по результатам дополнительного исследования.

У больных с «прекортикостеромой» НП отмечены единичные жалобы на артериальную гипертензию (АГ), ожирение. Исследование гормонального статуса пациентов, страдающих субклиническими проявлениями эндогенного гиперкортизолизма, продемонстрировало нормальный уровень АКТГ плазмы крови — $37,6 \pm 11,1$ пг/мл, уровень кортизола лишь у 22 пациентов был повышен до $876,8 \pm 282,7$ нмоль/л.

Методом ВЭЖХ выявлено статистически значимое повышение F плазмы крови до $119,2 \pm 16,4$ нмоль/л ($p < 0,05$), а также S до $11,5 \pm 1,9$ нг/мл (норма: 1–3 нг/мл), ДОС до $12,8 \pm 1,4$ нг/мл (норма: до 2 нг/мл), соотношения F/E до $9,1 \pm 1,1$ (норма: до 3 нг/мл). Субклинические формы КСА у пациентов визуализировались на КТ в виде относительно небольших образований — $3,5 \pm 2,2$ см (от 1,3 до 5,7 см) округлой формы, с ровными четкими контурами, однородной структуры, плотностью в нативную фазу сканирования — $16,8 \pm 3,6$ HU; в паренхиматозную фазу — $43,5 \pm 4,4$ HU; в отсроченную — $19,3 \pm 3,3$ HU; АВК — 90,5% (от 72,7 до 96,9%); ОБК — 55,7% (от 47,5 до 66,6%). Прекортикостерома диагностирована у 131 (48,5%) больного.

Клинические проявления у больных «немые» феохромоцитомы были достаточно скудны и характеризовались редкими жалобами на АГ, потливость, нарушение сна. При подозрении на «немую» ФХ пациентам определяли в крови уровень свободных мета- и норметанефринов. Средний уровень свободного метанефрина у больных феохромоцитомой НП составил 188 ± 24 пг/мл (норма: 0–90 пг/мл), уровень свободного норметанефрина — $550 \pm 28,3$ пг/мл (норма: 0–180 пг/мл). Среднее значение уровня хромогранина А составило $135 \pm 8,5$ (норма: 0–100 пг/мл). «Немые» феохромоцитомы характеризовались ровным четким контуром, чаще однородной структурой, округлой или овальной формой, средними размерами — $2,9 \pm 0,8$ см (от 2,1 до 3,7 см). Плотность в нативную фазу сканирования составила $21 \pm 5,7$ HU, плотность в паренхиматозную фазу — $43 \pm 4,2$ HU и отсроченную — $22,5 \pm 4,9$ HU, показатели АВК — 93,3% (от 91,3 до 95,2%) и ОБК — 48% (от 43,5 до 52,5%). Учитывая неоднозначность КТ-данных, всем больным с подозрением на «немую» феохромоцитому в качестве дополнительного инструментального метода исследования выполняли однофотонную эмиссионную КТ с метайодбензилгуанидином (ОФЭКТ с МИБГ-¹²³I). Целенаправленное выполнение у этих больных ОФЭКТ с МИБГ-¹²³I позволило установить накопление радиофармпрепарата (РФП) опухолью НП, что указывало на феохромоцитому и исключало ее метастатический характер. ФХ верифицирована у 25 (9,3%) больных.

У больных скрытыми формами АКР отмечены жалобы на АГ и ощущение общей немотивированной слабости. Для них было также характерно повышение в крови ДГЭА-С до $44,8 \pm 4,4$ мкмоль/л (норма: муж. 0,95–11,7 мкмоль/л; жен. 9,4–44,9 мкмоль/л) и РЭА до $10,3 \pm 0,7$ нг/мл (норма: 0–5 нг/мл). Кроме того, у данной категории больных отмечено достоверное повышение лабораторных маркеров злокачественности — СЭФР и ИЛ-6 до $1122 \pm 24,5$ нг/мл (норма: 0–250 нг/мл) и $95,4 \pm 1,8$ пг/мл (норма: 0–10 пг/мл) соответственно. У пациентов со скрытой клинической картиной АКР методом ВЭЖХ выявлено достоверное повышение гормонов-предшественников стероидогенеза: 10-кратное

повышение S — $21,8 \pm 0,8$ нг/мл (норма до 2 нг/мл) и 2-кратное увеличение DOC — $4,2 \pm 0,6$ нг/мл (норма до 2 нг/мл). Средний размер образования НП у больных скрытой формой АКР — $3,7 \pm 0,8$ см (от 2,9 до 4,5 см). Нативная плотность образований составила $26,2 \pm 9,2$ HU, плотность в паренхиматозную фазу сканирования — $60,6 \pm 5,6$ HU, плотность в отсроченную фазу сканирования — $50,4 \pm 5,9$ HU, АВК — 29,7%, ОВК — 16,8%. В сложных клинических ситуациях, когда размер образования НП не превышает 4 см и данные КТ с внутривенным контрастированием не позволяют однозначно судить о злокачественном потенциале опухоли, степени распространенности опухолевого процесса, а также о наличии или отсутствии очагов отдаленного метастазирования, комплекс клинично-лабораторного и инструментального обследования дополнялся проведением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с внутривенным введением меченой 18-фтордезоксиглюкозой (ФДГ) с одновременной спиральной КТ. Чувствительность ПЭТ-КТ с 18-ФДГ в выявлении АКР составила 100%. Скрытая форма АКР установлена у 10 (3,7%) пациентов.

Жалобы на дискомфорт/боль в поясничной области, вызванные компрессией крупным образованием НП ($6,5 \pm 2$ см), отсутствие лабораторных признаков гормональной активности на основании данных ИФА и ВЭЖХ, а также отсутствие накопления контрастного препарата опухолью по данным КТ с внутривенным контрастированием позволили установить у 34 (12,6%) пациентов диагноз гормонально-неактивного образования НП (липома, миелолипома, киста, псевдокиста).

Алгоритм обследования пациентов с малосимптомными образованиями НП должен включать исследования крови на предшественники стероидогенеза методом ВЭЖХ и метаболиты катехоламинов методом ИФА, КТ с внутривенным контрастированием, построением многоплоскостных реконструкций и постпроцессорной обработкой изображений в различных режимах.

В отношении дальнейшего лечебного подхода выявление скрытой гормональной активности образования, на наш взгляд, является показанием к активной хирургической тактике с целью предупреждения тяжелых эндокринно-обменных нарушений. Доказано, что операцией выбора у больных, страдающих субклиническими формами новообразований НП, является ретроперитонеоскопическая адреналэктомия (АЭ), выполненная у 83,7% больных. У 34 (12,6%) больных гормонально неактивными образованиями НП ввиду наличия жалоб на дискомфорт в поясничной области, а также крупные размеры опухолей ($6,5 \pm 2$ см) тоже было выполнено оперативное вмешательство из ретроперитонеоскопического доступа.

Существующие в настоящее время алгоритмы обследования пациентов с так называемыми

инциденталомами НП рекомендуют обязательную оценку клинических проявлений заболевания, выполнение традиционных лабораторных методов исследования, а также КТ или МРТ [2–4]. В руководящих документах Европейского общества эндокринологии и Европейской сети по изучению опухолей НП пациенты с образованием НП размером менее 4 см, без клинического и биохимического подтверждения функциональной активности на этапе первичного обнаружения не требуют изучения гормонов-предшественников крови и динамического наблюдения [4]. Вместе с тем авторы из Южной Кореи и Китая публикуют опровержение данного лечебного подхода ввиду манифестации гормональной активности опухолей у пациентов молодого возраста, а также высокого риска малигнизации опухолей у лиц пожилого и старческого возраста [10, 18]. В один год британские исследователи и ученые из Литвы публикуют данные о том, что пациенты с так называемыми нетипичными клиническими формами гормонально активных образований НП имеют высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний и летальных исходов [8, 19].

В Санкт-Петербурге и Ленинградской области за последние годы ВЭЖХ прочно вошла в арсенал обязательных лабораторных методов обследования пациентов с образованиями НП неизвестной гормональной активности и злокачественного потенциала [6, 12–14]. Однако в мировом врачебном сообществе публикации, посвященные данному методу, носят единичный характер [7, 9].

В течение длительного времени не существовало четких протоколов выполнения КТ НП [2, 3]. Лишь в последние годы удалось добиться единства взглядов в отношении необходимости выполнения трехфазного КТ-исследования с расчетом показателей АВК и ОВК. Особое внимание в нашем исследовании, а также в исследованиях других авторов, обращено на обязательное соблюдение 15-минутной экспозиции при сканировании отсроченной фазы [1, 5]. Несоблюдение этого правила приводит к ложноотрицательной диагностике злокачественных образований НП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реализация разработанного в клинике диагностического алгоритма позволила проводить раннюю диагностику субклинических форм новообразований НП, а также обеспечить выполнение минимально инвазивных оперативных вмешательств до развития эндокринно-обменных нарушений и, как следствие, предупредить развитие интра- и послеоперационных осложнений, сократить сроки реабилитации и нетрудоспособности пациентов с хорошими отдаленными результатами лечения и высоким качеством жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бурякина С.А., Тарабаева Н.В., Волеводз Н.Н., и др. Инциденталомы надпочечников. Часть 1. Компьютерная томография инциденталом надпочечника: возможности и сложности дифференциальной диагностики // *Терапевтический архив*. 2020. Т. 92, № 12. С. 185–194.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Клинические рекомендации. Инциденталомы надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика). Методические рекомендации для врачей первичного звена. М., 2015. 16 с.
3. Молашенко Н.В., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г., и др. Дифференциальная диагностика инциденталом надпочечников // *Ожирение и метаболизм*. 2016. Т. 13, № 4. С. 39–44. DOI: 10.14341/OMET2016439-44
4. Fassnacht M., Aert W., Bancos I., et al. Clinical Practice Guideline: Management of adrenal incidentalomas: ESE clinical practice guideline in collaboration with the ENSAT // *European Journal of Endocrinology*. 2016. Vol. 175, No. 4. P. 34. DOI: 10.1530/EJE-16-0467
5. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Железняк И.С., и др. Место компьютерной томографии в алгоритме диагностики новообразований надпочечников // *Хирургическая коррекция эндокринных нарушений: Сборник трудов, посвященный 25-летию отделения хирургической эндокринологии*. Рязань: Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, 2017. С. 172–182.
6. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Блюмина С.Г., и др. Диагностика и лечение больных субклиническими формами гормонально-активных опухолей надпочечников // *Таврический медико-биологический вестник*. 2020. Т. 23, № 2. С. 174–179. DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-181-186
7. Eisenhofer G., Masjkur J., Peitzsch M., et al. Plasma steroid metabolome is profiling for diagnosis and subtyping patients with Cushing syndrome // *Clinical Chemistry*. 2018. Vol. 64, No. 3. P. 586–596. DOI: 10.1373/clinchem.2017.282582
8. Kelsall A., Iqbal A., Newell-Price J., et al. Adrenal incidentalomas: Cardiovascular and metabolic effects of mild cortisol excess // *Gland surgery*. 2020. Vol. 9, No. 1. P. 94–104. DOI: 10.21037/gs.2019.11.19
9. Lenders J.W., Duh Q.Y., Eisenhofer G., et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guidelines // *J Clin Endocrinol Metab*. 2014. Vol. 99, No. 6. P. 1915–1942. DOI: 10.1210/jc.2014-1498
10. Li T., Li W., Fang X., et al. Comprehensive analysis on 559 cases of adrenal incidentalomas in the elderly Chinese // *Aging Medicine*. 2018. Vol. 1, No. 1. P. 35–38. DOI: 10.1002/agm2.12006
11. Morelli V., Reimondo G., Giordano R., et al. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study // *J Clin Endocrinol Metab*. 2014. Vol. 99, No. 3. P. 827–834. DOI: 10.1210/jc.2013-3527
12. Великанова Л.И., Шафигуллина З.Р., Ворохобина Н.В., и др. Диагностическое значение стероидных профилей у больных с инциденталомой коры надпочечников // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2015. Т. 7, № 4. С. 52–57.
13. Великанова Л.И., Шафигуллина З.Р., Ворохобина Н.В., и др. Определение ранних признаков злокачественности новообразований надпочечников у больных с синдромом Кушинга в результате изучения метаболизма стероидов мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019. Т. 167, № 5. С. 621–625.
14. Ворохобина Н.В., Иванушко М.А., Великанова Л.И., и др. Минералокортикоидная функция коры надпочечников у больных с феохромоцитомой // *Вестник Северо-Западного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2018. Т. 10, № 1. С. 67–71. DOI: 10.17816/mechnikov201810167-71
15. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Пашенко О.Б., и др. «Немые» феохромоцитомы // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2004. Т. 163, № 3. С. 22–27.
16. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Прядко А.С., и др. Диагностика и лечение хромаффином // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2005. Т. 164, № 4. С. 31–41.
17. Ромащенко П.Н. Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению хромаффинных опухолей: автореф. ... дис. д-ра мед. наук. СПб., 2007. 42 с.
18. Reimondo G., Muller A., Ingargiola E., et al. Is follow-up of adrenal incidentalomas always mandatory? // *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020. Vol. 35, No. 1. P. 26–35. DOI: 10.3803/EnM.2020.35.1.26
19. Szychlinska M., Baranowska-Jurkun A., Matuszewski W., et al. Markers of subclinical cardiovascular disease in patients with adrenal incidentalomas // *Medicina*. 2020. Vol. 56, No. 2. P. 69. DOI: 10.3390/medicina56020069

REFERENCES

1. Buryakina SA, Tarbaeva NV, Volevodz NN, et al. Adrenal incidentaloma. Part 1. Computed tomography of adrenal incidentaloma: the possibilities and difficulties of differential diagnosis. *Therapeutic Archive*. 2020;92(12):185–194. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200451
2. Dedov II, Melnichenko GA. Clinical guidelines. Incidentaloma of the adrenal glands (diagnosis and differential diagnosis). *Methodical recommendations for primary care physicians*. Moscow; 2015. 16 p. (In Russ.).
3. Molashenko NV, Platonova NM, Beltsevich DG, et al. Diagnosis and differential diagnosis of adrenal incidentalomas. *Obesity and Metabolism*. 2016;13(4):39–44. (In Russ.) DOI: 10.14341/OMET2016439-44
4. Fassnacht M, Aert W, Bancos I, et al. Clinical Practice Guideline: Management of adrenal incidentalomas: ESE clinical practice guideline in collaboration with the ENSAT. *European Journal of Endocrinology*. 2016;175(4):34. DOI: 10.1530/EJE-16-0467
5. Romashchenko PN, Maistrenko NA, Zheleznyak IS, et al. Mesto komp'yuternoj tomografii v algoritme diagnostiki novoo-brazovaniy nadpochechnikov. *Hirurgicheskaja korrekciya jendokrinnih narushenij. Sbornik trudov, posvjashhennyj 25-letiju otdeleniya hirurgicheskoy jendokrinologii. Rjazan': Rjazanskij gos-*

- darstvennyj medicinskij universitet im. akad. Pavlova IP. 2017. P. 172–182.
6. Romashchenko PN, Maistrenko NA, Bliumina SG, et al. Diagnostics and treatment of patients with subclinical forms of hormonally active adrenal tumors. *Tavrishesky Medico-Biologicheskij Vestnik*. 2020;23(2):174–179. (In Russ.). DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-181-186
7. Eisenhofer G, Masjkur J, Peitzch M, et al. Plasma steroid metabolome is profiling for diagnosis and subtyping patients with Cushing syndrome. *Clinical Chemistry*. 2018;64(3):586–596. DOI: 10.1373/clinchem.2017.282582
8. Kelsall A, Iqbal A, Newell-Price J, et al. Adrenal incidentalomas: Cardiovascular and metabolic effects of mild cortisol excess. *Gland Surgery*. 2020;9(1):94–104. DOI: 10.21037/gs.2019.11.19
9. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915–1942. DOI: 10.1210/jc.2014-1498
10. Li T, Li W, Fang X, et al. Comprehensive analysis on 559 cases of adrenal incidentalomas in the elderly Chinese. *Aging Medicine*. 2018;1(1):35–38. DOI: 10.1002/agm2.12006
11. Morelli V, Reimondo G, Giordano R, et al. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):827–834. DOI: 10.1210/jc.2013-3527
12. Velikanova LI, Shafigullina ZR, Vorokhobina LI, et al. Differential diagnostics of adrenocortical incidentalomas with different laboratory technologies. *Herald of the Northwestern State Medical University named after Mechnikov II*. 2015;7(4):52–57. (In Russ.).
13. Velikanova LI, Shafigullina ZR, Vorokhobina LI, et al. Gas chromatography–mass spectrometry analysis of urinary steroid metabolomics for detection of early signs of adrenal neoplasm malignancy in patients with cushing's syndrome. *Experimental Biology and Medicine Bulletin*. 2019;167(5):621–625. (In Russ.).
14. Vorokhobina NV, Ivanushko MA, Velikanova LI, et al. Mineralocorticoid functional of adrenal cortex in patients with pheochromocytoma. *Herald of the Northwestern State Medical University named after Mechnikov II*. 2018;10(1):67–71. (In Russ.). DOI: 10.17816/mechnikov201810167-71
15. Romashchenko PN, Maistrenko NA, Pashchenko OB, et al. «Nemye» feohromocitomy. *Bulletin of Surgery Named after Il Grekov*. 2004;163(3):22–27. (In Russ.).
16. Maistrenko NA, Romashchenko PN, Pryadko AS, et al. Diagnostics and treatment with chromaffin. *Bulletin of surgery named after Il Grekov*. 2005;164(4):31–41. (In Russ.).
17. Romashchenko PN. *Sovremennye podhody k diagnostike i hirurgicheskomu lecheniju hromaffinnyh opuholej*. [Dissertation] Saint Petersburg: 2007. 42 p. (In Russ.).
18. Reimondo G, Muller A, Ingargiola E, et al. Is follow-up of adrenal incidentalomas always mandatory? *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020;35(1):26–35. DOI: 10.3803/EnM.2020.35.1.26
19. Szychlinska M, Baranowska-Jurkun A, Matuszewski W, et al. Markers of subclinical cardiovascular disease in patients with adrenal incidentalomas. *Medicina*. 2020;56(2):69. DOI: 10.3390/medicina56020069

ОБ АВТОРАХ

***Софья Григорьевна Блюмина**, кандидат медицинских наук;
e-mail: sonechka.bliumina@yandex.ru;
ORCID: 0000-0001-7028-2347; SPIN-код: 3612-5052

Павел Николаевич Ромащенко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: romashchenko@rambler.ru;
ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN-код: 3850-1792

Игорь Сергеевич Железняк, доктор медицинских наук;
e-mail: igzh@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7383-512X;
SPIN-код: 1450-5053

AUTHORS INFO

***Sofya G. Blyumina**, candidate of medical sciences;
e-mail: sonechka.bliumina@yandex.ru;
ORCID: 0000-0001-7028-2347; SPIN code: 3612-5052

Pavel N. Romashchenko, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: romashchenko@rambler.ru;
ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN code: 3850-1792

Igor S. Zheleznyak, doctor of medical sciences;
e-mail: igzh@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7383-512X;
SPIN code: 1450-5053

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Научная статья

УДК 616-008.64

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma74259>

ОБОСНОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МЕДЛЕННО-ТРАНЗИТНЫМ ЗАПОРОМ

В.Б. Самедов, П.Н. Ромащенко, Г.О. Ревин

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Хирургическое лечение больных хроническим медленно-транзитным запором почти в трети случаев приводит к неудовлетворительным результатам. Представляется актуальным поиск причин неудовлетворительных результатов оперативных вмешательств у таких пациентов и необходимость работы рационального диагностического алгоритма, внедрение в практику которого позволит определить показания к хирургическому лечению и обосновать объем резекции ободочной кишки. Для этого проанализированы результаты обследования и лечения 53 больных, страдающих запором, медиана длительности заболевания у которых составила 15 лет, медиана длительности запоров — $6,2 \pm 1,6$ дней. Больные были разделены на две группы: с положительным эффектом консервативного лечения и без ожидаемого эффекта. Изучены симптомы заболевания у больных, результаты лабораторных анализов крови и кала, инструментальных исследований толстой кишки. Для исключения проктогенного запора применяли тест экспульсии баллона. Эвакуаторную функцию ободочной кишки изучали рентгенологическим методом, при этом оценивали время транзита по желудочно-кишечному тракту сульфата бария или рентгенконтрастных маркеров. Хирургическое лечение по поводу хронического медленно-транзитного запора проведено 24 больным, при этом удаление сигмовидной кишки выполнено 1 пациентке, 7 — левосторонняя гемиколэктомия и 16 — субтотальная резекция ободочной кишки. Отдаленные результаты изучены в сроки от 3 до 6 месяцев после операции. Изучение семиотики хронического медленно-транзитного запора в целом не показало значимых различий между группами пациентов и не позволило обосновать возможность стратификации на тяжелое и нетяжелое течение заболевания по его специфическим симптомам. Установлено, что применение рентгенконтрастных маркеров для рентгенологической оценки состояния эвакуаторной функции толстой кишки дает возможность количественно оценить выраженность двигательного расстройства различных ее отделов и обосновать выбор объема ее резекции. Анализ отдаленных результатов лечения больных хроническим медленно-транзитным запором позволяет заключить, что сегментарные резекции толстой кишки (левосторонняя гемиколэктомия, резекция сигмовидной кишки) имеют хороший лечебный эффект, если дооперационное обследование выявило «сегментарный» тип несостоятельности эвакуаторной функции толстой кишки, а субтотальная резекция ободочной кишки целесообразна при «распространенном» типе. Отсутствие отрицательных результатов хирургического лечения больных хроническим медленно-транзитным запором, которым формирование толстокишечного анастомоза выполняли с короткой культи сигмовидной кишки, свидетельствует о возможности применения этого варианта завершения оперативно-го вмешательства.

Ключевые слова: гемиколэктомия; рентгенконтрастные маркеры; субтотальная резекция толстой кишки; тест экспульсии баллона; хронический медленно-транзитный запор; левосторонняя гемиколэктомия; резекция сигмовидной кишки; сегментарная резекция толстой кишки.

Как цитировать:

Самедов В.Б., Ромащенко П.Н., Ревин Г.О. Обоснование диагностического алгоритма и лечебной тактики у больных хроническим медленно-транзитным запором // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 75–82. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma74259>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma74259>

JUSTIFICATION OF THE DIAGNOSTIC ALGORITHM AND TREATMENT STRATEGIES IN PATIENTS WITH SEVERE CHRONIC SLOW-TRANSIT CONSTIPATION

V.B. Samedov, P.N. Romashchenko, G.O. Revin

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Surgical treatment of patients with chronic slow-transit constipation leads to unsatisfactory results in almost a third of cases. It appears relevant to the search for the causes of unsatisfactory results of surgical interventions in such patients and the need to develop a rational diagnostic algorithm; its implementation will allow us to determine the indications for surgical treatment and justify the volume of colon resection. For this purpose, the results of the examination and treatment of 53 patients with constipation were analyzed. The median disease duration was 15 years, and the median duration of constipation was 6.2 ± 1.6 days. Patients were divided into a group with a positive effect of conservative treatment and a group without the expected effect. The symptoms, results of laboratory tests of blood and feces, and instrumental studies of the colon were analyzed. A balloon expulsion test was used to exclude proctogenic constipation. The evacuation function of the colon was studied by X-ray examination, while the transit time of barium sulfate or X-ray contrast markers through the gastrointestinal tract was estimated. Twenty-four patients underwent surgery for chronic slow-transit constipation, while the sigmoid colon was removed in one patient, including 7-left-sided hemicolectomy and 16-subtotal resection of the colon. Long-term results were examined in the period from 3 to 6 months after surgery. In the total examination of the semiotics of chronic slow-transit constipation, the results did not show significant differences between the groups of patients and did not allow us to justify the stratification into severe and non-severe disease course by its specific symptoms. The use of X-ray contrast markers for the assessment of the state of the evacuation function of the colon makes it possible to quantify the severity of various motor disorders and justify the choice of the volume of its resection. The analysis of the long-term results of the treatment of patients with chronic slow-transit constipation allows us to conclude that segmental resections of the colon (left-sided hemicolectomy, resection of the sigmoid colon) have a good therapeutic effect if the preoperative examination revealed a "segmental" type of failure of the evacuation function of the colon, and subtotal resection of the colon is appropriate for the "common" type. The absence of negative results of surgical treatment of patients with chronic slow-transit constipation, in which the formation of a colonic anastomosis was performed with a short stump of the sigmoid colon, indicates the possibility of using this option to complete the surgical intervention.

Keywords: hemicolectomy; radiopaque markers; subtotal colon resection; balloon expulsion test; chronic slow-transit constipation; left-sided hemicolectomy; sigmoid colon resection; segmental colon resection.

To cite this article:

Samedov VB, Romashchenko PN, Revin GO. Justification of the diagnostic algorithm and treatment strategies in patients with severe chronic slow-transit constipation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):75–82. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma74259>

Received: 01.07.2021

Accepted: 13.08.2021

Published: 15.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

Хирургическое лечение больных хроническим медленно-транзитным запором (ХМТЗ), по данным разных авторов, в 13–30% случаев приводит к неудовлетворительным результатам [1–3]. Изучение этой проблемы привело к появлению нового научного направления кафедры факультетской хирургии имени С.П. Федорова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Оно появилось в начале 2000-х годов, когда с участием сотрудников кафедры проводилось изучение моторной и эвакуаторной функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), обобщался материал о применении стволовой поддиафрагмальной ваготомии в гастроэнтерологии и было обращено внимание на лечебный эффект этой операции при хронических запорах и гигантизме ободочной кишки [4, 5].

В этот период в нашу клинику стало больше обращаться пациентов, страдающих запорами, преимущественно женщин, которые не отмечали ожидаемого эффекта от консервативного лечения. Диагноз хронического запора у этих пациентов подтверждался рентгенологическим исследованием времени пассажа сульфата бария по толстой кишке. Несколько десятилетий назад почти всем пациентам с основной жалобой на длительные запоры на основании данных ирригоскопии устанавливался диагноз «дольхосигма» и выполнялась резекция сигмовидной кишки. Нередко наблюдались неудовлетворительные результаты такого лечения, и большинство оперированных больных продолжали принимать слабительные средства. Был опубликован случай повторных операций по поводу тяжелого хронического запора у молодой женщины [6]. Продолжая исследования эвакуаторной функции кишечника и сократительной функции сигмовидной кишки используя баллонографическую манометрию (БМ) у больных хроническим запором, сотрудниками кафедры был разработан диагностический алгоритм, необходимый для подтверждения этого заболевания. Применение этого алгоритма позволяет определить отдел или отделы толстой кишки с несостоятельными моторной и эвакуаторной функциями.

Продолжая изучать эту проблему, мы стремимся увеличить вероятность «выздоровления» больных тяжелой формой ХМТЗ, минимизировать число неудовлетворительных результатов хирургического лечения.

Цель исследования — обосновать лечебно-диагностическую тактику и выработать персонализированный подход к определению оптимального объема резекции ободочной кишки при тяжелой форме ХМТЗ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены результаты обследования и лечения 53 больных ХМТЗ, госпитализированных в клинику факультетской хирургии им. С. П. Федорова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в период 2011 по 2021 г. Ретроспективную группу (с 2011 по 2016 г.) составили 29 больных,

а проспективную (с 2017 по 2021 г.) — 24 пациента. Всем больным диагноз был установлен в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра [7]. Оценка специфических клинических проявлений заболевания у ретроспективной группы не включала Бристольскую шкалу формы кала. Возраст больных колебался от 18 до 87 лет, а его медиана в общей выборке составила 39 лет (27–55 лет). Медиана длительности заболевания составила 15 лет (6–26,5 лет), а длительности запоров — 6 (5–7) дней. Обследование больных включало традиционные лабораторные исследования (общеклинический и биохимический анализ крови, коагулограмма, анализ крови на факторы риска).

Для оценки состояния эвакуаторной функции ободочной кишки и верификации медленно-транзитного генеза запора всем больным выполняли рентгенологическое исследование, при этом в ретроспективной группе оценивали время транзита по ЖКТ сульфата бария (СБ), а в проспективной группе для этого использовали рентген-контрастные маркеры (РКМ). Разводили 30 г СБ в 200 мл воды и давали пациентам сразу после завтрака, после чего им выполняли обзорную рентгенографию живота через 6, 12, 24 ч и далее 1 раз в сутки в течение 5 дней [8]. При сохранении более половины объема СБ в ободочной кишке спустя 72 ч или более чем следового его количества через 96 ч после приема диагностировали нарушение ее эвакуаторной функции по гипомоторному типу.

В качестве маркеров использовали резиновые кольца диаметром 6 мм и толщиной 3 мм, полученные путем нарезания рентгенконтрастной медицинской дренажной трубки. Пациенты принимали РКМ в количестве 25 штук *per os* одномоментно во время или сразу после завтрака, и через 1 и 6 ч после этого им выполняли обзорную рентгенографию живота. В дальнейшем рентгенографию живота выполняли в горизонтальном положении пациента ежедневно в течение 5 дней (через 24, 48, 72, 96 и 120 ч после приема меток). На рентгенограммах проводили подсчет числа РКМ в правой и левой половинах толстой кишки (деление на половины осуществляли воображаемой линией, проведенной вдоль остистых отростков позвонков) [9]. За норму были взяты временные показатели пассажа РКМ, полученные в наших исследованиях у группы добровольцев ($n = 15$) с частотой актов дефекации от 3 раз в неделю до 2 раз в день. В норме через 48 ч после приема маркеров в 60% случаев происходит полное исчезновение их из толстой кишки, а в 93% случаев — полная эвакуация маркеров из правой половины ободочной кишки. Сохранение в правой половине ободочной кишки 2 и более маркеров спустя 2 суток от начала исследования свидетельствует о замедленном транзите кишечного содержимого на этом участке. Обнаружение более 7 РКМ в просвете ободочной кишки спустя 72 ч от начала исследования свидетельствует о снижении эвакуаторной функции всего органа. Сохранение более одного РКМ в левой половине толстой кишки при своевременном их транзите по восходящей ободочной и проксимальной

частям поперечной ободочной кишки говорит об изолированном нарушении пропульсивной активности кишки. Сохранение более одного РКМ спустя 96 ч в сигмовидной кишке (СК) при сохраненной эвакуаторной функции правой и левой половин ободочной кишки свидетельствует о нарушении пропульсивной активности первой.

У больных ретроспективной группы исследовали моторную функцию сигмовидной кишки, используя БМ по принятой на кафедре методике (в проспективной группе это исследование не выполняли) [10].

Больным проспективной группы выполняли тест экспульсии баллона с целью дифференциальной диагностики ХМТЗ с проктогенным или смешанным характером обстипации. Для этого использовали латексный баллон объемом 6–7 см³, фиксированный на катетере. Баллон вводили в ампулу прямой кишки, после чего его наполняли 50 мл теплой воды. Результат теста считали положительным при волевом изгнании (экспульсии) баллона обследуемым в положении сидя в течение 3 мин [11, 12].

Ирригоскопию выполняли по общепринятой методике с использованием установки для рентгеновской диагностики Axion Iconos модификации R 200 фирмы «Siemens» (Германия) [13].

После установки диагноза ХМТЗ и осмотра гастроэнтерологом пациентам обеих групп назначалось комплексное консервативное лечение с применением слабительных и спазмолитических препаратов, направленное на нормализацию частоты дефекации и регресс явлений толстокишечной дискинезии. Пациентам проспективной группы проводили консервативное лечение и нормализацию микробиоты толстой кишки в соответствии с Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов, страдающих хроническим запором [14].

В связи с отсутствием положительного эффекта от консервативного лечения у 26 (45,2%) больных ХМТЗ диагностирована тяжелая форма заболевания и сформулированы показания к хирургическому лечению. В ретроспективной группе операции на толстой кишке выполнены у 13 (41,3%) женщин и 1 (3,5%) мужчины; в проспективной — у 11 (41,7%) женщин и 1 (4,2%) мужчины. Целью хирургического лечения являлось уменьшение времени пассажа кишечного содержимого по ободочной кишке, что достигалось резекцией тех участков кишки, в которых выявлено снижение моторно-эвакуаторной функции.

Объем резекции ободочной кишки определяли на основании данных рентгеновского исследования: при выявлении признаков нарушения эвакуаторной функции всех отделов ободочной кишки (распространенный тип) выполняли субтотальную резекцию толстой кишки, в случае локализации выраженного расстройства этой функции в дистальных отделах кишки (сегментарный тип) выполняли гемиколэктомию или резекцию сигмовидной кишки. Субтотальную резекцию (СТР) ободочной кишки с разворотом ее на 180 градусов

и формированием асцендо-сигмоанастомоза (СТР-АС) выполнили 12 пациентам, 6 — субтотальную резекцию ободочной кишки с разворотом ее на 180° и формированием асцендо-ректального анастомоза (СТР-АР), 7 — левостороннюю гемиколэктомию с формированием трансверзо-ректоанастомоза (ЛГЭ-ТР) и только одной пациентке выполнили резекцию сигмовидной кишки с формированием десцендо-ректального анастомоза (РС-ДР) в связи с тем, что концентрация РКМ через 48 ч от их приема выявлена исключительно в проекции сигмовидной кишки.

Прооперированных больных обследовали через 3–6 мес после вмешательства, у них уточняли жалобы, частоту стула, характер кала, изучали время пассажа РКМ по ЖКТ. Результаты хирургического лечения были разделены на «хорошие», «удовлетворительные» и «неудовлетворительные». «Хорошими» результатами признавали те случаи, когда у пациентов регрессировали имевшиеся до операции специфические и неспецифические симптомы заболевания. «Удовлетворительными» считали результаты, если у больного сохранялись задержки стула на 2–3 дня, иногда возникали вздутие живота, чувство тяжести и дискомфорта в животе, была необходимость соблюдать диету и периодически использовать слабительные средства. «Неудовлетворительные» результаты характеризовались развитием стойкой послеоперационной диареи или сохранением/рецидивом запоров, с постоянной необходимостью применять слабительные средства, клизмы или ручное пособие для опорожнения прямой кишки.

При обработке полученных в исследовании количественных данных использовали их вариационно-статистическую обработку с помощью программ Statistica for Windows и Microsoft Excel на персональном компьютере. Осуществлялось определение числовых характеристик показателя и таких традиционных показателей описательной статистики, как число наблюдений, медиана и интерквартильный размах (интервал между 25 и 75 процентилями).

Количественная оценка кишечной моторики при баллонографической манометрии сигмовидной кишки проводилась по двум критериям: временной доле сократительной активности и коэффициенту сократительной активности (КСА). Отношение суммарной продолжительности сократительных волн амплитудой выше 5 мм рт. ст. к общему времени исследования, выраженное в процентах, представляет долю сократительной активности. КСА отражает интенсивность кишечной моторики. Он получается при делении суммарной амплитуды сократительных волн в мм рт. ст. на время исследования в минутах.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ «Описательная статистика» в табличном редакторе Excel for Windows. Сравнивая полученные числовые характеристики (средние значения), оценивали значимость различий тех или иных показателей моторики сигмовидной кишки в разных условиях. При этом

средние значения результатов исследований группировали в связанные или независимые выборки, оценку проводили по *t*-критерию Стьюдента с помощью пакетов прикладных программ «Двухвыборочный *t*-тест с одинаковыми дисперсиями» и «Парный двухвыборочный *t*-тест для средних».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты ретро- и проспективной групп были сопоставимы по специфическим и неспецифическим клиническим проявлениям ХМТЗ. Такие симптомы (согласно Римским критериям IV пересмотра) как редкий, менее 3 раз в неделю, самостоятельный стул, и редкий жидкий кал без использования слабительных средств отмечали в равной степени пациенты, страдающие тяжелым и нетяжелым течением заболевания (100 и 83% соответственно). Частую необходимость в длительных натуживаниях при дефекации отмечала почти половина пациентов общей выборки (45,3%), независимо от тяжести ХМТЗ. При этом жалобы на ощущение неполного опорожнения кишечника после дефекации испытывали в проспективной группе 12,5% больных при нетяжелом течении и 33,3% при тяжелом течении ХМТЗ, однако среди ретроспективной группы подобный симптом наблюдали лишь у одного обследуемого, что вероятно связано с неполноценным сбором анамнеза. Оценка формы кала по Бристольской шкале у пациентов, проходивших обследование в клинике с 2016 г показала, что жалобы на твердый и фрагментированный стул среди больных страдающих тяжелой формой ХМТЗ были у 90,9% больных, а при нетяжелой форме заболевания эта жалоба присутствовала менее чем у половины пациентов (46,2%), табл. 1.

Среди неспецифических симптомов, выявленных у пациентов, страдающих ХМТЗ, наиболее часто (83%) встречали жалобы на эпизодически возникающие боли

в животе, а также чувство переполнения и вздутия живота (69,8%), постепенно нарастающие по интенсивности и частоте возникновения с очередными сутками отсутствия стула табл. 2.

Изучение семиотики ХМТЗ в целом не показало значимых различий между группами пациентов и не позволило обосновать возможность стратификации на тяжелое и нетяжелое течение заболевания по его специфическим симптомам.

Полноценная оценка хронометрии пассажа СБ по ЖКТ проведена лишь у 20 (69%) больных ХМТЗ ретроспективной группы. В остальных случаях (31%) отмена слабительных средств привела к возникновению у пациентов болей в животе и ухудшению общего самочувствия, из-за чего рентгеновское исследование было прекращено. Среди пациентов, страдающих тяжелой формой ХМТЗ, оценку времени пассажа СБ по ЖКТ провели у 9 (64,3%) пациентов: у 2 пациентов СБ достиг прямой кишки через 72 ч; у 5 обследуемых — спустя 96 ч от начала исследования, еще у 2 больных на 4-е сутки исследования основная масса СБ сохранялась в просвете ободочной кишки.

Среди пациентов, страдающих нетяжелой формой ХМТЗ, хронометрия пассажа СБ полноценно завершена у 11 (73,3%) обследуемых. У 6 из них СБ достиг прямой кишки через 72 ч от начала исследования и был самостоятельный стул, но большая часть СБ сохранялась в левой половине ободочной кишки. У 3 обследуемых был скудный стул с контрастным препаратом через 96 ч от начала исследования и еще у 2 пациентов, спустя 4 дня от момента приема контрастного препарата, весь объем СБ определялся в левой половине ободочной кишки, но тем не менее консервативная терапия у них оказалась эффективна. В 4 случаях из-за развившегося абдоминального болевого синдрома исследование было преждевременно завершено: у 3 пациентов через 48 ч после

Таблица 1. Частота симптомов функционального запора (согласно Римским критериям IV пересмотра) у обследованных больных
Table 1. Occurrence of specific symptoms of functional constipation (according to the Rome IV criteria revisions) in the examined patients

Симптом	Группа			
	ретроспективная		проспективная	
	нетяжелое течение, n = 15	тяжелое течение, n = 14	нетяжелое течение, n = 13	тяжелое течение, n = 12
Твердый, периодически фрагментированный кал (Bristol Stool Form Scale I-II тип)	–	–	6	11
Длительные натуживания по меньшей мере в 25% актов дефекации	6	5	6	7
Ощущение неполного опорожнения кишечника после не менее чем 25% актов дефекации	0	1	3	8
Ощущение препятствия в аноректальной области не менее чем в 25% актов дефекации	1	2	0	1
Необходимость мануальных манипуляций для опорожнения кишечника не менее чем в 25% актов дефекации	2	1	1	2
Менее трех актов дефекации в неделю	15	14	13	11
Жидкий кал редко присутствует без использования слабительных средств	11	13	11	9

Таблица 2. Частота неспецифических симптомов функционального запора у обследованных больных
Table 2. Non-occurrence of specific symptoms of functional constipation in examined patients

Симптом	Группа			
	ретроспективная		проспективная	
	нетяжелое течение, n = 15	тяжелое течение, n = 14	нетяжелое течение, n = 13	тяжелое течение, n = 12
Боль в животе	10	13	11	10
Чувство вздутия и переполнения живота	11	10	5	11
Метеоризм	1	5	1	4
Похудание	0	5	1	2

приема бария (при этом контраст у них распространился не далее средней трети нисходящей ободочной кишки), и у одного больного через 72 ч (к этому времени СБ достиг прямой кишки).

При оценке времени пассажа РКМ по ЖКТ общее время кишечного транзита (время эвакуации всех маркеров из толстой кишки) у больных ХМТЗ превышало 72 ч. Среднее время от перорального приема маркеров до самостоятельного стула с ними составило 85 ± 23 ч ($3,5 \pm 0,9$ дня), среди пациентов, страдающих легкой формой ХМТЗ, этот показатель составил $3,15 \pm 0,8$ дня, у пациентов, страдающих тяжелой формой, — $3,9 \pm 1,1$ дня. Сохранение маркеров в правой половине ободочной кишки спустя 72 ч от начала исследования выявлено у 13 из 24 обследуемых (у 6 пациентов с нетяжелым течением заболевания, и у 7 — с тяжелой формой ХМТЗ). Изолированное нарушение эвакуаторной функции левой половины ободочной кишки выявлено у 7 больных ХМТЗ (у 4 — с нетяжелым течением болезни и у 3 — с тяжелым), а у одной пациентки, не поддающейся консервативному лечению, выявлена задержка продвижения и концентрация РКМ исключительно в проекции сигмовидной кишки. С целью повышения точности исследования окончательную оценку распределения РКМ по толстой кишке проводили путем сопоставления рентгенограмм живота, выполненных при оценке пассажа маркеров и при ирригоскопии.

Проведение ирригоскопии позволило выявить в обеих группах обследуемых больных различные аномалии длины, фиксации и положения толстой кишки, среди которых преобладали трансверзоптоз и долихосигма, вариант нормы отмечен у 9 больных нетяжелой формой ХМТЗ.

Положительный результат теста экспульсии баллона выявлен у 23 (95,8%) пациентов в проспективной группе, и лишь у 1 больной результат оказался отрицательным. Этой пациентке в последующем была выполнена дефекография, при которой был исключен синдром obstructивной дефекации. Наиболее вероятно, что этот отрицательный результат был обусловлен эмоциональным, ситуационно обусловленным компонентом.

При проведении баллонографической манометрии сигмовидной кишки установлено, что у обследуемых без признаков запора ($n = 10$) сократительная активность сигмовидной кишки имеет нормомоторный тип с наличием слабо- ($5-10$ мм рт. ст.), средне- и высокоамплитудных

(более 20 мм рт. ст.) волн давления. Частота сокращений натошак составила $0,8 \pm 0,3$ сокр/мин. Этот показатель достоверно возрастает в течение часа после приема пищи (до $1,4 \pm 0,2$ сокр/мин) и особенно после введения прозерина (до $1,7 \pm 0,2$ сокр/мин). Учащение сократительной активности в 2 и более раз происходит за счет повышения числа средних и особенно высокоамплитудных сокращений, тип активности временно становится гипермоторным.

Исследование моторной функции сигмовидной кишки у 29 больных ХМТЗ ретроспективной группы показало, что при этом заболевании на колонограммах преобладают одиночные слабо- ($5-10$ мм рт. ст.) и среднеамплитудные ($11-20$ мм рт. ст.) сокращения. Ритмических групповых сокращений не наблюдалось, а высокоамплитудных сокращений натошак у большинства пациентов ХМТЗ за все время исследования не выявлено. Частота сокращений сигмовидной кишки натошак у 24 больных ХМТЗ достоверно не отличалась от аналогичного показателя у здоровых и в среднем составила $0,6 \pm 0,3$ сокр/мин. После приема пищи в большинстве случаев моторная реакция сигмовидной кишки в ответ на прием пищи не возникала: частота сокращений не увеличивалась и в среднем составляла $0,9 \pm 0,4$ сокр/мин. После введения 1 мл 0,05% раствора прозерина ни у одного из больных не зарегистрировано учащения сокращений сигмовидной кишки в 2 и более раз. Таким образом, сократительная активность сигмовидной кишки у большинства больных ХМТЗ натошак имеет гипомоторный тип и характеризуется отсутствием двигательной реакции кишки на прием пищи и прозерина.

Анализ эффективности хирургического лечения больных ХМТЗ показал, что в ретроспективной группе у 3 больных из 5, которым была выполнена ЛГЭ-ТР, результат операции оказался неудовлетворительным. Эти пациентки прооперированы повторно, объем вмешательства был расширен до субтотальной резекции толстой кишки, после чего явления обстипационного синдрома у них полностью регрессировали. В связи с высокой (60%) долей неудовлетворительных результатов после левосторонней гемиколэктомии в дальнейшем хирургическое лечение тяжелой формы ХМТЗ осуществляли выполнением субтотальной резекции ободочной кишки. СТР-АР выполнили 6 больным, причем в 1 случае результат лечения также признали неудовлетворительным в связи с развитием

Таблица 3. Оперативные вмешательства, выполненные больным тяжелой формой ХМТЗ в ретро- и проспективном исследованиях
Table 3. Surgical interventions performed in patients with a severe form of chronic slow-transit constipation in retrospective and prospective studies

Объем операции	Группа	
	ретроспективная, n = 14	проспективная, n = 12
СТР-АР	6	0
СТР-АС	3	9
ЛГЭ-ТР	5	2
РС-ДР	0	1

стойкой постколэктомической диарее. В остальных 5 случаях СТР-АР и 3 случаях СТР-АС достигнуты хорошие результаты хирургического лечения, подтвержденные рентгенологической оценкой времени пассажа СБ по ЖКТ: оно не превышало 48 ч, что свидетельствовало о восстановлении эвакуаторной функции толстой кишки. В проспективной группе хороший результат хирургического лечения достигнут у 2 пациентов после ЛГЭ-ТР, и у 1 после РС-ДР, в этих случаях имел место сегментарный тип нарушения эвакуаторной функции толстой кишки. СТР ободочной кишки с формированием анастомоза с короткой культей сигмовидной кишки показала хорошие результаты лечения так же как и СТР-АР. В то же время оставление короткой культи сигмовидной кишки длиной не более 5 см не приводит к сохранению или рецидивам колостазов и, по нашему мнению, снижает риск развития постколэктомической диареи, которая принесит больному не меньше страданий, чем запор (табл. 3).

Во время контрольного обследования прооперированных больных проспективной группы восстановление нормальной эвакуаторной функции толстой кишки доказано при рентгеновском исследовании с РКМ. При оценке времени транзита РКМ по ЖКТ установлено, что у 5 (45%) пациентов через 24 ч от начала исследования произошла эвакуация всех маркеров из толстой кишки, а через 48 ч ни в одном случае не выявлено наличие маркеров в толстой кишке. Наряду с восстановлением нормальной частоты акта дефекации прооперированные пациенты отметили регресс жалоб на эпизодически возникающие боли в животе и чувство его переполнения. Дискинезию толстой кишки в виде неустойчивости стула (периодически возникающие задержки стула на 1–3 суток или учащение стула) и периодические вздутия живота

отмечали 7 больных в ближайшем послеоперационном периоде, однако с течением времени (через 3–6 месяцев) эти проявления также регрессировали. Случаи рецидива обстипационного синдрома или развития стойкой послеоперационной диареи не зарегистрированы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов обследования и лечения больных ХМТЗ ретроспективной группы позволил модифицировать лечебно-диагностический алгоритм, который был апробирован на проспективной группе. Для лабораторно-инструментальной диагностики ХМТЗ достаточно использовать ряд обязательных исследований (изучение пассажа РКМ по ЖКТ, ирригоскопия, тест экспульсии баллона). Дополнительные исследования (колоноскопия, фиброгастродуоденоскопия, дефекография) должны выполняться по показаниям.

Реализация разработанного алгоритма позволяет провести исчерпывающую дифференциальную диагностику ХЗ, исключить или подтвердить его проктогенный, смешанный или вторичный характер, а также определить рациональное направление тактики лечения. При неэффективности консервативной терапии при подтвержденном ХМТЗ проведение пассажа РКМ по ЖКТ у ряда больных позволяет выявить сегментарный тип замедленного транзита по ободочной кишке, что позволяет избежать напрасных обширных резекционных вмешательств при достижении хороших результатов хирургического лечения. Выполнение СТР-АС при распространенном типе ХМТЗ приводит к регрессу явлений обстипационного синдрома у больных и снижает вероятность развития стойкой послеоперационной диареи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hassan I., Pemberton J.H., Young-Fadok T.M., et al. Ileorectal anastomosis for slow transit constipation: Long-term functional and quality of life results // J Gastrointest Surg. 2006. Vol. 10, No. 10. P. 1330–1337. DOI: 10.1016/j.gassur.2006.09.006
2. Исаев Г.Б., Керимова Т.М. Отдаленные результаты субтотальной колэктомии у больных с хроническим колостазом // Вестник хирургии Казахстана. 2018. № 1. С. 30–33.
3. Xie X.Y., Sun K.L., Chen W.H., et al. Surgical outcomes of subtotal colectomy with antiperistaltic caecorectal anastomosis vs total

colectomy with ileorectal anastomosis for intractable slow-transit constipation // Gastroenterol Report. 2019. Vol. 7, No. 6. P. 449–454. DOI: 10.1093/gastro/goz014

4. Серова Л.С., Курыгин А.А., Курыгин Ал.А. Хирургическое лечение тяжелых хронических запоров // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1996. Т. 155, № 1. С. 44–47.
5. Майстренко Н.А., Курыгин А.А., Ревин Г.О. Моторная функция толстой кишки при язвенной болезни и после операций на желудке // Клиническая патофизиология. 2002. № 2. С. 67–72.

6. Ревин Г.О., Майстренко Н.А., Курыгин А.А. Случай повторных операций по поводу тяжелого хронического запора // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2014. Т. 173, № 1. С. 93–97.
7. Lacy B., Mearin F., Chang L., et al. Bowel Disorders // *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150, No. 6. P. 1393–1407. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
8. Yuan W., Zhang Z., Liu J., et al. Simplified assessment of segmental gastrointestinal transit time with orally small amount of barium // *Eur J Radiol*. 2012. Vol. 81, No. 9. P. 1986–1989. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.05.040
9. Карпукhin О.Ю., Елеев А.А., Кутырева М.П., и др. Использование оригинальных рентгеноконтрастных маркеров в диагностике хронического запора // Колопроктология. 2016. № 2. С. 6–11.
10. Микаков А.И., Ревин Г.О. Зависимость результатов хирургического лечения больных тяжелым хроническим запором от морфофункционального состояния дистальной части сигмовидной кишки // Известия Российской военно-медицинской академии. 2018. Т. 37, № 1S1–2. С. 39–44.

11. Фоменко О.Ю., Морозов С.В., Скотт С.М., и др. Протокол функционального обследования аноректальной зоны и классификация нарушений: международный консенсус и российские рекомендации // Терапевтический архив. 2020. Т. 92, № 12. С. 105–119. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200472
12. Chedid V., Vijayvargiya P., Halawi H., et al. Audit of the diagnosis of rectal evacuation disorders in chronic constipation // *Neurogastroenterol Motil*. 2019. Vol. 31, No. 1. P. e13510. DOI: 10.1111/nmo.13510
13. Трофимова Т.Н., Пиргулов С.Н. Ирригоскопия, КТ-колонография, МРТ прямой кишки: диагностика в колопроктологии на современном этапе развития // *Диагностическая радиология и лучевая терапия*. 2016. № 4. С. 20–28. DOI: 10.22328/2079-5343-2016-4-20-28
14. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 24, № 4. С. 70–97.

REFERENCES

1. Hassan I, Pemberton JH, Young-Fadok TM, et al. Ileorectal anastomosis for slow transit constipation: Long-term functional and quality of life results. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(10):1330–1337. DOI: 10.1016/j.gassur.2006.09.006
2. Isaev GB, Kerimova TM. Otdalennyye rezul'taty subtotal'noj kolektomii u bol'nyh s hronicheskim kolostazom. *Vestnik hirurgii Kazhstana*. 2018;(1):30–33. (In Russ.).
3. Xie XY, Sun KL, Chen WH, et al. Surgical outcomes of subtotal colectomy with antiperistaltic caecorectal anastomosis vs total colectomy with ileorectal anastomosis for intractable slow-transit constipation. *Gastroenterol Report*. 2019;7(6):449–454. DOI: 10.1093/gastro/goz014
4. Serova LS, Kurygin AA, Kurygin AA. Hirurgicheskoe lechenie tyazhyolyh hronicheskikh zaporov. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 1996;155(1):44–47. (In Russ.).
5. Majstrenko NA, Kurygin AA, Revin GO. Motornaya funkciya tolstoj kishki pri yazvennoj bolezni i posle operacij na zheludke. *Clinical Pathophysiology*. 2002;(2):67–72. (In Russ.).
6. Revin GO, Majstrenko NA, Kurygin AA. Hirurgicheskoe lechenie tyazhyolyh hronicheskikh zaporov. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2014;173(1):93–97. (In Russ.).
7. Lacy B, Mearin F, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–1407. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
8. Yuan W, Zhang Z, Liu J, et al. Simplified assessment of segmental gastrointestinal transit time with orally small amount of barium. *Eur J Radiol*. 2012;81(9):1986–1989. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.05.040

9. Karpukhin OY, Eleev AA, Kutyreva MP, et al. The use of original radiopaque markers in diagnosis of chronic constipation. *Koloproktologia*. 2016;2:6–11 (In Russ.).
10. Mikakov AI, Revin GO. Dependence of the results of surgical treatment of patients with chronic constipation from the morphofunctional state of the distal part of the sigmoid colon. *Izvestia of the Russian Military Medical Academy*. 2018;37 (1S1–2):39–44 (In Russ.).
11. Fomenko OYU, Morozov SV, Skott SM. Recommendations for the protocol of functional examination of the anorectal zone and disorders classification: the international anorectal physiology working group consensus and russian real-world practice. *Therapeutic Archive*. 2020;92(12):105–119 (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200472
12. Chedid V, Vijayvargiya P, Halawi H, et al. Audit of the diagnosis of rectal evacuation disorders in chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(1):e13510. DOI: 10.1111/nmo.13510
13. Trofimova TN, Pirgulov SN. Irrigoscopy, CT colonography. MRI of the rectum: diagnostics in coloproctology at the present stage of development. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2016;(4):20–28 (In Russ.). DOI: 10.22328/2079-5343-2016-4-20-28
14. Ivashkin VT, Mayev IV, Sheptulin AA, et al. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj gastroenterologicheskoy associacii po diagnostike i lecheniju vzroslyh pacientov s hronicheskim zaporom. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(4):70–97. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Вадим Бейбалаевич Самедов**, адъюнкт;
e-mail: samedov07@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-4002-6913;
SPIN-код: 1969-3264

Павел Николаевич Ромащенко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: romashchenko@rambler.ru;
ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN-код: 3850-1792

Геннадий Олегович Ревин, кандидат медицинских наук;
e-mail: grevin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9499-2164;
SPIN-код: 7946-9000

AUTHORS INFO

***Vadim B. Samedov**, graduate student;
e-mail: samedov07@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-4002-6913;
SPIN code: 1969-3264.

Pavel N. Romashchenko, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: romashchenko@rambler.ru;
ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN code: 3850-1792

Gennady O. Revin, candidate of medical sciences;
e-mail: grevin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9499-2164;
SPIN code: 7946-9000

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Научная статья

УДК 616.34:616.43-006.48-089-07-036

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma72345>

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

М.В. Лысанюк, П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Представлены современные возможности и существующие проблемные аспекты выбора лечебно-диагностической тактики у больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Бессимптомное течение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта установлено в 18,5% случаев, поджелудочной железы — в 24,6%. Карциноидный синдром выявлен у 12,9%. Чувствительность хромогранина-А в диагностике опухолей — 54%, нейронспецифической енолазы — 13%. Уровень раково-эмбрионального антигена при опухолях G-1/G-2 < 5 нг/мл, G-3 — 8,9 нг/мл ($p < 0,001$). Патогномичным признаком нейроэндокринных опухолей тонкой кишки является опухолевый конгломерат брыжейки, чувствительность компьютерной томографии в его выявлении — 92,3%, позитронно-эмиссионной томографии с ^{68}Ga — 92,9% ($p > 0,05$). Компьютерно-томографическая плотность нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы G-1/G-2 в артериальную фазу составляет $112,1 \pm 40,2$ HU, G-3 — $54,0 \pm 10,4$ HU ($p = 0,025$). Хирургическое лечение проведено у 259 (79,7%) больных. Послеоперационные осложнения развились при локализованных и местнораспространенных нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта в 3,5 и 8,8%, поджелудочной железы — в 58,1 и 40%; генерализованных опухолях — в 20%. Опухоль-специфическая 5-летняя выживаемость больных локализованными нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы составила 92,5 и 94,4%, местнораспространенными — 66,8 и 77,8%, генерализованными — 51,8 и 47,1%. У больных генерализованными опухолями 5-летняя выживаемость после циторедукции и удаления первичной опухоли составила 88,2 и 64,6% соответственно ($p = 0,097$), в группе лекарственной терапии — 28,8% ($p < 0,001$). Прогноз 5-летней выживаемости больных определяют степень злокачественности и локализация опухоли, метод лечения, возраст пациента. В целом нейроэндокринные опухоли являются неоднородной группой новообразований, требующей мультидисциплинарного подхода к диагностике и выбору лечебной тактики.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль; желудочно-кишечный тракт; поджелудочная железа; карциноидный синдром; диагностика; хирургическое лечение; прогноз заболевания.

Как цитировать:

Лысанюк М.В., Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А. Актуальные аспекты диагностики и лечения больных, страдающих нейроэндокринными опухолями // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 83–92. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma72345>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma72345>

CURRENT ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS

M.V. Lysanyuk, P.N. Romashchenko, N.A. Maistrenko

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The article presents modern possibilities and existing problematic aspects of the choice of therapeutic and diagnostic tactics in patients with neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas are presented. The asymptomatic course of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas was established in 18.5% and 24.6% of cases, respectively. Carcinoid syndrome was detected in 12.9%. The sensitivity rates of chromogranin A and neuron-specific enolase in the diagnosis of tumors were 54% and 13%, respectively. The levels of cancer-embryonic antigen in G-1/G-2 and G-3 tumors were < 5 ng/ml and 8.9 ng/ml, respectively ($p < 0.001$). A pathognomonic sign of neuroendocrine tumors of the small intestine is a mesentery tumor conglomerate, and the sensitivity rates of computed tomography and positron emission tomography with ^{68}Ga to detect this sign were 92.3% and 92.9%, respectively ($p > 0.05$). The computed tomographic density of neuroendocrine pancreatic tumors G-1/G-2 in the arterial phase was 112.1 ± 40.2 HU and that of G-3 tumors was 54.0 ± 10.4 HU ($p = 0.025$). Surgical treatment was performed in 259 (79.7%) patients. Postoperative complications that developed in localized and locally distributed neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and of the pancreas were found in 3.5% and 8.8%, and in 58.1% and 40% of the cases, respectively, and those of generalized tumors were noted in 20%. The tumor-specific 5-year survival rates of patients with localized neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas were 92.5% and 94.4%, those with locally distributed tumors had 66.8% and 77.8%, and those with generalized tumors had 51.8% and 47.1%, respectively. In patients with generalized tumors, the 5-year survival rates after cytoreduction and removal of the primary tumor were 88.2% and 64.6%, respectively ($p = 0.097$), and the rate after drug therapy was 28.8% ($p < 0.001$). The prognosis of the 5-year survival of patients is determined by the degree of malignancy and tumor localization, treatment method, and patient age. In general, neuroendocrine tumors are a heterogeneous group of neoplasms that require a multidisciplinary approach to diagnosis and choice of therapeutic strategies.

Keywords: neuroendocrine tumor; gastrointestinal tract; pancreas; carcinoid syndrome; diagnostics; surgical treatment; disease prognosis.

To cite this article:

Lysanyuk MV, Romashchenko PN, Maistrenko NA. Current aspects of diagnosis and treatment of patients with neuroendocrine tumors. *Bulletin of*

the Russian Military Medical Academy. 2021;23(3):83–92. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma72345>

ВВЕДЕНИЕ

Проблеме диагностики и лечения больных, страдающих нейроэндокринными опухолями (НЭО), в последние годы уделяется повышенное внимание, что обусловлено значительным увеличением заболеваемости этими новообразованиями. По сведениям национальных канцер-регистров, число выявленных больных, страдающих НЭО, за последние четыре десятилетия в Соединенных Штатах Америки увеличилось в 6,5 раз, Канаде — в 2,5 раза, странах Европейского союза — в 1,5 раза [1–3]. В России также наблюдается увеличение заболеваемости НЭО, число больных которыми за минувшие 10 лет увеличилось в 1,8 раза и, по данным 2019 года, составляет 5,2 на 100 тыс. населения, опережая рост выявляемости других злокачественных опухолей в 3,5 раза [4]. НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы (ПЖ) встречаются наиболее часто и составляют 70–75% от всех НЭО человека [2]. НЭО отличаются от других опухолей биологическими свойствами и клиническими проявлениями, что усложняет их диагностику и лечение [5, 6]. Заболевание в 30–70% случаев выявляется на стадии генерализации онкологического процесса [1]. Возникающие у больных, страдающих НЭО, гиперсекреторные синдромы приводят к эндокринно-обменным нарушениям, ухудшающим качество жизни и прогноз заболевания [7]. Сохраняются трудности лабораторной диагностики, визуализации НЭО, локализация которой остается неустановленной в 10–15% случаев, имеются сложности достоверной оценки распространенности онкологического процесса [2, 8, 9]. В России ограниченное число клиник целенаправленно занимается изучением НЭО. Сотрудниками кафедры факультетской хирургии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова накоплен значительный опыт обследования и лечения больных, страдающих НЭО пищеварительного тракта. Критический анализ клинического материала привел к формированию тактических подходов, применение которых способствовало совершенствованию диагностики и улучшению результатов лечения этой категории пациентов.

Цель исследования — представить современные возможности и сохраняющиеся трудности диагностики и лечения больных, страдающих нейроэндокринными опухолями ЖКТ и ПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены результаты лечения 325 больных, страдающих НЭО пищеварительного тракта. Среди обследованных преобладали женщины — 203 (62,5%), средний возраст наблюдаемых лиц — 56,5 лет. Обследование пациентов включало оценку клинических проявлений

заболевания: функционирующие НЭО предполагали на основании выявления эндокринных синдромов (карциноидного, эндогенного гиперинсулинизма, Золлингера — Эллисона и др.), нефункционирующие НЭО зачастую являлись находкой в ходе инструментального обследования [7, 9]. Лабораторная диагностика НЭО предполагала исследование общих нейроэндокринных маркеров — хромогранина-А (ХГ-А) и нейронспецифической енолазы (NSE), у больных с эндокринными синдромами — также специфических маркеров (серотонин, 5-гидроксииндолуксусная кислота (ГИУК), инсулина, гастрина) [6, 7, 10]. С целью дифференциальной диагностики с другими опухолями исследовали раково-эмбриональный антиген (РЭА), карбоангидратный антиген 19-9 (СА19-9). НЭО ЖКТ выявляли в ходе фиброгастроскопии и фиброколоноскопии, для диагностики НЭО тонкой кишки применяли компьютерную томографию (КТ) в режиме энтерографии [11, 12]. НЭО ПЖ обнаруживали в ходе выполнения ультразвукового исследования (УЗИ), спиральная компьютерной (СКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), эндо-УЗИ, ангиографии [13, 14]. Позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ-КТ) с ⁶⁸Ga-DOTATOC применяли с целью уточнения распространенности онкологического процесса и поиска первичной опухоли [15]. Морфологическая диагностика НЭО включала гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования [16]. Послеоперационные осложнения стратифицировали по Clavien — Dindo [17]. Изучение отдаленных результатов лечения включало оценку опухоли-специфической выживаемости, безрецидивной выживаемости (БРВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) [18]. Сравнение показателей выживаемости пациентов в различных клинико-морфологических группах проводили методом Kaplan — Meier [19].

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Statistica, версия 12.0. С целью оценки различий количественных показателей применяли непарный *t*-критерий Стьюдента, дисперсионный анализ (ANOVA), статистическую достоверность различия признаков оценивали с помощью теста Крускала — Уоллиса, Манна — Уитни, Вальда — Вулфовица. Различия признаков в выборках считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [18, 19].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

НЭО локализовались в ЖКТ у 189 (58,1%) пациентов, в ПЖ — у 125 (38,5%), первичная опухоль осталась неустановленной — НЭО без первичного очага (БПО) — у 11 (3,4%). НЭО ЖКТ преимущественно располагались в желудке и тонкой кишке в 69 (21,2%) и 68 (20,9%) случаях соответственно. Среди НЭО желудка опухоли 1-го типа диагностированы у 48 (69,6%), 3-го типа — у 7 (10,1%), 4-го типа — у 12 (17,4%), гастриномы — у 2 (2,9%). НЭО двенадцатиперстной кишки (ДПК) обнаружены у 13 (4%)

пациентов, червеобразного отростка — у 12 (3,7%), ободочной кишки — у 11 (3,4%), прямой кишки — у 16 (5%). В группе НЭО ПЖ преобладали нефункционирующие опухоли и инсулиномы — у 61 (18,8%) и 47 (14,5%) пациентов, гастриномы обнаружены у 11 (3,4%), НЭО с карциноидным синдромом — у 3 (0,9%), вилома — у 2 (0,6%), глюкагонома — у 1 (0,3%).

Заболевание протекало бессимптомно и стало неожиданной находкой у больных НЭО ЖКТ в 18,5% случаев, НЭО ПЖ — в 24,6%, генерализованное поражение установлено у 28,8% бессимптомных пациентов. НЭО характеризовались неспецифическими симптомами (диспепсический, болевой, общие симптомы онкологического заболевания) в 62% случаев, НЭО ЖКТ манифестировали острыми хирургическими состояниями в 15,5% наблюдений, НЭО ПЖ — в 6,4%. Карциноидный синдром выявлен у 12,9% обследованных, среди которых у 85,7% опухоль обнаружена в тонкой кишке, у 83,3% установлен генерализованная форма онкологического заболевания. Ошибочная интерпретация симптомов функционирующих НЭО ПЖ на этапе первичного обследования установлена у 78,7% больных инсулиномой, а также у всех пациентов с гастриномой. Продолжительность времени от возникновения клинических проявлений до выявления НЭО ЖКТ составила $26,7 \pm 9,6$ мес, НЭО ПЖ — $30,2 \pm 9,9$ мес.

Злокачественные опухоли органов пищеварения в ряде случаев сочетаются с иными заболеваниями либо опухолями другой локализации и морфологической структуры [5, 20]. Подобные сведения в отношении НЭО недостаточно изучены [21]. Установлено, что НЭО желудка 1-го типа сочетаются с хроническим атрофическим гастритом в 60,4% случаев, хронической анемией (железо-, B_{12} -дефицитной) — в 37,5%, аутоиммунными заболеваниями (тиреоидит Хашимото, псориаз, atopический дерматит) — в 29,3%. Злокачественные опухоли иной морфологической структуры обнаружены у 9,8% обследованных. Выявлено, что в среди пациенток, страдающих НЭО тонкой кишки, наиболее частой второй злокачественной опухолью являлся рак молочной железы — подтвержден в 11,4% наблюдений.

В лабораторной диагностике НЭО существенное значение принадлежит оценке ХГ-А, который является общепризнанным маркером НЭО, однако характеризуется широким диапазоном чувствительности (43–100%) и специфичности (10–96%) [22]. Диагностическая информативность других маркеров в диагностике НЭО остается дискуссионной [23]. Установлено, что чувствительность ХГ-А в лабораторной диагностике НЭО пищеварительного тракта составляет 54%, NSE — 13%. Наибольшая чувствительность ХГ-А установлена для НЭО желудка (80%), тонкой кишки (54,3%), опухолей без первичного очага (БПО) (50%). В диагностике генерализованных НЭО чувствительность ХГ-А составляет 60%, местнораспространенных и локализованных — 33,3% ($p < 0,05$). Уровень

ХГ-А не позволяет судить о степени злокачественности НЭО. Результаты применения РЭА у больных НЭО подтверждают его информативность в оценке злокачественного потенциала: в случаях опухолей G-1 и G-2 уровень маркера оставался в пределах референтных значений, при новообразованиях G-3 медиана уровня составляет 8,9 нг/мл ($p < 0,001$). Выявлены отличия уровня серотонина и 5-ГИУК при опухолях различной распространенности: при I–III стадии достоверного повышения маркеров не установлено, при IV стадии медиана составляет 325,9 и 101,4 нг/мл соответственно ($p < 0,001$). Вместе с тем уровень серотонина и 5-ГИУК не позволяет дифференцировать НЭО по степени злокачественности. У больных инсулиномой чувствительность определения инсулина крови натощак составляет 45%, при пробе с голоданием — 69%. В выявлении гастрином чувствительность оценки гастрина крови составляет 90%.

В диагностике НЭО ЖКТ чувствительность эндоскопических методов исследований составила 98,9%. Эндоскопическая картина позволила предположить НЭО желудка 1-го типа в 89,6% наблюдений, НЭО прямой кишки — в 75%, НЭО желудка 3-го и 4-го типов, а также НЭО толстой кишки — в 10%. Трудности диагностики НЭО тонкой кишки обусловлены ограниченными возможностями инструментальной оценки и небольшим размером опухолей (в 90% случаев не превышают 2 см) [15]. Осмотр терминального отдела подвздошной кишки при фиброколоноскопии позволил обнаружить НЭО в 16,4% случаев. Чувствительность лучевых методов диагностики (УЗИ, СКТ, МРТ) в выявлении НЭО тонкой кишки составила 20%, ПЭТ-КТ с ^{68}Ga — 58,3%. Установлено, что патогномичным признаком НЭО тонкой кишки является метастатическое поражение регионарных лимфоузлов, формирующих опухолевый конгломерат брыжейки: при генерализованных опухолях обнаружен в 100% случаев, местнораспространенных — в 86,7%, отсутствовал при локализованных. В выявлении опухолевого конгломерата брыжейки у больных НЭО тонкой кишки наибольшую чувствительность демонстрируют ПЭТ-КТ с ^{68}Ga и СКТ — 92,9 и 92,3% соответственно.

Информативность лучевых методов исследований в выявлении НЭО ПЖ зависит от размера и особенностей локализации опухоли [13]. Наибольшие трудности представляет диагностика инсулином, которые в 83,6% случаев меньше 2 см [24]. Установлено, что в выявлении НЭО ПЖ чувствительность УЗИ составляет 71,2%, СКТ — 81,3%, МРТ — 84,6%, эндо-УЗИ — 90,9%. В обнаружении инсулином информативность УЗИ и СКТ составляет 60,9 и 73,5% соответственно, МРТ — 85,7%. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости использования в диагностике НЭО ПЖ СКТ и/или МРТ, в случае неинформативности выявления инсулиномы — эндо-УЗИ. По мнению исследователей, использование эндо-УЗИ необходимо у больных НЭО ПЖ с синдромом множественной

эндокринной неоплазии 1-го типа, что позволяет выявить характерные в этих случаях множественные опухоли [13].

Активно изучаются возможности лучевых методов исследований в оценке злокачественного потенциала НЭО ПЖ, что имеет первостепенное значение для определения лечебной тактики [15]. Вместе с тем мнения исследователей в отношении возможностей лучевых методов в дооперационной верификации и оценке биологических характеристик НЭО ПЖ остаются противоречивыми [5]. Изучение СКТ-структуры опухолей позволило установить, что НЭО ПЖ G-1/G-2 по сравнению с опухолями G-3 значительно интенсивнее накапливают контраст в артериальную фазу сканирования — $112,1 \pm 40,2$ HU против $54,0 \pm 10,4$ HU ($p = 0,025$). Обнаружено максимальное накопление контраста опухолями G-3 в венозную фазу исследования ($74,4 \pm 6,5$ HU), что достоверно отличает их от НЭО G-1/G-2 и делает схожими с аденокарциномой ПЖ. Полученные результаты лучевой диагностики НЭО ПЖ согласуются с данными других исследователей о необходимости применения СКТ, позволяющей с высокой степенью достоверности подтвердить нейроэндокринный характер и предположить злокачественный потенциал опухоли [25].

Актуальной проблемой остается необходимость выявления первичной опухоли, трудности с определением которой возникают у 15–20% больных генерализованными НЭО, что обусловлено преобладанием роста метастатических очагов и небольшими размерами опухолей некоторых локализаций [9, 26, 27]. Установлено, что наибольшей чувствительностью в выявлении первичной НЭО обладают СКТ и ПЭТ-КТ с ^{68}Ga — 72,5 и 92,3% соответственно, применение которых позволило установить локализацию опухоли у 41 пациента (в тонкой кишке — у 39, ПЖ — у 2), сократив общее число больных НЭО БПО в 4,7 раза, с 52 (45,6%) до 11 (9,6%).

Анализ результатов дооперационной морфологической диагностики показал, что информативность гистологического исследования в подтверждении НЭО составила 70,3%. Ошибки гистологической диагностики опухолей G-1 и G-2 установлены в 22,8 и 28,1% случаев, G-3 — в 50%. Неправильная гистологическая оценка НЭО ЖКТ обнаружена в 23,3% случаев, НЭО ПЖ — в 29,2%. ИГХ исследование подтвердило морфологический диагноз НЭО в 99,3% случаев. Полученные результаты подтверждают мнения других исследователей о недостаточной информативности гистологического исследования и необходимости обязательного ИГХ-анализа для верификации НЭО [5, 16]. Изучение морфологической структуры опухолей позволило установить, что преобладали НЭО G-1 и G-2 — диагностированы в 88% случаев, НЭО G-3 подтверждены в 4,6%, нейроэндокринные карциномы — в 7,4%. Результаты изучения морфологических характеристик НЭО свидетельствуют о преобладании опухолей с низким и умеренным (G-1, G-2) потенциалом злокачественности, что определяет благоприятный прогноз

течения заболевания у этих пациентов по сравнению с аденокарциномами аналогичной локализации [28].

Хирургическое лечение проведено у 259 (79,7%) больных: радикальное — у 201 (61,8%), циторедуктивное — у 22 (6,8%), выполнено удаление первичной опухоли у 33 (10,2%), предприняты паллиативные вмешательства у 3 (0,9%). Анализ литературы и накопленный опыт лечения больных НЭО позволили определить критерии выбора объема оперативного вмешательства: 1) локализация опухоли; 2) размер новообразования; 3) глубина инвазии опухоли (НЭО ЖКТ); 4) связь опухоли с главным панкреатическим протоком (НЭО ПЖ); 5) признаки распространения опухоли за пределы органа; 6) морфологическая степень злокачественности опухоли [5, 6].

У больных, страдающих локализованными НЭО ЖКТ, ($n = 87$) хирургическое лечение проведено у 85 пациентов (эндоскопическое удаление — у 54 (63,5%), резекционные вмешательства — у 31 (36,5%)), наблюдение за опухолью осуществлено у 2 пациентов, страдающих НЭО желудка 1-го типа, меньше 1 см. Послеоперационные осложнения развились у 3 (3,5%) больных (II класса по Clavien — Dindo — у 1, IIIв класса — у 2), летальный исход — у 1 (1,2%). В случае местнораспространенных НЭО ЖКТ ($n = 34$) хирургическое лечение проведено у всех пациентов в объеме расширенной либо комбинированной резекции органа. Осложнения в послеоперационном периоде диагностированы у 3 (8,8%) пациентов данной группы (I класса — у 1, IIIв класса — у 2), летальных исходов не было.

Среди больных, страдающих локализованными НЭО ПЖ, ($n = 78$) радикальное хирургическое лечение проведено у 73 пациентов: панкреатодуоденальная резекция (ПДР) — у 11, срединная резекция — у 3, дистальная резекция (ДР) — у 19, резекция головки ПЖ — у 3, энуклеация — у 37. У больных инсулиномой в связи с небольшим размером в 75% случаев выполнена энуклеация опухоли. Симптоматическое хирургическое вмешательство в объеме гастрэктомии предпринято у 1 пациента, страдающего гастриномой ПЖ, у которого опухоль диагностирована после прогрессирования онкологического процесса. Наблюдение проведено у 4 пациентов НЭО ПЖ размером меньше 2 см. Послеоперационные осложнения диагностированы у 43 (58,1%) оперированных, среди которых осложнения I–II класса составили 72,3%, летальный исход развился у 3 (4,1%) пациентов после энуклеации опухоли. В связи с этим, определяя показания к энуклеации, использовали строгие критерии и требования (поверхностное расположение опухоли, расстояние до главного панкреатического протока по данным УЗИ больше 2–3 мм) и некоторые технические приемы (удаление опухоли при помощи гармонического скальпеля), позволяющие снизить частоту осложнений [6].

При местнораспространенных НЭО ПЖ ($n = 12$) хирургическое лечение проведено 10 пациентам: ПДР — у 2,

ДР — у 7, резекция головки — у 1. Оперативное лечение не проводили в связи с нерезектабельностью опухоли у 1 больного, тяжелым соматическим состоянием — также у 1. Осложненное течение послеоперационного периода выявлено у 4 (40%) пациентов — все осложнения I–II класса, летальных исходов не было.

Продолжаются дискуссии в отношении возможности наблюдения за больными, страдающими локализованными НЭО ПЖ меньше 2 см. Сторонники хирургического лечения обосновывают свою позицию наличием метастатического поражения регионарных лимфоузлов у 20–30% этих пациентов [29]. Вместе с тем приверженцы выжидательной тактики указывают на безопасность наблюдения за пациентами в течение длительного времени [5]. Среди наблюдаемых 4 больных НЭО ПЖ прогрессирование онкологического процесса установлено у 2 пациентов (спустя 7 и 12 мес), у других 2 признаков прогрессирования онкологического процесса не выявлено. В связи с этим считаем, что пациентам, страдающим НЭО ПЖ меньше 2 см при функциональной операбельности необходимо хирургическое лечение в специализированных клиниках, что позволит минимизировать число осложнений и улучшить онкологические результаты лечения.

В связи с отсутствием общепризнанных подходов наибольшие трудности представляет выбор лечебной тактики у пациентов, страдающих генерализованными НЭО [27]. Среди 114 наблюдаемых больных, страдающих генерализованными НЭО, комбинированное лечение проведено 55 (48,2%), только лекарственная терапия — 59 (42,1%). Комбинированному лечению отдавали предпочтение у пациентов с ограниченным объемом метастатического поражения печени и меньшим злокачественным потенциалом опухоли. Циторедуктивное вмешательство выполнено 2 пациентам, только удаление первичной опухоли — 33. Существенные технические сложности представляет удаление первичной опухоли у больных, страдающих генерализованными НЭО тонкой кишки, в связи с вовлечением в опухолевый конгломерат брыжейки верхних брыжеечных сосудов [12]. Нами разработан оригинальный способ резекции тонкой кишки у этих пациентов, заключающийся в первоначальном выделении и перевязке верхних брыжеечных сосудов проксимальнее опухолевого конгломерата, позволяющий уменьшить объем кровопотери и выполнить необходимый объем резекции тонкой кишки с соблюдением онкологических принципов оперирования [30, 31]. Анализ непосредственных результатов хирургического лечения генерализованных НЭО показал, что после циторедукции осложнения развились у 22,7% пациентов, IIIa класса — у 4,5%; в группе удаления первичной опухоли — у 18,2%, IIIb класса — у 9,1% ($p > 0,05$). Пациенты группы комбинированного лечения в первой линии получали биотерапию (БТ) аналогами соматостатина в 78,2% случаев, химиотерапию (ХТ) — в 21,8%. После прогрессирования во второй линии таргетную терапию

(ТТ) и ХТ получали по 34,8% больных, БТ — 28,2%, симптоматическое лечение — 2,2%. Среди пациентов группы лекарственного лечения в первой линии БТ и ХТ применялись с одинаковой частотой — у 47,5 и 45,8% соответственно, ТТ — у 1,7%. После прогрессирования во второй линии пациенты получали преимущественно ХТ — в 52,9% случаев, симптоматическое лечение — в 21,6%, ТТ — в 13,7%, БТ — в 11,8%.

Отдаленные результаты изучены у 313 (96,3%) пациентов, медиана наблюдения составила 53 [27; 109] мес. Опухоль-специфическая 5-летняя выживаемость общей когорты пациентов составила 75%. Наилучшие показатели 5-летней выживаемости установлены у больных НЭО аппендикса — 91,7%, у пациентов, страдающих НЭО желудка, она составила 77,2%, ДПК — 63,5%, тонкой кишки — 79,6%, ободочной кишки — 45,5%, ПЖ — 79,9%, среди больных, страдающих НЭО БПО, не превышала 9,1%. Пятилетняя опухоль-специфическая выживаемость больных, страдающих локализованными НЭО ЖКТ и ПЖ, составила 92,5 и 94,4%; местнораспространенными — 66,8 и 77,8%, генерализованными — 51,8 и 47,1% соответственно ($p < 0,001$). Прогрессирование онкологического процесса у пациентов, страдающих локализованными НЭО, развилось в 12,5% случаев, местнораспространенными — в 65,1%, генерализованными — в 78,2%. Медиана БРВ у больных, страдающих локализованными опухолями, составила 41,5 [11,5; 94] мес, местнораспространенными — 21,5 [13; 42] мес, у пациентов с генерализованными НЭО медиана ВДП составила 15 [8; 31] мес. Наиболее часто прогрессирование развивалось в случаях локализации опухолей в ПЖ (за исключением инсулином), тонкой и ободочной кишках, при 4-м типе опухолей желудка. Установлено, что предикторами прогрессирования у пациентов, страдающих локализованными НЭО, являются размер опухоли ≥ 3 см и индекс Ki-67 $> 6\%$ ($p = 0,001$); местнораспространенными — только размер опухоли $> 3,75$ см ($p = 0,003$). Медиана ВДП у пациентов, страдающих генерализованными НЭО, после циторедукции и удаления первичной опухоли статистически значимо не различалась — 23 [11; 34] и 25 [15; 39] мес соответственно ($p = 0,364$), в группе лекарственной терапии не превышала 10,5 [7; 17] мес ($p = 0,042$). Опухоль-специфическая 5-летняя выживаемость больных после циторедукции и удаления первичной опухоли составила 88,2 и 64,6% соответственно ($p = 0,097$), в группе лекарственной терапии — 28,8% ($p < 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о необходимости обсуждения больных, страдающих генерализованными НЭО, на предмет хирургического лечения, которое достоверно улучшает онкологические результаты лечения.

В настоящее время существенное внимание уделяется поиску критериев, позволяющих прогнозировать исход заболевания у онкологических больных, поскольку у большинства из них возникает прогрессирование онкологического процесса. Существенное значение это имеет

Таблица. Многофакторный анализ исходов заболевания у больных, страдающих нейроэндокринными опухолями
Table. Multivariate analysis of disease outcomes in patients with neuroendocrine tumors

Прогностический критерий	Характеристика критерия	<i>p</i>	Коэффициент <i>b</i> для ЛКФ-1	Коэффициент <i>b</i> для ЛКФ-2
Степень злокачественности опухоли	1 — G-1: Ki-67 < 3%	< 0,001	0,14464	1,0988
	2 — G-2: Ki-67 — 3–5%			
	3 — G-2: Ki-67 — 5–10%			
	4 — G-2: Ki-67 — 10–15%			
	5 — G-2: Ki-67 — 15–20%			
	6 — G-3: Ki-67 — 20–55%			
	7 — G-3: Ki-67 > 55%			
Метод лечения	1 — хирургическое	< 0,001	1,19536	2,4099
	2 — комбинированное			
	3 — лекарственное			
Локализация опухоли	1 — желудок	0,209	0,79795	0,9154
	2 — ДПК			
	3 — тонкая кишка			
	4 — аппендикс			
	5 — толстая кишка			
	6 — прямая кишка			
	7 — поджелудочная железа			
	8 — опухоли БПО			
Возраст, лет (ВОЗ)	1 — 18 — 44	0,296	3,60651	3,8871
	2 — 45 — 59			
	3 — 60 — 74			
	4 — 75 — 90			

для больных, страдающих НЭО, которым свойственно благоприятное течение онкологического процесса по сравнению с другими опухолями [9, 32]. Проведенный многофакторный анализ позволил установить, что в определении прогноза 5-летней выживаемости наиболее весомыми являются степень злокачественности опухоли (Grade), метод лечения, локализация опухоли, возраст пациента. Вероятностный исход заболевания в течение 5 лет определяли путем вычисления линейных классификационных функций (ЛКФ) для каждого события: ЛКФ-1 — вероятность сохранения жизни, ЛКФ-2 — вероятность наступления летального исхода (табл.).

Вероятность наступления события в течение 5 лет у конкретного больного вычисляется следующим образом:

ЛКФ-1 = $-8,4 + 0,1 \cdot X_1$ (Grade: 1–7) + $1,2 \cdot X_2$ (метод лечения: 1–3) + $0,8 \cdot X_3$ (локализация опухоли: 1–8) + $3,6 \cdot X_4$ (возраст (ВОЗ): 1–4);

ЛКФ-2 = $-15,6 + 1,1 \cdot X_1$ (Grade: 1–7) + $2,4 \cdot X_2$ (метод лечения: 1–3) + $0,9 \cdot X_3$ (локализация опухоли: 1–8) + $3,9 \cdot X_4$ (возраст (ВОЗ): 1–4).

Прогностическая точность разработанной математической модели 5-летнего исхода заболевания составляет 85,4%, для сохранения жизни — 92,2%, наступления летального исхода — 73,2%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан программный подход обследования и лечения больных, страдающих НЭО органов пищеварения, основанный на применении оригинальных диагностических и лечебных алгоритмов, которые учитывают специфические особенности и биологический потенциал опухолей, прогнозируемое клиническое течение заболевания. Применение в клинической практике предложенных диагностических подходов обеспечивает максимально точную диагностику, позволяет определить индивидуализированную лечебную тактику и улучшить результаты лечения больных, страдающих НЭО желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hallet J., Law C.H., Cukier M., et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes // *Cancer*. 2015. Vol. 121, No. 4. P. 589–597. DOI: 10.1002/cncr.29099
2. Dasari A., Shen C., Halperin D., et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States // *JAMA Oncol*. 2017. Vol. 3, No. 10. P. 1335–1342. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0589
3. Gatta G., Trama A., Capocaccia R., et al. RARECARENet Working Group. Epidemiology of rare cancers and inequalities in oncologic outcomes // *Eur J Surg Oncol*. 2019. Vol. 45, No. 1. P. 3–11. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.08.018
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с.
5. Andreasi V., Partelli S., Muffatti F., et al. Update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Dig Liver Dis*. 2021. Vol. 53, No. 2. P. 171–182. DOI: 10.1016/j.dld.2020.08.031
6. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта // *Анналы хирургической гепатологии*. 2016. Т. 21, № 1. С. 13–20. DOI: 10.16931/1995-5464.2016113-20
7. Verbeek W.H., Korse C.M., Tesselaar M.E. GEP-NETs UPDATE: Secreting gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumours and biomarkers // *Eur J Endocrinol*. 2016. Vol. 174, No. 1. P. R1–R7. DOI: 10.1530/EJE-14-0971
8. Capdevila J., Bodei L., Davies P., et al. Unmet Medical Needs in Metastatic Lung and Digestive Neuroendocrine Neoplasms // *Neuroendocrinology*. 2019. Vol. 108, No. 1. P. 18–25. DOI: 10.1159/000493319
9. Hofland J., Kaltsas G., de Herder W.W. Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms // *Endocr Rev*. 2020. Vol. 41, No. 2. P. 371–403. DOI: 10.1210/endo/rev/bnz004
10. Oberg K., Modlin I.M., De Herder W., et al. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease // *Lancet Oncol*. 2015. Vol. 16, No. 9. P. 435–446. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00186-2
11. Yazici C., Boulay B.R. Evolving role of the endoscopist in management of gastrointestinal neuroendocrine tumors // *World J Gastroenterol*. 2017. Vol. 23, No. 27. P. 4847–4855. DOI: 10.3748/wjg.v23.i27.4847
12. Niederle B., Pape U.F., Costa F., et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum // *Neuroendocrinology*. 2016, Vol. 103, No. 2. P. 125–138. DOI: 10.1159/000443170
13. Lee L., Ito T., Jensen R.T. Imaging of pancreatic neuroendocrine tumors: recent advances, current status, and controversies // *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018. Vol. 18, No. 9. P. 837–860. DOI: 10.1080/14737140.2018.1496822
14. Sundin A., Arnold R., Baudin E., et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging // *Neuroendocrinology*. 2017. Vol. 105, No. 3. P. 212–244. DOI: 10.1159/000471879
15. Deroose C.M., Hindie E., Kebebew E., et al. Molecular Imaging of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Current Status and Future Directions // *J Nucl Med*. 2016;57(12):1949–1956. DOI: 10.2967/jnumed.116.179234
16. Rindi G., Klimstra D.S., Abedi-Ardekani B., et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal // *Mod Pathol*. 2018. Vol. 31, No. 12. P. 1770–1786. DOI: 10.1038/s41379-018-0110-y
17. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L., et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience // *Ann Surg*. 2009. Vol. 250, No. 2. P. 187–196. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2
18. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. — 3-е изд., доп.; пер. с англ. / под ред. В.П. Леонова. М.: Гэотар-Медиа. 2019. 216 с.
19. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: Медиа-Сфера. 2002. 312 с.
20. Kamp K., Damhuis R.A., Feelders R.A., et al. Occurrence of second primary malignancies in patients with neuroendocrine tumors of the digestive tract and pancreas // *Endocr Relat Cancer*. 2012. Vol. 19, No. 1. P. 95–99. DOI: 10.1530/ERC-11-0315
21. Kauffmann R.M., Wang L., Phillips S., et al. Incidence of additional primary malignancies in patients with pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors // *Ann Surg Oncol*. 2014. Vol. 21, No. 11. P. 3422–3428. DOI: 10.1245/s10434-014-3774-7
22. Di Giacinto P., Rota F., Rizza L., et al. Chromogranin A: From Laboratory to Clinical Aspects of Patients with Neuroendocrine Tumors // *Int J Endocrinol*. 2018. Vol. 2018. P. 8126087. DOI: 10.1155/2018/8126087
23. Modlin I.M., Bodei L., Kidd M. Neuroendocrine tumor biomarkers: From monoanalytes to transcripts and algorithms // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016. Vol. 30, No. 1. P. 59–77. DOI: 10.1016/j.beem.2016.01.002
24. Mehrabi A., Fischer L., Hafezi M., et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma // *Pancreas*. 2014. Vol. 43, No. 5. P. 675–686. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000110
25. Canellas R., Burk K.S., Parakh A., et al. Prediction of Pancreatic Neuroendocrine Tumor Grade Based on CT Features and Texture Analysis // *AJR Am J Roentgenol*. 2018. Vol. 210, No. 2. P. 341–346. DOI: 10.2214/AJR.17.18417
26. Bochtler T., Löffler H., Krämer A. Diagnosis and management of metastatic neoplasms with unknown primary // *Semin Diagn Pathol*. 2018. Vol. 35, No. 3. P. 199–206. DOI: 10.1053/j.semmp.2017.11.013
27. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Орлова П.В., Лысанюк М.В. Возможности лечения больных генерализованными нейроэндокринными опухолями // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2018. Т. 7, № 2. С. 16–25. DOI: 10.17116/onkolog20187216-25
28. Yang Z., Klimstra D.S., Hruban R.H., et al. Immunohistochemical Characterization of the Origins of Metastatic Well-differentiated Neuroendocrine Tumors to the Liver // *Am J Surg Pathol*. 2017. Vol. 41, No. 7. P. 915–922. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000876
29. Sallinen V., Le Large T.Y., Galeev S., et al. Surveillance strategy for small asymptomatic non-functional pancreatic neuroendocrine tumors — a systematic review and meta-analysis // *HPB (Oxford)*. 2017. Vol. 19, No. 4. P. 310–320. DOI: 10.1016/j.hpb.2016.12.010

30. Лысанюк М.В., Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А. Особенности диагностики и хирургического лечения больных нейроэндокринными опухолями тонкой кишки // Таврический медико-биологический вестник. 2020. Т. 23, № 2. С. 100–109. DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-100-109

31. Патент РФ на изобретение № 2742747 от 10.02.2021 г. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Лысанюк М.В. Способ резекции тонкой кишки при местнораспространенных нейроэндокринных

опухолях с инвазией верхних брыжеечных сосудов. Режим доступа: <https://findpatent.ru/patent/274/2742747.html> Дата обращения: 08.07.21. Patent RUS № 2742747 от 10.02.2021.

32. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Орлова Р.В. и др. Прогнозирование исходов лечения гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей // Медицинский академический журнал. 2017. Т. 17, № 1. С. 54–66.

REFERENCES

- Hallet J, Law CH, Cukier M, et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*. 2015;121(4):589–597. DOI: 10.1002/cncr.29099
- Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):1335–1342. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0589
- Gatta G, Trama A, Capocaccia R, et al. RARECARENet Working Group. Epidemiology of rare cancers and inequalities in oncologic outcomes. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(1):3–11. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.08.018
- Kaprin AD, Starinskij VV, Petrova GV. *Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2018 godu*. M.: MNIO im. PA. Gercena — filial FGBU "NMIC radiologii" Minzdrava Rossii. 2019; p. 236. (In Russ.).
- Andreasi V, Partelli S, Muffatti F, et al. Update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Dig Liver Dis*. 2021;53(2):171–182. DOI: 10.1016/j.dld.2020.08.031
- Majstrenko NA, Romashchenko PN, Lysanyuk MV. Diagnosis and surgical treatment of neuroendocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract. *Annals of HPB Surgery*. 2016;21(1):13–20. (In Russ.). DOI: 10.16931/1995-5464.2016113-20
- Verbeek WH, Korse CM, Tesselaar ME. GEP-NETs UPDATE: Secreting gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumours and biomarkers. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(1):R1–R7. DOI: 10.1530/EJE-14-0971
- Capdevila J, Bodei L, Davies P, et al. Unmet Medical Needs in Metastatic Lung and Digestive Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2019;108(1):18–25. DOI: 10.1159/000493319
- Hofland J, Kaltsas G, de Herder WW. Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Rev*. 2020;41(2):371–403. DOI: 10.1210/endo/bnz004
- Oberg K, Modlin IM, De Herder W, et al. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):435–446. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00186-2
- Yazici C, Boulay BR. Evolving role of the endoscopist in management of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol*. 2017;23(27):4847–4855. DOI: 10.3748/wjg.v23.i27.4847
- Niederle B, Pape UF, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):125–138. DOI: 10.1159/000443170
- Lee L, Ito T, Jensen RT. Imaging of pancreatic neuroendocrine tumors: recent advances, current status, and controversies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(9):837–860. DOI: 10.1080/14737140.2018.1496822
- Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):212–244. DOI: 10.1159/000471879
- Deroose CM, Hindié E, Kebebew E, et al. Molecular Imaging of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Current Status and Future Directions. *J Nucl Med*. 2016;57(12):1949–1956. DOI: 10.2967/jnumed.116.179234
- Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol*. 2018;31(12):1770–1786. DOI: 10.1038/s41379-018-0110-y
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250(2):187–196. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2
- Petri A, Sebin K. *Naglyadnaya medicinskaya statistika*. 3-e izd., dop.; per. s angl. Ed. VP. Leonova. Moscow: Geotar-Media; 2019. P. 216. (In Russ.).
- Rebrova OYu. *Statistical analysis of medical data. Application of the Statistica application software package*. Moscow: MediaSfera; 2002. P. 312. (In Russ.).
- Kamp K, Damhuis RA, Feelders RA, et al. Occurrence of second primary malignancies in patients with neuroendocrine tumors of the digestive tract and pancreas. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(1):95–99. DOI: 10.1530/ERC-11-0315
- Kauffmann RM, Wang L, Phillips S, et al. Incidence of additional primary malignancies in patients with pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(11):3422–3428. DOI: 10.1245/s10434-014-3774-7
- Di Giacinto P, Rota F, Rizza L, et al. Chromogranin A: From Laboratory to Clinical Aspects of Patients with Neuroendocrine Tumors. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:8126087. DOI: 10.1155/2018/8126087
- Modlin IM, Bodei L, Kidd M. Neuroendocrine tumor biomarkers: From monoanalyses to transcripts and algorithms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(1):59–77. DOI: 10.1016/j.beem.2016.01.002
- Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas*. 2014;43(5):675–686. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000110
- Canellas R, Burk KS, Parakh A, et al. Prediction of Pancreatic Neuroendocrine Tumor Grade Based on CT Features and Texture Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210(2):341–346. DOI: 10.2214/AJR.17.18417

26. Bochtler T, Löffler H, Krämer A. Diagnosis and management of metastatic neoplasms with unknown primary. *Semin Diagn Pathol.* 2018;35(3):199–206. DOI: 10.1053/j.semdp.2017.11.013
27. Romashchenko PN, Majstrenko NA, Orlova RV, Lysanyuk MV. Possibilities of treating patients with generalized neuroendocrine tumors. *PA. Herzen Journal of Oncology.* 2018;7(2):16–25. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20187216-25
28. Yang Z, Klimstra DS, Hruban RH, et al. Immunohistochemical Characterization of the Origins of Metastatic Well-differentiated Neuroendocrine Tumors to the Liver. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(7):915–922. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000876
29. Sallinen V, Le Large TY, Galeev S, et al. Surveillance strategy for small asymptomatic non-functional pancreatic neuroendocrine tumors — a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford).* 2017;19(4):310–320. DOI: 10.1016/j.hpb.2016.12.010
30. Lysanyuk MV, Romashchenko PN, Majstrenko NA. Features of diagnostics and surgical treatment of patients with neuroendocrine tumors of the small intestine. *Tavrisheskij Mediko-Biologicheskij Vestnik.* 2020;23(2):100–109. (In Russ.). DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-100-109
31. Patent RF na izobretenie № 2742747 ot 10.02.2021 g. Romashchenko P.N. Maistrenko N.A. Lysanyuk M.V. Sposob rezekcii tonkoi kishki pri mestnorasprostranennih neuroendokrinnih opuholyah s invaziei verhnih brijechnih sosudov. Rejim dostupa <https://findpatent.ru/patent/274/2742747.html> Data obrascheniya: 08.07.21. Patent RUS № 2742747 ot 10.02.2021.
32. Romashchenko PN, Majstrenko NA, Orlova RV, et al. Prediction of treatment outcomes gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Medical Academic Journal.* 2017;17(1):54–66. (In Russ.). DOI: 10.17816/MAJ17254-66

ОБ АВТОРАХ

***Максим Викторович Лысанюк**, кандидат медицинских наук; e-mail: lysanyuk-maksim@rambler.ru; SPIN-код: 5975-7654

Павел Николаевич Ромащенко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: romashchenko@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN-код: 3850-1792

Николай Анатольевич Майстренко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: nik.m.47@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1405-7660; SPIN-код: 2571-9603

AUTHORS INFO

***Maxim V. Lysanyuk**, candidate of medical sciences; e-mail: lysanyuk-maksim@rambler.ru; SPIN code: 5975-7654.

Pavel N. Romashchenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: romashchenko@rambler.ru; ORCID:0000-0001-8918-1730; SPIN code: 3850-1792

Nicolay A. Maistrenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: nik.m.47@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1405-7660; SPIN code: 2571-9603

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Научная статья

УДК 617-089.844

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma74258>

ЭНДОВИДЕОГЕРНИОПЛАСТИКА У БОЛЬНЫХ ПАХОВЫМИ ГРЫЖАМИ: ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ

П.Н. Ромащенко¹, Ал.А. Курыгин¹, В.В. Семенов¹, А.А. Мамошин²¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия² 419-й военный госпиталь МО РФ, Новороссийск, Россия

Резюме. Анализируются результаты лечения больных паховыми грыжами с оценкой преимуществ и недостатков эндовидеохирургических методик герниопластики. Основу клинического исследования составили данные о 1317 больных паховыми грыжами. Установлено, что тотальная экстраперитонеальная герниопластика обладает некоторыми преимуществами перед лапароскопической герниопластикой, такими как более короткая продолжительность операции, которая составила 43 ± 15 мин, меньший болевой синдром по визуальной аналоговой шкале и средний койко-день после операции. Осложнения были диагностированы у 16 (1,2%) пациентов, большая часть из которых была II степени по классификации Clavien — Dindo. Рецидивы выявлены в 7 (0,5%) случаях. Таким образом, эндоскопическая герниопластика (лапароскопическая и тотальная экстраперитонеальная паховая герниопластика) является операцией выбора при двусторонней паховой грыже, рецидивной грыже после традиционной герниопластики, у пациентов, страдающих метаболическим синдромом, у молодых людей трудоспособного возраста. Использование модифицированной методики тотальной экстраперитонеальной паховой герниопластики при четком понимании мультифасциального строения передней брюшной стенки уменьшает риски возникновения как интра-, так и послеоперационных осложнений, повышает экономическую эффективность лечения больных паховыми грыжами, позволяя получить хорошие результаты.

Ключевые слова: эндовидеохирургическая герниопластика; паховые грыжи; предбрюшинная фасция; передняя брюшная стенка; методика герниопластики; трансабдоминальная предбрюшинная пластика; полностью внебрюшинная пластика паховой грыжи.

Как цитировать:

Ромащенко П.Н., Курыгин Ал.А., Семенов В.В., Мамошин А.А. Эндовидеогерниопластика у больных паховыми грыжами: преимущества и недостатки // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 93–100. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma74258>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma74258>

ENDOVideosGERNIOPLASTY IN PATIENTS WITH INGUINAL HERNIAS: ADVANTAGES AND DISADVANTAGES

P.N. Romashchenko¹, Al.A. Kurygin¹, V.V. Semenov¹, A.A. Mamoshin²¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia² 419th military hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Novorossiysk, Russia

ABSTRACT: This study analyzed the results of treatment of patients with inguinal hernias, with an assessment of the advantages and disadvantages of endovideosurgical hernioplasty techniques. The clinical study used the data of 1317 patients with inguinal hernias. The results revealed that the totally extraperitoneal inguinal hernia repair had some advantages over laparoscopic hernioplasty, such as a shorter duration of surgery (43 ± 15 min), mild pain on a visual analog scale, and an average bed-day after surgery. Complications were diagnosed in 16 (1.2%) patients, and most had Clavien–Dindo grade II complications. Relapses were detected in 7 (0.5%) cases. Thus, endoscopic hernioplasty (laparoscopic and totally extraperitoneal inguinal hernioplasty) was the preferred surgery for patients with bilateral inguinal hernia, recurrent hernia after traditional hernioplasty, and metabolic syndrome and young people of working age. The use of a modified technique of totally extraperitoneal inguinal hernioplasty with a clear understanding of the multifascial structure of the anterior abdominal wall may reduce the risks of both intraoperative and postoperative complications and increase the cost-effectiveness of treatment of patients with inguinal hernias, allowing us to obtain good results.

Keywords: endovideosurgical hernioplasty; inguinal hernias; preperitoneal fascia; anterior abdominal wall; hernioplasty technique; transabdominal preperitoneal plasty; totally extraperitoneal inguinal hernia repair.

To cite this article:

Romashchenko PN, Kurygin AlA, Semenov VV, Mamoshin AA. Endovideosgernioplasty in patients with inguinal hernias: advantages and disadvantages. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):93–100. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma74258>

ВВЕДЕНИЕ

Хирургия паховых грыж, несмотря на большое число используемых традиционных и малоинвазивных методик, так и не нашла «золотого стандарта» герниопластики. Благодаря основополагающим принципам, которые были определены еще в конце XIX в. в работах Е. Bassini, Н.О. Марсу, указывающих на патогенетически обоснованную необходимость восстановления задней стенки пахового канала и внутреннего пахового кольца, абсолютное большинство современных хирургов используют ненатяжные методики пластики задней стенки пахового канала с применением протезирующих материалов. Однако, несмотря на изучение патогенетических механизмов возникновения паховых грыж и совершенствование техники оперативных вмешательств, рецидивы заболевания диагностируются в 5–7% случаев, а частота инфекционно-гнойных осложнений после протезирующих герниопластик больших грыж достигает более чем 20% [2–5]. Внедрение в хирургическую практику в последние 30 лет эндовидеохирургических технологий герниопластики позволило снизить частоту рецидивов грыж до 1%, а осложнений до 3–5% [1, 6, 9, 17, 20]. Трансбрюшинная преперитонеальная герниопластика (transabdominal preperitoneal laparoscopic inguinal hernia repair — TAPP) нашла более широкое распространение среди российских хирургов в связи с привычными оперативными приемами для врача, владеющего эндоскопическими методиками оперирования. К внедрению полностью внебрюшинной герниопластики по методике (totally extraperitoneal inguinal hernia repair — TEP) хирурги относятся более сдержанно [8, 13, 14, 18, 20–22], что обусловлено недостаточным знанием мультифасциального строения передней брюшной стенки, а также консерватизмом хирургической тактики эндовидеохирургического лечения больных паховыми грыжами.

Цель исследования — проанализировать результаты лечения больных паховыми грыжами, оценить преимущества и недостатки эндовидеохирургических методик герниопластики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основу клинического исследования составили данные о 1317 больных: 776 пациентов — с односторонними паховыми грыжами и 541 — с двусторонними — находившихся в клинике на стационарном лечении в период с 2014 по 2021 г. Из них у 217 пациентов установлен диагноз: рецидивная паховая грыжа после выполненной ранее операции Лихтенштейна. Проведен сравнительный анализ результатов лечения больных паховыми грыжами, прооперированных эндоскопическими способами TAPP ($n = 311$) и TEP ($n = 1006$), табл. 1.

При этом операция TEP выполнялась по модифицированной методике после проведенного в клинике исследования, с учетом мультифасциального строения передней брюшной стенки (рис. 1, 2). Рациональные места введения портов для троакаров должны были обеспечивать удобство выполнения эндовидеохирургического вмешательства в условиях межфасциального пространства как при односторонней, так и двусторонней локализации паховой грыжи.

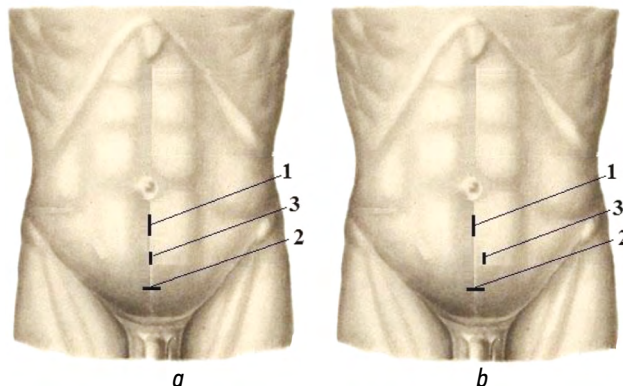


Рис. 1. Схема установки троакаров для устранения двусторонней (а) и правосторонней (б) паховой грыжи по методике TEP: 1 — оптический троакар — 10 мм; 2 — 10 мм троакар; 3 — 5 мм троакар для рабочих инструментов

Fig. 1. Scheme of installation of trocars for the elimination of bilateral (a) and right-sided (b) inguinal hernia according to the TEP method: 1 — optical trocar, 10 mm; 2 — 10-mm trocar; 3 — 5-mm trocar for working tools

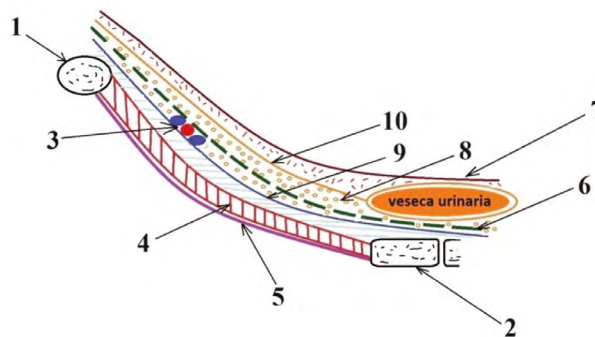


Рис. 2. Схема послойного строения передней брюшной стенки с зоной правильной установки сетчатого протеза (между поперечной и предбрюшинной фасциями): 1 — верхняя передняя ость подвздошной кости; 2 — лобковая кость; 3 — нижние эпигастральные сосуды; 4 — нижние края внутренней косой и поперечной мышц живота; 5 — апоневроз наружной косой мышцы живота; 6 — сетчатый имплантат; 7 — брюшина; 8 — межфасциальное жировое пространство; 9 — поперечная фасция; 10 — предбрюшинная фасция

Fig. 2. Scheme of the layered structure of the anterior abdominal wall with the zone of correct installation of the mesh prosthesis (between the transverse and preperitoneal fascia): 1 — upper anterior spine of the ilium; 2 — pubic bone; 3 — lower epigastric vessels; 4 — lower edges of the internal oblique and transverse abdominal muscles; 5 — aponeurosis of the external oblique abdominal muscle; 6 — mesh implant; 7 — peritoneum; 8 — interfascial fat space; 9 — transverse fascia; 10 — preperitoneal fascia

Таблица 1. Характеристика клинических наблюдений
Table 1. Characteristics of clinical observations

Методика герниопластики	Количество больных	Двусторонняя паховая грыжа	Рецидивная паховая грыжа
TAPP	311	136	44
TEP	1006	405	173

Таблица 2. Основные критерии сравнения эндоскопических методик герниопластики
Table 2. Main criteria for comparing endoscopic hernioplasty techniques

Методика операции	Кривая обучения, число операций	Продолжительность операции при односторонней грыже, мин	Интенсивность болевого синдрома по шкале ВАШ, балл	Послеоперационный койко-день
Операция TAPP	30	58 ± 12	3	3,8 ± 0,2
Операция TEP	45–50	43 ± 15	1–2	2,6 ± 0,3

Примечание: ВАШ — визуально-аналоговая шкала.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении полученных результатов сформулированы критерии сравнения: продолжительность операции, интенсивность болевого синдрома, послеоперационный койко-день, осложнения, рецидивы заболевания и экономические затраты на одного пролеченного герниологического больного.

Кривая обучения для различных методик эндоскопической герниопластики варьировала в пределах 20–70 вмешательств, при этом для лапароскопической операции TAPP данный показатель составил в среднем 30 проведенных вмешательств. Методика TEP, выполняемая в условиях «хирургии малых пространств», была технически более сложной, в связи с чем кривая обучения составляла 45–50 оперативных вмешательств (табл. 2). При этом освоение данной методики происходило быстрее при переходе от лапароскопической к экстраперитонеальной герниопластике, нежели от операции Лихтенштейна сразу к эндоскопической операции TEP, что связано с привычными интраоперационными ориентирами (лобковый бугорок, нижние эпигастральные сосуды, «роковой» и «болевой» треугольники, тестикулярные сосуды и семявыносящий проток), учитывающимися при выполнении эндоскопических герниопластик [4, 6, 8, 11, 12].

Установлено, что продолжительность операции TEP после пройденной «кривой обучения» составила 43 ± 15 мин (при $p \leq 0,05$). Болевой синдром по шкале ВАШ (визуальная аналоговая шкала) составил 1–2 балла. Средний койко-день после операции составил $2,6 \pm 0,3$ (при $p \leq 0,05$). Асептические скопления жидкости в области сетчатого протеза были диагностированы у 15 (1,1%) пациентов (у 6 после TAPP и у 9 после TEP), которые разрешились на фоне консервативного лечения у 10 (0,8%) больных — II степень осложнений по классификации Clavien — Dindo (C-D) и диапевтического лечения у 5 больных (0,4%) — IIIa степень осложнений C-D. Нагноение в области сетчатого протеза развилось в 1 (0,1%) случае, в связи с чем было выполнено

вскрытие и дренирование абсцесса с сохранением полипропиленового сетчатого имплантата. При анализе отдаленных результатов установлено, что рецидивы паховой грыжи на этапе освоения методики диагностированы у 4 (0,3%) больных после TEP и у 3 (0,2%) после TAPP, причинами которых были в трех случаях малый размер установленного сетчатого протеза (менее 10×15 см), в четырех — подворачивание имплантата, обусловленное неполноценным формированием полости в предбрюшинном пространстве [18–21]. Пациентам с рецидивом заболевания было выполнено повторное оперативное вмешательство в объеме устранения рецидивной паховой грыжи традиционным способом по методике Лихтенштейна. Экономическая эффективность эндовидеогерниопластики по методике TEP выгодно отличалась от лапароскопического вмешательства отсутствием необходимости использования эндогерниостеплера, что в нашей клинике, с учетом использования одноразовых степлеров, удешевляло вмешательство в среднем на 15 000 рублей. Меньший болевой синдром и более короткий послеоперационный койко-день обуславливали уменьшение расходов стационара на лечение больных паховыми грыжами в среднем на 18 000 рублей (45% от клинко-статистической группы (КСГ) «паховая грыжа») при сохранении общей стоимости операции по КСГ «эндоскопическое пахово-бедренное грыжеисечение» и госпитализации по КСГ «паховая грыжа» [6, 7].

Полученные данные позволили выявить преимущества и недостатки эндоскопических методик герниопластики (табл. 3, 4).

Оценивая частоту повторных операций после эндовидеогерниопластик следует отметить, что оба варианта вмешательства характеризуются низкой частотой рецидива заболевания по сравнению с традиционными операциями, что коррелирует с данными отечественных и зарубежных публикаций. Ранний послеоперационный период протекает с меньшим болевым синдромом, но после операции TEP пациенты отмечают менее выраженный болевой синдром, что позволяет выписать их из стационара в среднем на 1–2 дня раньше.

Данный факт способствует увеличению оборота койки и улучшает статистические и экономические показатели лечебного учреждения. Обе методики могут быть использованы после традиционных операций у больных рецидивными грыжами, при этом хирургическое вмешательство будет выполняться эффективнее в условиях меньшего спаечного процесса в исходно интактном анатомическом пространстве. Кроме того, операция ТЕР позволяет осуществлять вмешательство в условиях спаечного процесса в брюшной полости, а также не требует восстановления целостности брюшины, в отличие от методики TAPP. Преимуществом лапароскопической герниопластики TAPP перед методикой ТЕР является возможность одномоментного устранения других хирургических заболеваний, а также выполнения ургентного вмешательства в условиях ущемления грыжевого содержимого с полноценной ревизией органов брюшной полости.

Недостатками предбрюшинной методики ТЕР является чрезвычайно малое хирургическое пространство, в котором осуществляется операция, однако данный нюанс нивелируется после прохождения «кривой обучения»

при условии четкого понимания мультифасциального строения передней брюшной стенки, а также использования приемов модифицированного способа оперирования, внедренного в нашей клинике. Ограничивающим фактором эндовидеохирургических герниопластик является необходимость применения общей анестезии, что осложняет использование данных методик у пациентов с выраженной коморбидной патологией. Кроме того, лапароскопическая герниопластика выполняется при непосредственном контакте с внутренними органами, что значительно повышает риски их повреждения, особенно в условиях спаечного процесса после перенесенных вмешательств, особенно на органах малого таза. Данный факт в некоторых случаях заставляет хирурга отказаться от проведения оперативного вмешательства эндовидеохирургическим способом и выполнить конверсию доступа.

С этих позиций экстраперитонеальная эндовидеогерниопластика все больше привлекает как отечественных, так и зарубежных хирургов и может стать операцией выбора при отсутствии значимых противопоказаний [7, 13, 14, 19]. Однако, несмотря на все

Таблица 3. Преимущества эндовидеохирургических методик герниопластики

Table 3. Advantages of endovideosurgical hernioplasty techniques

TAPP	Показатель	ТЕР
+	Низкая частота рецидивов (0,3–3,0 %)	+
+	Минимальный болевой синдром после операции	++
+	Короткий период восстановления работоспособности	++
+	Возможность оперирования рецидивных грыж после открытых герниопластик	+
++	Возможность одномоментного выполнения двусторонней герниопластики через один доступ	++
–	Бесшовная методика определяет отсутствие хронической боли, возникающей чаще после фиксации сетки	+
+	Выполнение симультанных операций на органах брюшной полости	–
–	Выполнение операции при наличии выраженного спаечного процесса в брюшной полости	+
+	Ургентная паховая герниопластика	–

Таблица 4. Недостатки эндовидеохирургических методик герниопластики

Table 4. Disadvantages of endovideosurgical hernioplasty techniques

TAPP	Показатель	ТЕР
–	Минимальное хирургическое пространство для операции	+
–	Ограничение возможности оперирования при наличии нижнесрединной лапаротомии	+
–	Технически более сложное вмешательство, а значит и более продолжительная «кривая обучения»	+
+	Операция выполняется под наркозом	+
+	Высокий риск повреждения внутренних органов, особенно после операций на нижнем этаже брюшной полости	–
+	Необходимость использования эндогерниостеплера	–
+	Необходимость восстановления целостности брюшины	–

преимущества полностью предбрюшинной герниопластики, отношение некоторых хирургов к данной методике остается сдержанным ввиду более сложной техники вмешательства и отсутствия четкого понимания мультифасциального анатомического строения передней брюшной стенки. В отдельных случаях для удовлетворительной визуализации операционного поля хирурги увеличивают операционную травму, используя методику enhanced/extended view total extraperitoneal plasty (e-TEP) [15]. Однако мы считаем, что при паховой герниопластике нет необходимости объединять ретромускулярное и преперитонеальное межфасциальные пространства. Методика e-TEP эффективна у больных страдающих грыжами иной локализации либо при симультанном устранении вентральных грыж. Возникающие осложнения при освоении методики TEP связаны с отсутствием представлений об особенностях топографо-анатомического строения межфасциальных клетчаточных пространств [7]. Эти обстоятельства дискредитируют

методику и заставляют хирургов отказываться от внедрения ее в общехирургическую практику.

ВЫВОДЫ

1. Эндоскопическая герниопластика (TAPP/TEP) является операцией выбора при двусторонней паховой грыже, рецидивной грыже после традиционной герниопластики у пациентов, страдающих метаболическим синдромом, и у молодых людей трудоспособного возраста.

2. Методика TAPP может применяться у больных с сочетанными хирургическими заболеваниями органов живота, а также при выполнении ургентной герниопластики.

3. Использование эндоскопической герниопластики по методике TEP, в отличие от TAPP, приводит к достоверно меньшему болевому синдрому, а также значимому уменьшению денежных расходов медицинского учреждения на лечение больных паховыми грыжами, позволяя получить хорошие результаты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бурдаков В.А., Зверев А.А., Макаров С.А., и др. Эндоскопический экстраперитонеальный подход в лечении пациентов с первичными и послеоперационными вентральными грыжами // Эндоскопическая хирургия. 2019. Т. 25, № 4. С. 34–40. DOI: 10.17116/endoskop20192504134
- Егиев В.Н., Воскресенский П.К. Грыжи. М.: Медпрактика-М, 2015. С. 48–54.
- Емельянов С.И., Протасов А.В., Рутенбург Г.М. Эндоскопическая хирургия паховых и бедренных грыж. СПб.: Фолиант, 2000. С. 123–128.
- Курыгин А.А., Ромащенко П.Н., Семенов В.В., Полушин С.Ю. Лапароскопическое устранение ущемленной большой пупочной грыжи и грыжи белой линии по методике IPOM // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2018. Т. 177, № 4. С. 73–75. DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-4-73-75
- Прудникова Е.А., Алибеков Р.А. Паховые грыжи: современные методы пластической хирургии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2010. Т. 9, № 4. С. 104–107.
- Ромащенко П.Н., Курыгин Ал.А., Семенов В.В., и др. Клинико-экономическое обоснование эндоскопических герниопластик по методикам TAPP и TEP // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019. Т. 21, № 1. С. 125–129. DOI: 10.17816/brmma13064
- Ромащенко П.Н., Фомин Н.Ф., Майстренко Н.А., и др. Топографо-анатомическое и клиническое обоснование тотальной экстраперитонеальной паховой герниопластики // Эндоскопическая хирургия. 2020. Т. 26, № 5. С. 16–23. DOI: 10.17116/endoskop20202605116
- Ромащенко П.Н., Курыгин Ал.А., Семенов В.В., и др. Авантаж эндоскопических методик TAPP и TEP у больных паховыми грыжами // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. 2019. № 1. С. 94–95.
- Сажин А.В., Климишвили А.Д., Кочиай Э. Технические особенности и непосредственные результаты лапароскопической трансперитонеальной и тотальной экстраперитонеальной герниопластики // Российский медицинский журнал. 2016. Т. 22, № 3. С. 125–128. DOI: 10.18821/0869-2106-2016-22-3-125-129
- Семенов В.В., Курыгин Ал.А., Ромащенко П.Н., и др. Эндоскопическое лечение большого с ущемленной грыжей Амианда // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2017. Т. 176, № 2. С. 112–114. DOI: 10.24884/0042-4625-2017-176-2-112-114
- Таренецкий А.И. Топографическое описание собственно подчревной области живота (Regio hypogastrica propria): дис. на степ. д-ра мед. лекаря Александра Таренецкого. СПб.: Тип. А.М. Котомина, 1874. 56 с. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_v19_rc_1640593/ Дата обращения: 06.09.21.
- Шарецкий Б.Г. Топографо-анатомический очерк region subumbilicalis. Харьков: Печатник, 1912. 124 с.
- Ansari M.M. Rectusial Fascia: A New Entity of Laparoscopic Live Surgical Anatomy // Open Access J Surg. 2017. Vol. 3, No. 4. P. 555–618. DOI:10.19080/OAJS.2017.03.555618
- Ansari M.M. Surgical preperitoneal space: holy plane of dissection between transversalis fascia and preperitoneal fascia for TEPP inguinal hernioplasty // MOJ Surg. 2018. Vol. 6, No. 1. P. 26–33. DOI: 10.15406/mojs.2018.06.00119
- Belyansky I., Daes J., Radu V.G., et al. A novel approach using the enhanced — view totally extraperitoneal (eTEP) technique for laparoscopic retromuscular hernia repair // Surg Endosc. 2018. Vol. 32, No. 3. P. 1525–1532. DOI: 10.1007/s00464-017-5840-2
- Bittner R., Montgomery M.A., Arregui E., et al. Update of guidelines on laparoscopic (TAPP) and endoscopic (TEP) treatment of inguinal hernia // International Endohernia Society Surgical Endoscopy. 2015. Vol. 29, No. 2. P. 289–321. DOI: 10.1007/s00464-015-4156-3

17. Elhendawy A.O., Abd-Raboh O.H., et al. Randomized Comparative Study Between Laparoscopic Transabdominal Pre-Peritoneal Versus Totally Extraperitoneal Approach in Inguinal Hernia Repair // *Advances in Surgical Sciences*. 2018. Vol. 6, No. 1. P. 1–6. DOI: 10.11648/j.ass.20180601.11

18. Fersli G.S., Massad A., Albert P. Extraperitoneal endoscopic inguinal hernia repair // *J Laparoendosc Surg*. 1992. Vol. 2, No. 6. P. 281–286. DOI: 10.1089/lps.1992.2.281

19. Gupta S., Goyal S., Sharma R., Attri A.K. Lichtenstein repair using lightweight mesh versus laparoscopic total extraperitoneal repair using polypropylene mesh in patients with inguinal hernia:

A randomized study // *Saudi Surg J*. 2019. Vol. 7. P. 148–153. DOI: 10.4103/ssj.ssj_27_19

20. Kockerling F., Bittner R., Jacob D.A., et al. TEP versus TAPP: comparison of the perioperative outcome in 17,587 patients with a primary unilateral inguinal hernia // *Surgical Endoscopy*. 2015. Vol. 29, No. 12. P. 3750–3760. DOI: 10.1007/s00464-015-4150-9

21. Lomanto D., Sta. Clara E.L. Total Extraperitoneal (TEP) Approach in Inguinal Hernia Repair: the Old and the New // *Inguinal Hernia Surgery*. 2017. P. 115–129. DOI: 10.1007/978-88-470-3947-6_12

22. McKernan J.B. Extraperitoneal prosthetic inguinal hernia repair using an endoscopic approach // *Int Surg*. 1995. Vol. 80, No. 1. P. 26–28.

REFERENCES

1. Burdakov VA, Zverev AA, Makarov SA, et al. Endoscopic extraperitoneal approach in the treatment of patients with primary and postoperative ventral hernias. *Endoscopic Surgery*. 2019;25(4):34–40. (In Russ.). DOI: 10.17116/endoskop20192504134

2. Egiev VN, Voskresensky PK. *Gryzhi*. Moscow: Medpraktika-M; 2015. P. 48–54. (In Russ.).

3. Yemelyanov SI, Protasov AV, Rutenburg GM. *Endoskopicheskaya hirurgiya pahovyh i bedrennyh gryzh*. Saint Petersburg: Foliant; 2000. P. 123–128. (In Russ.).

4. Kurygin AA, Romashchenko PN, Semenov VV, Polushin SYu. Laparoscopic elimination of large strangulated umbilical hernia and hernia of the white line on the IPOM technique. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2018;177(4):73–75. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-4-73-75

5. Prudnikova EA, Alibegov RA. Inguinal hernia: modern methods of the plastic arts. *Vestnik Smolenskoj Gosudarstvennoj Medicinskoj Akademii*. 2010;9(4):104–107. (In Russ.).

6. Romashchenko PN, Kurygin AA, Semenov VV, et al. Justification and direct results of endoscopic gynrioplastics with TAPP and TEP techniques. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;21(1):125–129. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma13064

7. Romashchenko PN, Fomin NF, Maistrenko NA, et al. The topographical, anatomical and clinical substantiation of total extraperitoneal inguinal hernioplasty. *Endoscopic Surgery*. 2020;26(5):16–23. (In Russ.). DOI: 10.17116/endoskop20202605116

8. Romashchenko PN, Kurygin AA, Semenov VV, et al. Avantazh endoskopicheskikh metodik TAPP i TEP u bol'nyh pahovymi gryzhami. *Al'manah Instituta hirurgii im. AV. Vishnevskogo*. 2019;1:94–95. (In Russ.).

9. Sazhin AV, Klimiashvili AD, Kochiy E. The technical characteristics and immediate results of laparoscopy transperitoneal and total extra-peritoneal hernioplasty. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2016;22(3):125–128. (In Russ.). DOI: 10.18821/0869-2106-2016-22-3-125-129

10. Semenov VV, Kurygin AA, Romashchenko PN, et al. Endovascular treatment of patient with strangulated Amyand's hernia. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2017;176(2):112–114. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2017-176-2-112-114

11. Tareneckij AI. *Topograficheskoe opisaniye sobstvenno podchrewnoj oblasti zhivota (Regio hipogastrica propria)*: [Dissertation]

St. Petersburg: 1874. 56 p. (In Russ.). Available from: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_v19_rc_1640593/

12. SHareckij BG. *Topografo-anatomicheskij ocherk region subumbilicalis*. Har'kov: Pechatnik; 1912. 124 p. (In Russ.).

13. Ansari MM. Rectusial Fascia: A New Entity of Laparoscopic Live Surgical Anatomy. *Open Access J Surg*. 2017;3(4):555–618. DOI: 10.19080/OAJS.2017.03.555618

14. Ansari MM. Surgical preperitoneal space: holy plane of dissection between transversalis fascia and preperitoneal fascia for TEPP inguinal hernioplasty. *MOJ Surg*. 2018;6(1):26–33. DOI: 10.15406/mojs.2018.06.00119

15. Belyansky I, Daes J, Radu VG, et al. A novel approach using the enhanced — view totally extraperitoneal (eTEP) technique for laparoscopic retromuscular hernia repair. *Surg Endosc*. 2018;32(3):1525–1532. DOI: 10.1007/s00464-017-5840-2

16. Bittner R, Montgomery MA, Arregui E, et al. Update of guidelines on laparoscopic (TAPP) and endoscopic (TEP) treatment of inguinal hernia. *International Endohernia Society Surgical Endoscopy*. 2015;29(2):289–321. DOI: 10.1007/s00464-015-4156-3

17. Elhendawy AO, Abd-Raboh OH, et al. Randomized Comparative Study Between Laparoscopic Transabdominal Pre-Peritoneal Versus Totally Extraperitoneal Approach in Inguinal Hernia Repair. *Advances in Surgical Sciences*. 2018;6(1):1–6. DOI: 10.11648/j.ass.20180601.11

18. Fersli GS, Massad A, Albert P. Extraperitoneal endoscopic inguinal hernia repair. *J Laparoendosc Surg*. 1992;2(6):281–286. DOI: 10.1089/lps.1992.2.281

19. Gupta S, Goyal S, Sharma R, Attri AK. Lichtenstein repair using lightweight mesh versus laparoscopic total extraperitoneal repair using polypropylene mesh in patients with inguinal hernia: A randomized study. *Saudi Surg J*. 2019;7:148–153. DOI: 10.4103/ssj.ssj_27_19

20. Kockerling F, Bittner R, Jacob DA, et al. TEP versus TAPP: comparison of the perioperative outcome in 17,587 patients with a primary unilateral inguinal hernia. *Surgical Endoscopy*. 2015;29(12):3750–3760. DOI: 10.1007/s00464-015-4150-9

21. Lomanto D, Sta. Clara EL. Total Extraperitoneal (TEP) Approach in Inguinal Hernia Repair: the Old and the New. *Inguinal Hernia Surgery*. 2017;115–129. DOI: 10.1007/978-88-470-3947-6_12

22. McKernan JB. Extraperitoneal prosthetic inguinal hernia repair using an endoscopic approach. *Int Surg*. 1995;80(1):26–28.

ОБ АВТОРАХ

***Алексей Александрович Мамошин**, ординатор;
e-mail: aleksej0191@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7663-5120;
SPIN-код: 5959-4360

Павел Николаевич Ромащенко, доктор медицинских наук,
профессор; e-mail: romashchenko@rambler.ru;
ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN-код: 3850-1792

Александр Анатольевич Курыгин, доктор медицинских
наук, профессор; e-mail: kurygin60@gmail.com;
ORCID: 0000-0003-2617-1388; SPIN-код: 3446-1971

Валерий Владимирович Семенов, кандидат медицинских
наук; e-mail: semvel-85@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1025-332X;
SPIN-код: 1481-2595

AUTHORS INFO

***Alexey A. Mamoshin**, resident;
e-mail: aleksej0191@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7663-5120;
SPIN code: 5959-4360

Pavel N. Romashchenko, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: romashchenko@rambler.ru;
ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN code: 3850-1792

Alexander A. Kurygin, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: kurygin60@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2617-1388;
SPIN code: 3446-1971

Valery V. Semenov, candidate of medical sciences;
e-mail: semvel-85@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1025-332X;
SPIN code: 1481-2595

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Научная статья

УДК 616-036.22:616-002.95:616.995.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma60047>

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТОКСОКАРОЗА В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2000–2019 гг.

В.А. Ирдеева^{1, 2}, Р.С. Аракельян¹, Е.И. Окунская³, С.Ф. Карпенко¹, Г.Л. Шендо⁴¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия² Городской клинический родильный дом г. Астрахани, Астрахань, Россия³ Детская городская поликлиника № 3, Астрахань, Россия⁴ Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области, Астрахань, Россия

Резюме. Анализируется клинико-эпидемиологическая ситуация по токсокарозу в соответствии с международной классификацией болезней X пересмотра (B83.0 Висцеральная форма заболеваний, вызываемых миграцией личинок гельминтов [висцеральная *Larva migrans*]. Токсокароз) в Астраханской области за 2000–2019 гг. Общее число случаев токсокарозной инвазии у человека за этот период составило 76 (0,096%). Клинически токсокароз проявлялся как типичной формой — 53 (69,7%) случая, так и атипичной (стертой или бессимптомной) — 23 (30,3%) случая. Типичная форма токсокароза у 32 (60,4%) человек проявлялась в виде поражения желудочно-кишечного тракта, у 31 (96,9%) человека — в виде жалоб на боль в эпигастральной области, в 12 (37,5%) случаях — в виде жалоб в правом подреберье, в 4 (12,5%) — вздутием живота, в 7 (21,9%) — снижением и/или отсутствием аппетита и тошнотой, в 30 (93,8%) — кашлем и в 6 (18,8%) — чувством удушья ночью. Кроме того, в 13 (24,5%) случаях токсокароз сопровождался поражением мышц, проявляющимся в виде жалоб на боль в суставах и в 12 (92,3%) случаях — на быструю утомляемость. В 8 (15,1%) случаях отмечалась смешанная форма токсокароза, проявляющаяся у всех в виде жалоб на общую слабость, в 7 (87,5%) случаях — субфебрилитетом, в 6 (75%) случаях — аллергическим насморком и у стольких же — крапивницей, по 3 (37,5%) случая — снижением массы тела и расслоением ногтей соответственно. Для лечения применялся альбендазол. Санитарно-паразитологический анализ проб почвы с детских площадок г. Астрахани и Астраханской области на наличие в ней яиц и личинок гельминтов, а также цист патогенных кишечных простейших, показал довольно высокую обсемененность данного объекта окружающей среды яйцами токсокар. Таким образом, токсокароз регистрировался у лиц разных возрастов (дети и взрослые). Основными причинами заражения служил тесный контакт с домашними и бродячими животными, не соблюдение правил личной гигиены, а также склонность к пикарицизму — геофагии. Критериями для постановки диагноза «токсокароз» являлись клинические проявления инвазии и наличие антител при постановке иммуноферментного метода 1:800 и выше.

Ключевые слова: аллергические реакции; альбендазол; иммуноферментный анализ; контакт с собаками; контаминация почвы; крапивница; санитарно-паразитологическое состояние окружающей среды; токсокароз.

Как цитировать:

Ирдеева В.А., Аракельян Р.С., Окунская Е.И., Карпенко С.Ф., Шендо Г.Л. Эпидемиологические аспекты токсокароза в Астраханской области за 2000–2019 гг. // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 101–108. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma60047>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma60047>

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF TOXOCARIASIS IN THE ASTRAKHAN REGION IN 2000–2019

V.A. Irdeeva^{1,2}, R.S. Arakelyan¹, E.I. Okunskaya³, S.F. Karpenko¹, G.L. Shendo⁴¹ Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia² City clinical hospital of Astrakhan, Astrakhan, Russia³ Detskaya Gorodskaya poliklinika № 3, Astrakhan, Russia⁴ Center of Hygiene and Epidemiology in the Astrakhan region Astrakhan, Russia

ABSTRACT: The clinical and epidemiological situations of toxocariasis were analyzed following the International Classification of Diseases X revision (B83.0 Visceral form of diseases caused by the migration of helminth larvae [visceral *Larva migrans*]. Toxocariasis) in the Astrakhan region from 2000 to 2019. During this period, 76 (0.096%) cases of toxocarcous infestation in humans were reported. Clinically, typical toxocariasis was found in 53 (69.7%) cases, and atypical (erased or asymptomatic) was noted in 23 (30.3%) cases. A typical toxocariasis presented as a gastrointestinal lesion in 32 (60.4%) patients, pain in the epigastric region in 31 (96.9%), complaints in the right hand in 12 (37.5%), bloating in 4 (12.5%), decreased and/or lack of appetite and nausea in 7 (21.9%), coughing in 30 (93.8%), and feeling of asphyxiation at night in 6 (18.8%). In addition, toxocariasis was accompanied by muscle damage, manifested in the form of complaints of joint pain, in 13 (24.5%) cases and rapid fatigue in 12 (92.3%) cases. A mixed form of toxocariasis was observed, manifesting as complaints of general weakness in 8 (15.1%) cases, subphlebitis in 7 (87.5%), allergic runny nose and urticaria in 6 (75%), and reduced body weight and stratification of nails correspondences in 3 (37.5%). Albendazole was used for treatment. Sanitary and parasitological analysis of soil samples from playgrounds in Astrakhan and Astrakhan region for the presence of eggs and larvae of helminths, as well as cysts of pathogenic intestinal protozoa, showed fairly high contamination of toxocar eggs in environmental objects. Thus, toxocariasis was registered in individuals of different ages (children and adults). The main causes of infection were close contact with domestic and stray animals, noncompliance with personal hygiene rules, as well as a tendency to geophagia. The criteria for the diagnosis of “toxocariasis” were the clinical manifestations of invasion and presence of antibodies of 1:800 and higher in the formulation of the immunoassay method.

Keywords: allergic reactions, albendazole, enzyme immunoassay, contact with dogs, soil contamination, urticaria, sanitary–parasitological state of the environment, toxocarosis.

To cite this article:

Irdeeva VA, Arakelyan RS, Okunskaya EI, Karpenko SF, Shendo GL. Epidemiological aspects of toxocariasis in the Astrakhan region in 2000–2019. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):101–108. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma60047>

Received: 04.02.2021

Accepted: 20.06.2021

Published: 21.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы во многих регионах России происходит увеличение числа случаев заражения населения инфекционными и паразитарными болезнями. Инфекционные болезни и паразитарные инвазии наносят ощутимый вред не только здоровью человека, но и влияют на социально-экономическую ситуацию в целом [1–6]. Не редко причиной этого могут служить как домашние, так и бродячие животные [7, 8].

Ежегодно в Российской Федерации (РФ) регистрируются сотни тысяч новых случаев паразитарных болезней. В их структуре особая роль принадлежит тканевым (ларвальным) гельминтозам, к числу которых относится токсокароз. В настоящее время он приобрел устойчивую социально-экономическую значимость и в нашей стране. Широкое распространение токсокароза среди населения во многом зависит от перманентной проблемы несоблюдения правил содержания домашних собак, наличия большого количества свободноживущих (бездзорных) животных, отсутствия мер по систематической контролируемой дезинвазии их экскрементов [9].

Токсокароз — паразитарное заболевание, вызываемое миграцией в организме человека личинок гельминтов собак — *Toxocara canis*, реже кошек — *Toxocara mystax*. В настоящее время заболеваемость населения токсокарозом в РФ продолжает оставаться эпидемиологически значимой, ежегодно выявляется до 5 тыс. случаев токсокароза. Заболевание характеризуется тяжелым, длительным и рецидивирующим течением, полиморфизмом клинических проявлений, обусловленных миграцией личинок токсокар в различные органы и ткани [10–16].

Источником инвазии для человека в синантропном очаге являются собаки и кошки, в природном очаге — дикие представители семейства псовых и кошачьих. Заражение человека происходит при заглатывании зрелых яиц токсокар с частицами почвы, овощами, зеленью, обсемененными этими яйцами. Факторами передачи инвазии могут быть также вода, продукты питания, руки, загрязненные яйцами токсокар. Наличие риска заражения фактически на всей территории РФ подтверждается результатами санитарно-паразитологических исследований почвы, сточных вод и других объектов внешней среды. Яйца токсокар обнаруживали в почве практически на всей территории РФ, даже в регионах с коротким холодным летом — в Камчатском крае, Чукотском автономном округе. В ряде случаев яйца токсокар находили в пробах овощей, зелени (Республика Хакасия) и смывах с объектов внешней среды в детских учреждениях (Ульяновская обл.) [17, 18].

Человек заражается круглогодично при попадании инвазионных яиц токсокар в кишечник через загрязненные яйцами почву, воду, продукты питания и руки. Контакт с собакой может привести к заражению

через шерсть. Человек не является источником инвазии при токсокарозе, так как в его организме токсокары паразитируют не в половозрелой, а в личиночной стадии [19].

Эколого-гельминтологическое состояние окружающей среды оказывает влияние на ареал и интенсивность циркуляции возбудителей зоонозных паразитарных заболеваний. Загрязнение объектов внешней среды фекалиями собак, сброс хозяйственно-фекальных сточных вод в водоемы, размывание выгребных ям и надворных туалетов при наводнениях, аварийные ситуации на канализационных коммуникациях и т. д. — факторы, увеличивающие риск заболевания человека гельминтозами, в том числе токсокарозом. При этом основными путями заражения являются контакт с собаками и кошками, почвой, водой открытых водоемов, употребление в пищу овощей, фруктов и зелени, загрязненных яйцами паразитов [20].

Цель исследования — изучить и проанализировать клинко-эпидемиологическую ситуацию по токсокарозу в Астраханской области за 2000–2019 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в лаборатории бактериологических и паразитологических исследований Центра гигиены и эпидемиологии в Астраханской области, а также на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии Астраханского государственного медицинского университета. Были использованы 76 эпидемиологических карт лиц, больных токсокарозом, отчетные формы Центра гигиены и эпидемиологии в Астраханской области за 2000–2019 гг. (20 форм формы 2), 14 журналов серологических исследований.

Диагностика токсокароза у людей осуществлялась согласно методическим указаниям МУК 4.2.3533-18 [21].

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы Microsoft Office Excel (Microsoft Inc., США) и BioStat Professional 5.8.4 (AnalystSoft Inc., США). Определяли процентное выражение ряда данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего с 2000 по 2019 г. на территории Астраханской области было зарегистрировано 89 386 случаев паразитарных инвазий у человека. На долю гельминтозов приходилось 78 834 (88,2%) случая. Общее число случаев токсокарозной инвазии у человека за анализируемый период составило 76 (0,096%). Наибольшее число случаев инвазии человека токсокарами отмечалось в 2010 и 2017 гг., когда было зарегистрировано 10 (13,2%) и 12 (15,8%) случаев соответственно. Зараженность людей токсокарами с 2000 по 2019 г. представлена на рис. 1.

Установлено, что токсокароз регистрировался чаще у женщин, чем у мужчин (42 (55,3%) и 34 (44,7%) случаев

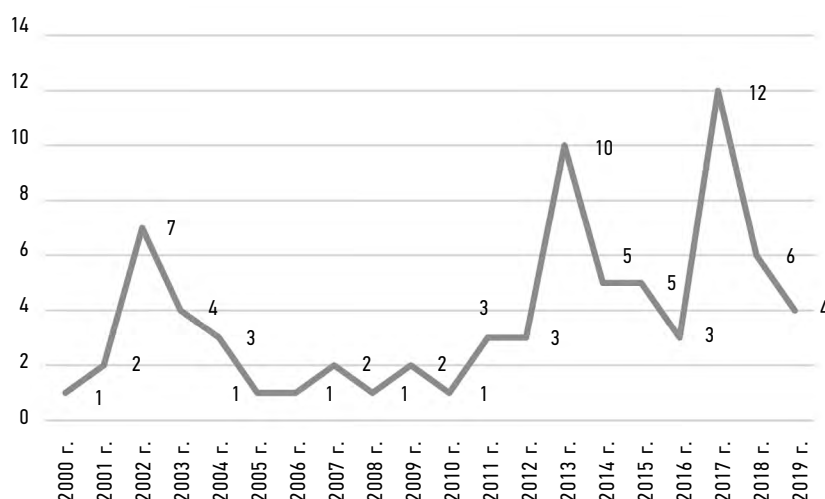


Рис. 1. Число случаев инвазии токсокарами населения Астраханской области за 2000–2019 гг.

Fig. 1. Number of cases of toxocara infestation in the population of the Astrakhan region in 2000–2019

соответственно). Заметим, что данный паразитоз регистрировался как у взрослых, так и у детей. В большинстве случаев токсокарозом болели лица в возрасте от 18 до 72 лет. На их долю приходилось 62 (81,6%) случаев. В 42 (67,7%) случаях токсокарозная инвазия отмечалась у работающих граждан, в 13 (21%) — у лиц пенсионного возраста и в 7 (11,3%) случаях — у лиц, не занятых на производстве.

Доля детей в структуре общей зараженности токсокарозом составила 14 (18,4%) случаев, в том числе неорганизованные дети — 2 (14,3%), дети дошкольного возраста — 5 (35,7%) и школьники — 7 (50%). В 54 (71,1%) случаях токсокароз отмечался у лиц, проживавших в городской местности (рис. 2).

В городской местности наибольшее число случаев токсокароза отмечалось у лиц, проживавших в Ленинском — 17 (31,5%) и Трусовском — 16 (29,6%) районах г. Астрахани. В других городских районах случаи токсокароза регистрировались значительно реже: в Кировском районе — 13 (24,1%) и Советском — 8 (14,8%).

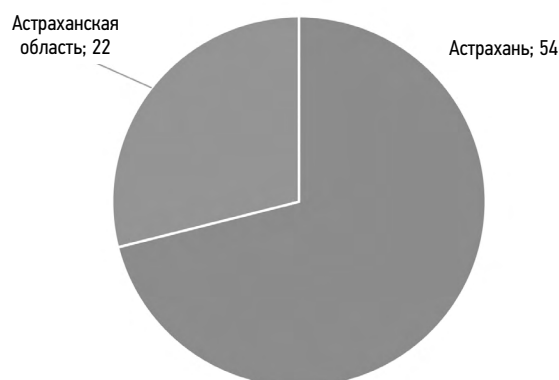


Рис. 2. Зараженность населения Астраханской области токсокарозом в зависимости от места жительства

Fig. 2. Toxocariasis rate in the Astrakhan region depending on the place of residence

На долю сельских районов Астраханской области приходилось 22 (28,9%) случая токсокароза (рис. 3).

В соответствии с клинической классификацией токсокароз проявлялся как типичной формой — 53 (69,7%) случая, так и атипичной (стертой или бессимптомной) — 23 (30,3%) случая. Типичная форма токсокароза у 32 (60,4%) человек проявлялась в виде поражения желудочно-кишечного тракта, у 31 (96,9%) человека — в виде жалоб на боль в эпигастральной области, в 12 (37,5%) случаях — в виде жалоб в правом подреберье, в 4 (12,5%) — вздутием живота, в 7 (21,9%) — снижением и/или отсутствием аппетита и тошнотой, в 30 (93,8%) — кашлем и в 6 (18,8%) — чувством удушья ночью. Кроме того, в 13 (24,5%) случаях токсокароз сопровождался поражением мышц, проявляющимся в виде жалоб на боль в суставах и в 12 (92,3%) случаях — на быструю утомляемость. В 8 (15,1%) случаях отмечалась смешанная форма токсокароза, проявляющаяся у всех в виде жалоб на общую слабость, в 7 (87,5%) случаях — субфебрилитетом, в 6 (75%) случаях — аллергическим насморком и у стольких же — крапивницей, по 3 (37,5%) случая — снижением массы тела и расслоением ногтей соответственно.

В 56 (73,6%) случаях предпосылкой заподозрить что пациенты, возможно, инвазированы токсокарами, позволили результаты профилактического обследования лиц, относящихся к группам риска (кинологи, ветеринары, животноводы и т. д.). Кроме данной категории граждан, диагноз «токсокароз» был выставлен у 6 (7,9%) человек, находящихся в контакте по данному заболеванию (члены семьи), а также у 14 (18,5%) человек, у которых наблюдались характерные симптомы и жалобы.

Клинический диагноз «токсокароз» выставлялся на основании данных клинической картины, иммуноферментного анализа для выявления антител к антигенам токсокар с иммуноглобулинами класса J

(фирма «Вектор-Бест», г. Новосибирск) с титрованием. Результаты анализа: титр антител к антигенам токсокар, равный 1:800 отмечался у 47 (61,8%) человек, титр 1:1600 — у 18 (23,7%) человек и титр 1:3200 — у 6 (7,9%) человек.

При сборе эпидемиологического анамнеза было установлено, что в 62 (81,6%) случаях инвазированные не соблюдают правила личной гигиены, в том числе 15 (19,7%) не моют руки перед едой после посещения улицы и/или общения с животными, 11 (14,5%) имеют привычку облизывать руки, 57 (75,0%) употребляют в пищу не всегда промытые фрукты и овощи, 33 (43,4%) имеют склонность к пикарцизму и 19 (25,0%) — к ониофагии (привычка грызть ногти). Контакт с собаками отмечали 53 (69,7%) пациента, в том числе с бродячими — 11 (20,8%), домашними — 42 (79,2%); контакт с кошками отмечали 7 (9,2%) пациентов, из которых с бродячими кошками — 1 (14,3%), с домашними — 6 (85,7%). Употребление в пищу чистых, промытых фруктов и овощей отмечали 19 (25,0%) заболевших.

Длительность клинической симптоматики токсокароза (от начала появления первых симптомов до выставления окончательного диагноза составляла

от нескольких дней до 2 лет. При этом в 21 (27,6%) случае длительность клинической симптоматики составляла несколько дней, в 16 (21,1%) случаях — 1 мес (рис. 4).

Пациенты, у которых был выставлен диагноз «токсокароз» получали альбендазол в дозе 10 мг/кг в 2 приема в течение 10 дней. Курс лечения составлял от 7 до 14 дней. Кроме антигельминтных препаратов назначались антигистаминные препараты. После курса терапии проводили контрольное лабораторное исследование и при отрицательном результате диагноз снимался.

Санитарно-паразитологический анализ проб почвы, отобранных с территорий детских площадок г. Астрахани и Астраханской области на наличие в ней яиц и личинок гельминтов, а также цист патогенных кишечных простейших показал довольно высокую обсемененность данного объекта окружающей среды яйцами токсокар. Так, показатель контаминации почвы яйцами *Toxocara canis* за период 2000–2004 гг. составил 6% с колебаниями по годам [22]. Почти такая же обсемененность почвы яйцами токсокар сохранялась и в последующие годы (2005–2009 гг.).

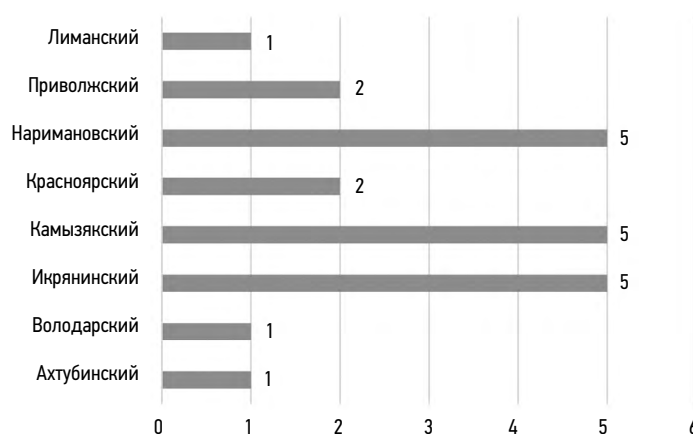


Рис. 3. Число зарегистрированных случаев токсокароза у лиц, проживавших в сельских районах Астраханской области
Fig. 3. Number of registered cases of toxocarasis in people living in rural areas of the Astrakhan region

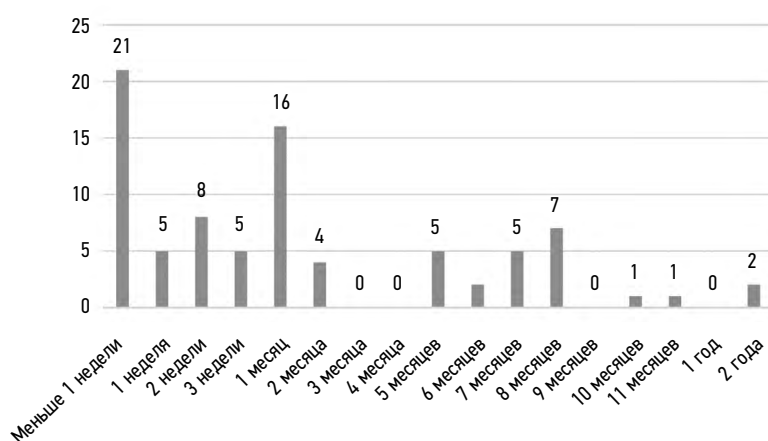


Рис. 4. Длительность клинической симптоматики у лиц, инвазированных токсокарами
Fig. 4. Duration of clinical symptoms in individuals with *Toxocarasis*

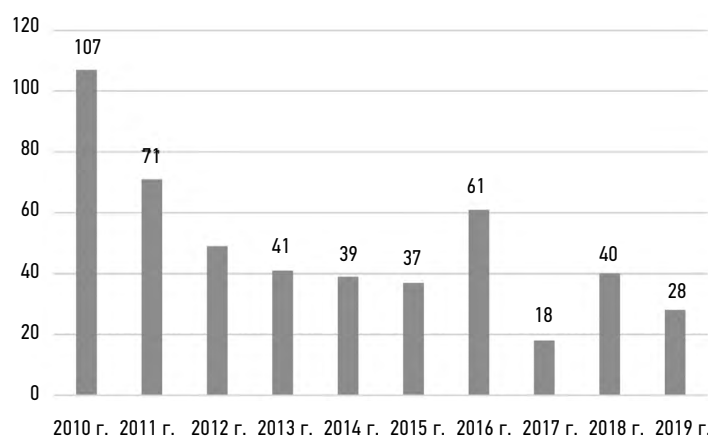


Рис. 5. Контаминация почвы Астраханской области яйцами токсокар за 2010–2019 гг.

Fig. 5. Contamination of the soil of the Astrakhan region with toxocar eggs (2010–2019)

За период с 2010 по 2019 г. контаминация почвы яйцами токсокар продолжала увеличиваться и составила 491 (65,2%) от числа всех положительных находок за данный период (рис. 5).

ВЫВОДЫ

1. В последние годы ситуация по токсокарозу человека в Астраханской области остается весьма напряженной.

2. Токсокароз регистрируется у лиц разных возрастов (дети и взрослые).

3. Основными причинами заражения служит тесный контакт с домашними и бродячими животными, несоблюдение правил личной гигиены, а также склонность к пикарцизму — геофагии.

4. Критериями для постановки диагноза «токсокароз» являлось наличие клинических проявлений инвазии и антител при постановке иммуноферментного анализа 1:800 и выше.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бедлинская Н.Р., Галимзянов Х.М., Буркин А.В., и др. Клинико-лабораторные особенности течения Астраханской риккетсиозной лихорадки у больных с гипертонической болезнью // Астраханский медицинский журнал. 2012. Т. 7, № 2. С. 44–47.
- Галимзянов Х.М., Лазарева Е.Н., Мирекина Е.В. Современные аспекты состояния гемостаза при некоторых арбовирусных инфекциях // Астраханский медицинский журнал. 2012. Т. 7, № 1. С. 27–31.
- Карпенко С.Ф., Галимзянов Х.М., Горева О.Н., Красков А.В. Оптимизация терапии коксидиоза сочетанием стандартного лечения с индуктором интерферонов // Журнал инфектологии. 2015. Т. 7, № S3. С. 43–44.
- Мирекина Е.В., Галимзянов Х.М., Черенова Л.П., Бедлинская Н.Р. Анализ современной эпидемиологической ситуации клинических проявлений Крымской геморрагической лихорадки на территории Астраханской области // Астраханский медицинский журнал. 2019. Т. 14, № 4. С. 36–45. DOI: 10.17021/2019.14.4.36.45
- Мирекина Е.В., Лазарева Е.Н., Хок М.М., и др. Состояние дыхательной системы у больных Конго-Крымской геморрагической лихорадки (ККГЛ) // Международный журнал экспериментального образования. 2013. № 3. С. 143.
- Мирекина Е.В., Лазарева Е.Н., Хок М.М., и др. Влияние окислительного стресса на функциональную активность тромбоцитов у больных Конго-Крымской геморрагической лихорадки (ККГЛ) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013. № 3. С. 149–150.
- Аракельян Р.С., Аракельян А.С., Галимзянов Х.М., и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика дирофиляриоза в Астраханской области // Научно-методический электронный журнал Концепт. 2014. № 20. С. 1286–1290.
- Черенова Л.П., Галимзянов Х.М., Василькова В.В., Красков А.В. Клинико-эпидемиологический анализ случаев бешенства в Астраханской области в 1994–2011 гг. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2014. № 4. С.82–84.
- Думбадзе О.С., Ермакова Л.А., Черникова М.П., Титилян К.Р. Токсокароз — актуальный гельминтоз для России // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2017. № 33. С. 39–42.
- Шипоква Л.Н., Мальгина Е.А., Никулина Е.Г. Токсокароз в Краснодарском крае // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. 2016. № 17. С. 532–534.
- Нестерова Ю.В., Барткова А.Д., Захарова Г.А. Токсокароз — важная проблема для Приморского края // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2017. № 33. С. 43–45.
- Ерофеева В.В., Доронина Г.Н. Эколого-эпидемиологическое значение токсокароза в мегаполисах // III Кавказский экологический форум «Экология, здоровье и образование в XXI веке. Глобальная интеграция современных исследований и технологий». 12–15 октября 2017, Грозный. С. 138–141.
- Бекиш Л.Э. Клинико-эпидемиологические особенности течения висцерального и глазного токсокароза у детей и взрослых Витебска и Витебской области // Клиническая инфектология и паразитология. 2017. Т. 6, № 2. С. 245–248.

14. Ерофеева В.В. Эколого-эпидемиологические проблемы токсокароза в России // Международный научно-исследовательский журнал. 2017. № 6–2. С. 15–19. DOI: 10.23670/IRJ.2017.60.005

15. Барткова А.Д., Нестерова Ю.В., Полякова Л.Ф., Лозинская И.И. Мониторинг токсокароза на территории Приморского края // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2016. № 3. С. 69–72. DOI: 10.18411/hmes.d-2016-115

16. Старостина О.Ю., Романова С.Н. Заболеваемость токсокарозом и серопозитивность к антигенам токсокар у детей в Омской области // Здоровье населения и среда обитания. 2016. № 11. С. 53–56.

17. Старостина О.Ю., Березина Е.С., Романова С.Н. Токсокароз: современное состояние проблемы в Российской Федерации. Сообщение 1: риск заражения населения токсокарозом на территории России // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015. Т. 14. № 2. С. 13–18.

18. Ермакова Л.А., Думбадзе О.С., Твердохлебова Т.И., Хуторянина И.В. Эпидемиологические аспекты токсокароза // Инфекция и иммунитет. 2017. № 5. С. 864.

19. Баум Т.Г., Первишко О.В., Шашель В.А., Лупаш Н.Г. Клинико-эпидемиологические особенности токсокароза у детей // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. Т. 24. № 4. С. 18–21. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-4-18-21

20. Паутова Е.А., Щучинова Л.Д., Довгалёв А.С., Астанина С.Ю. Санитарно-паразитологические и эпизоотологические аспекты токсокароза в Республике Алтай // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. 2015. № 16. С. 335–337.

21. Методические указания МУК 4.2.3533-18 «Иммунологические методы лабораторной диагностики паразитарных болезней». М., 2018. 47 с. Режим доступа: <https://www.meganorm.ru/Data2/1/4293733/4293733844.pdf> Дата обращения: 07.07.21.

22. Постнова В.Ф., Шендо Г.Л., Постнов А.Б. Интенсивность циркуляции возбудителя токсокароза в окружающей среде в Астраханской области за период 2010–2014 // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. 2016. № 17. С. 360–362.

REFERENCES

1. Bedlinskaja NR, Galimzjanov KhM, Burkin AV, et al. Clinico-laboratory peculiarities of the astrakhanian rickettsial fever (arf) course in patients with hypertonic disease. *Astrakhan Medical Journal*. 2012;7(2): 44–47. (In Russ.).
2. Galimzjanov KhM, Lazareva EN, Mirekina EV. The modern aspects of the hemostasis condition in certain arboviral infections. *Astrakhan Medical Journal*. 2012;7(1):27–31. (In Russ.).
3. Karpenko SF, Galimzjanov KhM, Goreva ON, Kraskov AV. Optimizacia terapii koksiielleza sochetaniem standartnogo lechenia s induktorom interferonov. *Zhurnal infectologii*. 2015;7(S3):43–44. (In Russ.).
4. Mirekina EV, Galimzjanov HM, Cherenova LP, Bedlinskaja NR. Analysis of the modern epidemiological situation and clinical manifestations of crimean hemorrhagic fever on the territory of the Astrakhan region. *Astrakhan Medical Journal*. 2019;14(4):36–45. (In Russ.). DOI: 10.17021/2019.14.4.36.45
5. Mirekina EV, Lazareva EN, Hok MM, et al. Sostoyanie dyhatel'noj sistemy u bol'nyh Kongo-Krymskoj gemorragicheskoy lihoradki (KKGL). *Mezhdunarodnyj zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*. 2013;(3):143. (In Russ.).
6. Mirekina EV, Mirekina EV, Lazareva EN, Hok MM, et al. Vliyanie oksidativ'nogo stressa na funkcionirovanie aktivnost' trombocitov u bol'nyh Kongo-Krymskoj gemorragicheskoy lihoradki (KKGL). *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy*. 2013;(3):149–150. (In Russ.).
7. Arakel'jan RS, Arakel'jan AS, Galimzjanov KhM, et al. Kliniko-jepidemiologicheskaja harakteristika dirofiljarioza v Astrahanskoj oblasti. *Nauchno-metodicheskij elektronnyj zhurnal Koncept*. 2014;(20):1286–1290. (In Russ.).
8. Cherenova LP, Galimzjanov HM, Vasil'kova VV, Kraskov AV. The clinical and epidemiological analysis of rabies cases by astrakhan region over the period of 1994–2011. *Infectious Diseases: News, Views, Education*. 2014;(4):82–84. (In Russ.).
9. Dumbadze OS, Ermakova LA, Chernikova MP, Titirjan KR. Toxocariasis is a topical helminthiasis for russia. *Dal'nevostochnyj Zhurnal Infekcionnoj Patologii*. 2017;(33):39–42. (In Russ.).
10. Shipokva LN, Mal'gina EA, Nikulina EG. Toksokaroz v Krasnodarskom krae. *Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami*. 2016;(17):532–534. (In Russ.).
11. Nesterova JuV, Bartkova AD, Zaharova GA. Toxocarosis — current issue in the primorsk territory. *Dal'nevostochnyj Zhurnal Infekcionnoj Patologii*. 2017;(33):43–45. (In Russ.).
12. Erofeeva VV, Doronina GN. Jekologo-jepidemiologicheskoe znachenie toksokaroza v megapolisah III Kavkazskij jekologicheskij forum "Jekologija, zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. Global'naja integracija sovremennyh issledovaniy i tehnologii". 12–15 oktjabrja 2017. Groznyj: 138–141. (In Russ.).
13. Bekish LJe. Clinical and epidemiological peculiarities of the course of visceral and ocular toxocarosis in children and adults of vitebsk and vitebsk region. *Clinical Infectology and Parasitology*. 2017;6(2):245–248. (In Russ.).
14. Erofeeva VV. Ecological and epidemiological problems of toxocarosis in Russia. *International Research Journal*. 2017; (6–2):15–19. (In Russ.). DOI: 10.23670/IRJ.2017.60.005
15. Bartkova AD, Nesterova JuV, Poljakova LF, Lozinskaja IL. Monitoring of toxocarosis in primorsky region of Russia. *Health. Medical Ecology. Science*. 2016;(3):69–72. (In Russ.). DOI: 10.18411/hmes.d-2016-115
16. Starostina OJu, Romanova SN. Zabolevaemost' toksokarozom i seropozitivnost' k antigenam toksokar u detej v Omskoj oblasti. *Population Health and Life Environment*. 2016;11:53–56. (In Russ.).
17. Toxocariasis: current state of the Russian Federation. Message 1: risk of toxocariasis infection of the population on the territory of the Russian Federation *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2015;14(2):13–18. (In Russ.).
18. Ermakova LA, Dumbadze OS, Tverдохлебова TI, Hutorjanina IV. Jepidemiologicheskije aspekty toksokaroza. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2017;S:864. (In Russ.).
19. Baum TG, Pervishko OV, Shashel' VA, Lupash NG. Kliniko-jepidemiologicheskije osobennosti toksokaroza u detej. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;24(4):18–21. (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-4-18-21

20. Pautova EA, Shhuchinova LD, Dovgaljov AS, Astanina SJu. Sanitary-parasitological and epizootological aspects of toxocara canis infection in the republic of altai. *Teorija i Praktika Bor'by s Parazitarnymi Boleznjami*. 2015;16:335–337. (In Russ.).

21. Metodicheskie ukazaniya MUK 4.2.3533-18 Immunologicheskie metody laboratornoj diagnostiki parazitarnyh boleznej. Moscow;

2018: p. 47. (In Russ.). Available from: <https://www.meganorm.ru/Data2/1/4293733/4293733844.pdf>

22. Postnova VF, Shendo GL, Postnov AB. The intensity of the circulation of the pathogen in the environment toxocariasis in the astrakhan region for the period 2010-2015. *Teorija i Praktika Bor'by s Parazitarnymi Boleznjami*. 2016;(17):360–362. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Рудольф Сергеевич Аракельян**, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: rudolf_astrakhan@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-7549-2925; SPIN-код: 9245-8543

Виктория Александровна Ирдеева, клинический ординатор; e-mail: irdv.vi@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2722-4074

Елена Ивановна Окунская, врач-инфекционист-гельминтолог; e-mail: okunska@bk.ru; ORCID: 0000-0002-3005-1787

Светлана Федоровна Карпенко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: carpencko.swet@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7770-272X

Геннадий Леонидович Шендо, главный врач; ORCID: 0000-0002-0969-8543

AUTHORS INFO

***Rudolf S. Arakelian**, associate professor, candidate of medical sciences; e-mail: rudolf_astrakhan@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-7549-2925; SPIN code: 9245-8543

Victoria A. Irdeeva, clinical intern; e-mail: irdv.vi@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2722-4074

Elena I. Okunskaya, infectious diseases doctor-helminthologist; e-mail: okunska@bk.ru; ORCID: 0000-0002-3005-1787

Svetlana F. Karpenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: carpencko.swet@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7770-272X

Gennadiy L. Shendo, chief physician; ORCID: 0000-0002-0969-8543

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Научная статья

УДК 616.361-089.819.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma74767>

ХОЛЕДОХОЛИТИАЗ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Е.С. Жеребцов, П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Изучены различные подходы в диагностике и хирургическом лечении больных желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом, дана оценка возможностям применения современных методов лечения заболевания и предложена стратегия профилактики оставления конкрементов желчевыводящих протоков. Актуальность данной проблемы обусловлена разнообразием методов диагностики и хирургического лечения холедохолитиаза, высокой частотой заболевания и отсутствием единого подхода к обследованию и выбору метода хирургического лечения больных желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом, что определяет необходимость изучения данной проблемы и выявления оптимальных подходов к обследованию и лечению, в том числе с использованием современных минимально инвазивных методов лечения. Анализ диагностической ценности различных методов обследования и результатов операций основывался на опыте лечения 154 больных желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом, в клинике факультетской хирургии имени С.П. Федорова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. На основании полученных данных о диагностической ценности различных методов исследования сформирован алгоритм обследования больных желчнокаменной болезнью, позволяющий своевременно выявить холедохолитиаз. Проанализированы результаты различных подходов к хирургическому лечению больных желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом. Установлено, что при отсутствии общесоматических противопоказаний и наличии технической возможности целесообразно применение одноэтапного подхода к хирургическому лечению. Определено, что при лечении больных желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом, необходим индивидуальный подход, учитывающий характер течения заболевания и его осложнений, коморбидный статус пациента и технические возможности конкретного стационара. Последовательность и сроки операций при двухэтапном подходе должны определяться с учетом острых состояний и коморбидности пациента. Установлено, что использование современных минимально инвазивных технологий, таких, как транспапиллярная и чреспузырная холедохоскопия, дозированная папиллотомия и применение методики «рандеву» при канюлировании большого сосочка двенадцатиперстной кишки, позволяет улучшить результаты хирургического лечения и снизить риск развития осложнений. Транспапиллярная и чреспузырная наноэлектроимпульсная литотрипсия являются альтернативными способами разрешения крупного холедохолитиаза как при одноэтапном, так и при двухэтапном лечении.

Ключевые слова: холедохолитиаз; минимально инвазивные технологии; холедохоскопия; контактная наноэлектроимпульсная литотрипсия; методика «рандеву»; одноэтапное хирургическое лечение.

Как цитировать:

Жеребцов Е.С., Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А. Холедохолитиаз: современные возможности диагностики и хирургического лечения // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 109–116. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma74767>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma74767>

CHOLEDOCHOLITHIASIS: MODERN POSSIBILITIES OF DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT

E.S. Zherebtsov, P.N. Romashchenko, N.A. Maistrenko

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Studies have examined various approaches in the diagnosis and surgical treatment of patients with cholelithiasis complicated by choledocholithiasis, evaluated the possibilities of using modern methods of treating the disease, and proposed a strategy to prevent the abandonment of bile duct concretions. The relevance of this problem is related to the variety of diagnostic and surgical treatment methods of choledocholithiasis, high disease frequency, and nonexistence of a unified approach to the examination and choice of surgical treatment in patients with cholelithiasis complicated by choledocholithiasis. These issues indicate the need to study this problem and identify optimal approaches to examination and treatment, including modern minimally invasive methods of treatment. The analysis of the diagnostic value of various examination methods and surgical outcomes was based on the experience of treating 154 patients with cholelithiasis complicated by choledocholithiasis in the clinic of the S.P. Fedorov Faculty of Surgery of the S.M. Kirov Military Medical Academy. An algorithm for examining patients with cholelithiasis was formed based on the diagnostic value of various research methods, which allows timely detection of choledocholithiasis. The results of various approaches to the surgical treatment of patients with cholelithiasis complicated by choledocholithiasis were analyzed. In the absence of general somatic contraindications and the availability of technical capabilities, a one-stage approach to surgical treatment was suggested. Moreover, an individual approach is necessary for the treatment of patients with cholelithiasis complicated by choledocholithiasis, taking into account the nature of the disease course and its complications, comorbid status of the patient, and technical capabilities of a particular hospital. The sequence and timing of operations with a two-stage approach should be determined, taking into account the acute conditions and comorbidities of the patient. The use of modern minimally invasive technologies, such as transpapillary and trans-bubble choledochoscopy, dosed papillotomy, and “rendezvous” technique for the cannulation of the large papilla of the duodenum, allows us to improve the results of surgical treatment and reduce the risk of complications. Transpapillary and trans-bubble nanoelectroimpulse lithotripsy are alternative methods of resolving major choledocholithiasis in both one-stage and two-stage treatment.

Keywords: choledocholithiasis; minimally invasive technologies; choledochoscopy; contact nanoelectroimpulse lithotripsy; “rendezvous” technique; one-stage surgical treatment.

To cite this article:

Zherebtsov ES, Romashchenko PN, Maistrenko NA. Choledocholithiasis: modern possibilities of diagnosis and surgical treatment. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):109–116. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma74767>

Received: 01.07.2021

Accepted: 14.08.2021

Published: 18.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

По данным интраоперационной холангиографии (ИОХГ) холедохолитиаз (ХЛ) встречается у 8–18% больных, прооперированных по поводу желчнокаменной болезни (ЖКБ) [1]. Внедрение малоинвазивных хирургических технологий, с одной стороны, позволило улучшить результаты хирургического лечения ЖКБ, с другой — создало предпосылки для увеличения частоты возникновения резидуального ХЛ в среднем до 5% от общего числа прооперированных больных [2]. К возникновению резидуального ХЛ приводят также трудности своевременной диагностики первичного ХЛ, его бессимптомное течение у 3–12% больных, а также недооценка большинством хирургов данной проблемы и, как следствие, возникновение дефектов диагностики и лечения [3, 4]. В 45% случаев причиной механической желтухи, возникшей после холецистэктомии, является резидуальный ХЛ [5]. Среди больных, предъявляющих жалобы после холецистэктомии, его частота в настоящее время составляет 10–20% [2, 6]. Он приводит к развитию таких серьезных осложнений, как холангит, панкреатит и других, а в 0,6–0,9% случаев к летальному исходу [3, 7]. Несмотря на распространенность ХЛ и совершенствование хирургической и эндоскопической техники за последние десятилетия, в настоящее время отсутствуют единые диагностический и лечебный алгоритмы [8–10]. Своевременное выявление конкрементов холедоха позволяет выстроить оптимальную тактику лечения конкретного больного и определить необходимый объем операции. Следовательно, в алгоритм обследования больных ЖКБ перед выполнением холецистэктомии должны быть включены методики, позволяющие достоверно диагностировать ХЛ.

Различными авторами предлагаются как одноэтапные, так и двухэтапные подходы к хирургическому лечению больных ЖКБ, осложненной ХЛ. Одним из преимуществ одноэтапного лечения является снижение риска возникновения резидуального ХЛ за счет санации желчевыводящих путей (ЖВП) после отключения желчного пузыря, содержащего конкременты [11–13]. Применение современных хирургических и эндоскопических инструментов позволяет минимизировать операционную травму, снизить риск развития осложнений и выполнения нерадикальных операций, тем самым улучшить результаты хирургического лечения. Одним из перспективных направлений является применение методов прямой визуализации просвета холедоха — холедохоскопии. В настоящее время существуют технические возможности применения холедохоскопии как антеградно (через пузырный проток или холедохотомическое отверстие), так и ретроградно — через большой сосочек двенадцатиперстной кишки (БСДК). Они позволяют оценить просвет ЖВП визуально, тем самым снижая риск оставления конкрементов [8, 14–17]. Для лечения пациентов с крупными конкрементами холедоха с целью минимизации операционной травмы предлагаются различные методики

литотрипсии, самой перспективной из которых в настоящее время представляется наноэлектроимпульсная, позволяющая сформировать ударную волну в толще самого конкремента [18, 19]. Однако требуется дополнительное и тщательное изучение современных методов лечения ХЛ для определения показаний к их применению.

Изучение различных аспектов хирургического лечения ЖКБ в клинике факультетской хирургии имени С.П. Федорова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова связаны с именем Сергея Петровича Федорова, который занялся разработкой различных аспектов хирургической науки, в том числе и хирургией ЖВП, став впоследствии основоположником отечественной научной школы хирургии ЖВП в России. После ухода из жизни Сергея Петровича Федорова его научная школа продолжила свое развитие в его учениках, эволюционировав с накоплением опыта в отдельную дисциплину — гепатобилиарную хирургию. Несмотря на более чем вековую историю хирургического лечения ХЛ, проблема его лечения актуальна и в настоящее время. Обозначенный Сергеем Петровичем Федоровым подход к лечению ЖКБ, осложненной ХЛ, оставался основным в течение всего XX в., а в отдельных случаях сохраняет актуальность и в наши дни. Однако разработка и внедрение малоинвазивных технологий, таких как лапароскопия, эндоскопия при помощи гибкой фиброоптики, с одной стороны, позволили минимизировать операционную травму, с другой — привели к необходимости улучшения дооперационной и интраоперационной диагностики ХЛ с целью профилактики оставления конкрементов желчных протоков после холецистэктомии, а также минимизации операционной травмы при их извлечении. Таким образом, проблема достоверной своевременной диагностики и оптимального хирургического лечения больных ХЛ не утрачивает свою актуальность и в настоящее время [20].

Цель исследования — изучить различные подходы к диагностике и лечению ХЛ и сформировать стратегию профилактики оставления конкрементов ЖВП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены результаты обследования и лечения 2829 больных различными формами ЖКБ, проходивших лечение в клинике факультетской хирургии имени С.П. Федорова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова в период с 2010 по 2019 г., из которых были отобраны 208 пациентов с подозрением на ХЛ. Основную группу составили 154 больных, у которых ХЛ в ходе операции с выполнением ИОХГ или эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) был подтвержден, контрольную — 54 пациента с достоверно исключенным ХЛ.

Обследование больных проводили в соответствии с действующими протоколами и рекомендациями по диагностике и лечению различных форм желчнокаменной болезни. Детальному анализу подвергнуты результаты лабораторных исследований — уровня общего

и прямого билирубина, трансаминаз (аспартатамино-трансферазы — АСТ, аланинаминотрансферазы — АЛТ), а также инструментальных — трансабдоминального ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопии (ФГДС), магнитно-резонансной холангиографии (МРХГ), ИОХГ и ЭРХПГ. Кроме того, оценены совместные диагностические возможности предлагаемого диагностического алгоритма.

В основную группу вошли 95 (61,7%) женщин и 59 (38,3%) мужчин в возрасте от 24 до 89 лет, средний возраст которых составил $61,1 \pm 1,3$ год, средний индекс массы тела (ИМТ) — $28,5 \pm 0,39$. Среди пациентов преобладали лица пожилого и старческого возраста ($n = 106; 68,8\%$). Высокий операционно-анестезиологический риск (III–IV балла) по классификации американского общества анестезиологов (The American Society of Anesthesiologists — ASA) был установлен у 65 (42,2%) больных.

ХЛ в данной группе больных диагностирован на фоне хронического калькулезного холецистита у 110 (71,4%) больных, различных форм острого холецистита — у 23 (14,9%), в том числе флегмонозного — у 16 (10,4%), гангренозного — у 2 (1,4%), эмпиема желчного пузыря — у 1 (0,7%), а также осложненного развитием окопупырного инфильтрата — у 4 (2,6%). Резидуальный ХЛ выявлен у 21 (13,6%) больного.

Одноэтапный подход к хирургическому лечению пациентов основной группы был осуществлен у 56, двухэтапный — у 77. Отдельно выделена группа больных резидуальным ХЛ ($n = 21$), у которых было возможно изучение только второго этапа лечения ввиду выполнения первичного оперативного вмешательства в других стационарах. Оценку одно- и двухэтапных хирургических подходов проводили по таким параметрам, как суммарная длительность операций, длительность нахождения в отделении анестезиологии и реанимации (ОАиР) и продолжительность стационарного лечения.

Контрольную группу составили больные с подозрением на холедохолитиаз по результатам дооперационного обследования, у которых холедохолитиаз в ходе операции был исключен. В эту группу вошли 29 (53,7%) женщин и 25 (46,3%) мужчин в возрасте от 20 до 80 лет. Контрольная группа была сопоставима с исследуемой по полу, возрасту,

ИМТ. По результатам до- и интраоперационного обследования у 32 (59,3%) больных выявлен хронический холецистит, у 21 (38,8%) больного — флегмонозный, у 1 (1,9%) — гангренозный. Большинству больных ($n = 51; 94,3\%$) выполнена лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ), 3 больным (5,7%) — холецистэктомия из лапаротомного доступа, в их числе 1 больному (1,9%) выполнена конверсия с лапароскопического на лапаротомный доступ по причине выраженного спаечного процесса в гепатобилиарной области.

Сравнение показателей после оценки нормальности распределения производили по средним величинам. Для сравнения средних величин использовали *t*-критерий Стьюдента и доверительные интервалы. Достоверным считали различия с уровнем значимости $p \leq 0,05$. Были изучены причины осложнений хирургического лечения и неудачных холедохолитозэкстракций (ХЛЭ). Диагностическая значимость оценивалась и сравнивалась по следующим показателям: чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность, точность.

На основании полученных данных предложена стратегия профилактики оставления конкрементов ЖВП. Дана оценка возможности применения современных минимально инвазивных методик лечения на основании имеющегося опыта применения.

Результаты и их обсуждение. Изучение результатов лабораторных и инструментальных методов обследования в основной и контрольной группах позволило установить их диагностическую значимость и предложить алгоритм обследования больных ЖКБ для своевременной диагностики ХЛ. Наибольшую значимость среди показателей лабораторных исследований выявили у билирубина, и, особенно, прямой его фракции. Их точность составила 68,71 и 83,33% соответственно. Точность печеночных трансаминаз составила около 71% как для АЛТ, так и для АСТ (табл. 1).

Среди инструментальных методик обследования наименьшую точность в диагностике ХЛ выявили у ФГДС, которая составила 72,22%, а наибольшую — 89,19% — у МРХГ. УЗИ органов брюшной полости в нашем исследовании продемонстрировало средние результаты, его точность составила 84,88% (см. табл. 1). Полученные данные значимо не отличаются от таковых в мировой литературе [1, 3].

Таблица 1. Прогностическое значение лабораторных и инструментальных методик обследования в диагностике ХЛ

Table 1. Prognostic value of laboratory and instrumental methods of examination in the diagnosis of choledocholithiasis

Показатель, %	Методики обследования								
	лабораторные				инструментальные			суммарные	
	ОБ	ПБ	АСТ	АЛТ	ФГДС	УЗИ	МРХГ	УЗИ + МРХГ	УЗИ + МРХГ + ИОХГ
Ч	66,90	89,62	68,15	72,79	44,12	66,67	86,36	82,35	100
С	73,58	57,69	80,77	67,31	97,37	96,23	93,33	96,23	100
ПЦ	87,16	89,62	90,20	85,34	93,75	91,67	95,00	93,33	100
ОЦ	45,35	57,69	49,41	48,61	66,07	82,26	82,35	89,47	100
Т	68,72	83,33	71,66	71,28	72,22	84,88	89,19	90,80	100

Примечание: Ч — чувствительность; С — специфичность; ПЦ — положительная прогностическая ценность; ОЦ — отрицательная прогностическая ценность; Т — точность; ОБ — общий билирубин; ПБ — прямой билирубин.

С учетом полученных результатов прогностической ценности изученных методик целесообразно выполнение скринингового обследования, включающего оценку уровня общего и прямого билирубина, АСТ, АЛТ, ФГДС и УЗИ у всех больных ЖКБ на дооперационном этапе. При повышении вышеперечисленных лабораторных показателей, а также при появлении по результатам ФГДС или УЗИ косвенных (отсутствие поступления желчи из (БСДК), расширение ЖВП, наличие мелких конкрементов в желчном пузыре) или прямых (визуализация конкремента в желчевыводящих путях) данных необходимо дополнительное обследование, включающее МРХГ и ИОХГ. Нами определены суммарная точность УЗИ + МРХГ и УЗИ + МРХГ + ИОХГ для оценки диагностической ценности такого подхода, которые составили 90,8 и 100% соответственно, что свидетельствует об эффективности предложенного алгоритма.

Изучение литературных источников продемонстрировало отсутствие консенсуса по вопросу диагностики ХЛ среди мировых специалистов в лечении ЖКБ. Однако большинством авторов наиболее ценным в дооперационной диагностике ХЛ признаются оценка печеночных ферментов (билирубина, АСТ, АЛТ) и УЗИ [1–3, 7].

Одноэтапный подход к хирургическому лечению ЖКБ, осложненной ХЛ, использовали в лечении 56 больных (1-я группа): ЛХЭ с чреспузырным удалением конкрементов ЖВП и дренированием по Холстеду ($n = 40$), у 6 (15%) из них выполнена конверсия доступа на лапаротомию с холедохолитотомией и дренированием по Керу в связи со сложностями при операции из лапароскопического доступа; ЛХЭ с холедохолитотомией и дренированием по Керу ($n = 2$); лапаротомия, холецистэктомия с холедохолитотомией и дренированием по Керу ($n = 7$); ЛХЭ с транспапиллярной ХЛЭ в рамках одной анестезии по методике «рандеву» и дренированием по Холстеду ($n = 7$). Заметим, что у 37 из 40 больных, которым выполняли ЛХЭ с чреспузырной ХЛЭ, размер конкрементов холедоха не превышал 7 мм. Однако у 3 был диагностирован крупный холедохолитиаз (размер конкрементов составил от 14 до 23 мм) и выполнена чреспузырная контактная электроимпульсная холедохолитотрипсия под контролем холедохоскопии, что позволило избежать выполнения холедохолитотомии или широкой папиллосфинктеротомии.

Развитие послеоперационных осложнений при одноэтапном подходе отмечено у 3 больных. Кровотечения ($n = 2$): на 8-е сутки после ЛХЭ с чреспузырной ХЛЭ на фоне коагулопатии вследствие тяжелой механической желтухи (класс С по Э.И. Гальперину) и печеночной недостаточности из сосуда большого сальника, что потребовало выполнения релапароскопии с конверсией на лапаротомию; на 4 сутки после ЛХЭ с транспапиллярной ХЛЭ по методике «рандеву» на фоне нормокоагуляции из эпигастральной троакарной раны, выявление источника и остановка кровотечения осуществлены при релапароскопии. Внутривнутрибрюшное желчеистечение ($n = 1$), вследствие миграции дренажа Кера

после лапароскопии, конверсии на лапаротомию и холецистэктомии с холедохолитотомией, разрешено путем эндоскопического стентирования ЖВП.

Двухэтапный подход (2-я группа) к лечению ЖКБ, осложненной ХЛ предприняли у 77 больных. Больные 2-й группы были разделены на две подгруппы — А и Б, в зависимости от последовательности выполнения этапов. Первую подгруппу (2А) составили пациенты, которым выполнена транспапиллярная ХЛЭ с последующей холецистэктомией ($n = 50$) в сроки от 6 дней до 4 мес (в среднем $81,4 \pm 8,8$ дней). В этой подгруппе разрешение ХЛ осуществили после дозированной папиллотомии у 39 больных, папиллосфинктеротомии по причине крупного ХЛ — у 11 пациентов. Вторую подгруппу (2Б) составили 27 больных, которым выполнили холецистэктомию с последующим разрешением ХЛ через транспапиллярный доступ в сроки от 6 дней до 1 мес (в среднем $14 \pm 2,8$ дней). Папиллосфинктеротомия выполнена 8 больным, папиллотомия — у 19 пациентов. Причиной выполнения ЛХЭ первым этапом у 18 больных (группа 2Б) стало развитие деструктивного холецистита, потребовавшее срочного хирургического лечения. Применение такого подхода у остальных 9 больных было обусловлено выявлением ХЛ интраоперационно при выполнении плановой ЛХЭ в сочетании с невозможностью санировать ЖВП в один этап по причине высоких анестезиологических рисков ($n = 4$) или безуспешных попыток ХЛЭ через пузырный проток ($n = 5$). 36 пациентам 2-й группы, после реализации двух этапов лечения, выполнили от 1 до 3 дополнительных операций. Их причинами стали у 28 (36,4%) больных неудачи при попытке устранения ХЛ, что создало необходимость выполнения повторных ХЛЭ. Только лишь транспапиллярный доступ для разрешения ХЛ не всегда эффективен — в некоторых случаях удаление конкрементов через пузырный проток дает лучшие результаты. Кроме того, контрастирование ЖВП при рассеченном сосочке не позволяет создать достаточного давления контрастного препарата в протоках, что ведет к искажению результатов холангиографии и повышает риск оставления конкрементов. Развитие осложнений, которые явились показанием к хирургическому лечению, отметили у 6 больных: кровотечения из папиллотомной раны ($n = 3$), желчеистечение в брюшную полость вследствие негерметичного стояния дренажа ($n = 2$), послеоперационный панкреатит ($n = 1$).

Сравнительный анализ результатов хирургического лечения позволил установить достоверные снижения сроков стационарного лечения, длительности операции и лечения в ОАиР. Определено, что при одноэтапном подходе средняя длительность стационарного лечения в клинике составила $21,97 \pm 2,24$ день, что достоверно ($p = 0,017$) ниже сроков лечения при двухэтапном подходе, которые составляют $25,97 \pm 2,4$ дней. Также выявлено значимое ($p = 0,04$) снижение средней длительности хирургического лечения при одноэтапном подходе, составившей $218,75 \pm 20,6$ мин, по сравнению

с двухэтапным, средняя длительность которого составила $253,83 \pm 25,04$ мин. Установлено, что при одноэтапном подходе средняя длительность необходимого лечения больных в ОАиР составила $51,12 \pm 14,92$ ч, это достоверно ($p = 0,016$) меньше, чем при двухэтапном подходе, составившей $78,32 \pm 16,29$ ч. Установлено, что двухэтапный хирургический подход характеризовался большим количеством осложнений (67,8%), чем при одноэтапном (35,4%).

Изучение мировой литературы свидетельствует о том, что авторы чаще предлагают двухэтапный подход к хирургическому лечению больных ЖКБ, осложненной ХЛ, в котором первым этапом рекомендуется выполнение эндоскопической ХЛЭ, а затем — холецистэктомия [1, 2, 7, 21]. Однако полученные нами данные указывают на преимущества одномоментного разрешения ХЛ и выполнения холецистэктомии. В последние годы публикуются исследования, доказывающие преимущества одноэтапного лечения, которые заключаются в снижении суммарной продолжительности операции, сроков стационарного лечения и реабилитации, а соответственно, и затрат на лечение пациента. Кроме того, преимуществом одноэтапного лечения по данным ряда авторов [11–13] является снижение риска возникновения резидуального ХЛ, так как санация ЖВП выполняется уже после отключения желчного пузыря. Применение одноэтапного подхода также позволяет снизить риск развития кровотечений и послеоперационных панкреатитов за счет минимизации травмы БСДК при операциях по методике «рандеву», а выполнение ЛХЭ с чреспузырной ХЛЭ, при сохранении анатомических особенностей БСДК, снизить риск развития кровотечений и избежать рецидивирующих холангитов в отдаленном послеоперационном периоде. Об этом свидетельствуют не только результаты, полученные нами ранее [22] и в ходе исследования, но и мировой литературы [2, 11–13].

Транспапиллярная ХЛЭ после эндоскопической папиллотомии выполнена 21 больному резидуальным ХЛ (3-я группа). Среднее время стационарного лечения в данной группе составило $16,7 \pm 2,3$ дня. Средняя длительность оперативного лечения $87,1 \pm 10,9$ мин, после чего потребовалось в среднем $42,4 \pm 8$ ч лечения в ОАиР. Меньше сроки лечения в клинике, длительность операции и лечения в ОАиР в данной группе пациентов обусловлены невозможностью учесть данные первых этапов лечения — холецистэктомий, выполненных в сторонних организациях, поэтому в сравнительную оценку они не вошли. У 4 больных транспапиллярная ХЛЭ корзиной Дормиа под контролем ЭРХПГ в лечении резидуального ХЛ оказалась успешной только со 2–3 попытки. Осложнения хирургического лечения возникли в 3 (14,29%) случаях. Полученные нами данные соответствуют представленным в литературе [7]. Отметим, что в эту группу пациентов также вошли 2 больных с крупным холедохолитиазом (размер конкрементов 13 мм и 15 мм), которым выполнили транспапиллярную наноэлектроимпульсную холедохолитотрипсию под контролем транспапиллярной

холедохоскопии, что позволило избежать широкого рассечения БСДК, выполнив дозированную папиллотомию длиной 4 и 5 мм соответственно.

Опыт кафедры факультетской хирургии имени С.П. Федорова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова по применению чреспузырной и транспапиллярной холедохоскопии свидетельствует об улучшении результатов лечения больных при использовании визуализирующих методик. Ряд авторов в своих работах также показывает преимущества чреспузырной или транспапиллярной холедохоскопии, доказывая их эффективность и многочисленные преимущества за счет прямой визуализации протоков, однако ввиду относительно высокой стоимости и требований к хорошим манипуляционным навыкам оператора широкого распространения эти методики пока не получили. При этом встречаются сообщения об успешном опыте применения минимально инвазивных хирургических и эндоскопических методов лечения, направленных на устранение желчной гипертензии [8, 14–17, 23, 24].

Полученные нами данные по внедрению в практику современного способа литотрипсии при помощи наноэлектроимпульсного воздействия позволили уверенно фрагментировать даже очень плотные конкременты до необходимого размера. За счет этого стало возможным минимизировать рассечение БСДК либо вовсе избежать его повреждения. Отсутствуют риски механической литотрипсии, связанные с отрывом корзинки или ее вклинения вместе с конкрементом в БСДК. Данная методика разрушения конкрементов холедоха, в отличие от гидроимпульсной, оказывает минимальное повреждающее воздействие на окружающие ткани при четком позиционировании, что позволяет избежать повреждения стенок холедоха и формирования в дальнейшем рубцовых стриктур. По литературным данным, наноэлектроимпульсная литотрипсия с успехом используется на протяжении последних 10 лет в разрушении конкрементов мочевыделительной системы. В литературе описываются ее преимущества в виде формирования ударной волны непосредственно в самом конкременте, а не в окружающей жидкости. Такое непосредственное воздействие улучшает разрушающую способность литотриптора, за счет чего размер формируемых отломков уменьшается и снижается расстояние миграции отломков конкремента при передаче импульса. В отдельных сообщениях описываются преимущества наноэлектроимпульсной литотрипсии при сравнении с гидроимпульсной и лазерной [7, 19, 21, 25].

Накопленный в настоящее время на кафедре факультетской хирургии имени С.П. Федорова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова опыт применения представленных современных методик лечения ХЛ показывает перспективы их клинического применения наряду с классическими методиками. Необходимо продолжить уточнение показаний и противопоказаний к их применению, отработать методики их использования. Однако уже сейчас можно предположить, что после

накопления опыта эти методики займут лидирующие позиции в лечении больных ХЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рациональное применение одноэтапного подхода к хирургическому лечению у больных ЖКБ, осложненной ХЛ, позволяет улучшить результаты хирургического лечения, снизить сроки лечения и риск развития осложнений. Использование современных методик

чреспузырной и транспапиллярной холедохоскопии при наработке достаточного опыта и прохождения «кри-вой обучения» позволит улучшить результаты хирургического лечения за счет прямой визуализации. Применение современного метода разрушения крупных (10 мм и более) конкрементов ЖВП — наноэлектроимпульсной холедохолитотрипсии — позволяет избежать значительного разрушения сфинктерного аппарата БСДК, тем самым снижая риск развития осложнений эндоскопической папиллосфинктеротомии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Manes G., Paspatis G., Aabakken L., et al. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline // *Endoscopy*. 2019. Vol. 51, No. 5. P. 472–491. DOI: 10.1055/a-0862-0346
2. Williams E., Beckingham I., Sayed G.E., et al. Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS) // *Gut*. 2017. Vol. 66, No. 5. P. 765–782. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312317
3. Lammert F., Acalovschi M., Ercolani G., et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones // *J Hepatol*. 2016. Vol. 65, No. 1. P. 146–181. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.005
4. Quaresima S. A 23-year experience with laparoscopic common bile duct exploration // *HPB (Oxford)*. 2017. Vol. 19, No. 1. P. 29–35. DOI: 10.1016/j.hpb.2016.10.011
5. Бебуришвили А.Г., Зюбина Е.Н., Веденин Ю.И., и др. Мультицентриковой анализ нозологической структуры синдрома механической желтухи // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2016. № 4. С. 50–54.
6. Гусева Л.В., Брехов Е.И., Бурдина Е.Г., и др. Патология органов пищеварения у больных после холецистэктомии (хирургические аспекты) // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2019. № 1. С. 24–31. DOI: 10.26269/q9kr-fm77
7. Buxbaum J.L., Fehmi S.M.A., Sultan S., et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis // *Gastrointestinal endoscopy*. 2019. Vol. 89, No. 6. P. 1075–1105. DOI: 10.1016/j.gie.2018.10.001
8. Gupta N. Role of laparoscopic common bile duct exploration in the management of choledocholithiasis // *World J Gastrointest Surg*. 2016. Vol. 8, No. 5. P. 376–381. DOI: 10.4240/wjgs.v8.i5.376
9. Ромащенко П.Н., Жеребцов Е.С. Современный подход к хирургическому лечению холедохолитиаза // *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2021. Т. 40, № S1. С. 133–136.
10. Османов З.А., Жеребцов Е.С. Современные малоинвазивные технологии в лечении холедохолитиаза // *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2021. Т. 40, № S1. С. 245–249.
11. Мерсаидова К.И., Прудков М.И., Нишневич Е.В., и др. Лапароэндоскопические вмешательства при холецистохоледохолитиазе (техника rendezvous) // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019. № 7. С. 36–41. DOI: 10.17116/hirurgia201907136
12. Bansal V.K., Misra M.C., Rajan K., et al. Single-stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two-stage endoscopic stone extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with concomitant gallbladder stones and common bile duct stones: a randomized controlled trial // *Surg Endosc*. 2014. Vol. 28, No. 3. P. 875–885. DOI: 10.1007/s00464-013-3237-4
13. Jiang X., Yang G., Wang K., et al. Clinical Efficacy Analysis of the Combination of the Laparoscope and Preoperative or Intraoperative Duodenoscope in the Treatment of Cholecystolithiasis with Choledocholithiasis: A Retrospective Study // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2019. Vol. 29, No. 12. P. 1539–1543. DOI: 10.1089/lap.2019.0541
14. Zhang J.F., Du Z.Q., Lu Q., et al. Risk Factors Associated With Residual Stones in Common Bile Duct Via T Tube Cholangiography After Common Bile Duct Exploration // *Medicine*. 2015. Vol. 94, No. 26. P. e1043. DOI: 10.1097/MD.0000000000001043
15. Anderloni A., Auriemma F., Fugazza A., et al. Direct peroral cholangioscopy in the management of difficult biliary stones: a new tool to confirm common bile duct clearance. Results of a preliminary study // *J Gastrointest Liver Dis*. 2019. Vol. 28, No. 1. P. 89–94. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.281.bil
16. Ishida Y., Itoi T., Okabe Y. Current Status and Future Perspective in Cholangiopancreatography // *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019. Vol. 17, No. 3. P. 327–341. DOI: 10.1007/s11938-019-00238-1
17. Tsapaki V., Papastergiou V., Giannakopoulos A., et al. Management of difficult bile duct stones and indeterminate bile duct structures: Reduced ERCP radiation exposure with adjunct use of digital single-operator cholangioscopy // *Physica Medica*. 2019. Vol. 64. P. 69–73. DOI: 10.1016/j.ejmp.2019.06.002
18. Мартон А.Г., Гудков А.В., Дьямант В.М., и др. Сравнительное исследование эффективности электроимпульсного и электрогидравлического литотрипторов in vitro // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013. Т. 4. С. 90–96
19. Бабак А.И., Можаяева Е.А., Расковалов Д.А., и др. Чресфи-стульная наноэлектроимпульсная литотрипсия в лечении холедохолитиаза // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019. № 1. С. 25–28.
20. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Алиев А.К. Научная школа профессора С.П. Федорова. СПб.: Гуманистика, 2020. 264 с.
21. Tazuma S., Unno M., Igarash Y., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2016 // *Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 52, No. 3. P. 276–300. DOI: 10.1007/s00535-016-1289-7
22. Ромащенко П.Н., Феклюнин А.А., Майстренко Н.А., и др. Транс-папиллярные эндоскопические операции: предикторы осложнений и профилактика их развития // *Эндоскопическая хирургия*. 2021. Т. 27, № 1. С. 40–48. DOI: 10.17116/endoskop20212701140
23. Sejpal D.V., Sejpal D.V., Trindade A.J., et al. Digital cholangioscopy can detect residual biliary stones missed by occlusion cholangiogram in ERCP: a prospective tandem study // *Endosc Int Open*. 2019. Vol. 7, No. 4. P. E608–E614. DOI: 10.1055/a-0842-6450
24. Прядко А.С., Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н. и др. Мало-инвазивные технологии в диагностике и лечении хронического панкреатита // *Анналы хирургической гепатологии*. 2012. Т. 17, № 2. С. 55–64.
25. Мерзликин Н.В., Подгорнов В.Ф., Семичев Е.В. и др. Методы лечения холедохолитиаза // *Бюллетень сибирской медицины*. 2015. Т. 14, № 4. С. 99–109.

REFERENCES

- Manes G, Paspatis G, Aabakken L, et al. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. 2019;51(5):472–491. DOI: 10.1055/a-0862-0346
- Williams E, Beekingham I, Sayed GE, et al. Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut*. 2017;66(5):765–782. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312317
- Lammert F, Acalovschi M, Ercolani G, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol*. 2016;65:146–181. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.005
- Quaresima S. A 23-year experience with laparoscopic common bile duct exploration. *HPB (Oxford)*. 2017;19(1):29–35. DOI: 10.1016/j.hpb.2016.10.011
- Beburishvili AG, Zyubina EN, Vedenin Yul, et al. Multicenter analysis of the syndrome jaundice nosology structure in the Volgograd region (clinico-epidemiological study). *Journal of VolgSMU*. 2016;4(60):50–54. (In Russ.).
- Guseva LV, Brekhov EI, Burdina EG. Pathology of the digestive system in patients after cholecystectomy (surgical aspects). *Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik*. 2019;1:24–31. DOI: 10.26269/q9kr-fm77
- Buxbaum JL, Fehmi SMA, Sultan S, et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2019;89(6):1075–1105. DOI: 10.1016/j.gie.2018.10.001
- Gupta N. Role of laparoscopic common bile duct exploration in the management of choledocholithiasis. *World J Gastrointest Surg*. 2016;8(5):376–381. DOI: 10.4240/wjgs.v8.i5.376
- Romashchenko PN, Zherebtsov ES. Sovremennyy podhod k hirurgicheskomu lecheniyu holeholitiaz. *Izvestia of the Russian Military Medical Academy*. 2021;40(S1):133–136. (In Russ.).
- Osmanov ZA, Zherebtsov ES. Sovremennye maloinvazivnye tekhnologii v lechenii holeholitiaz. *Izvestia of the Russian Military Medical Academy*. 2021;40(S1):245–249. (In Russ.).
- Mersaidova KI, Prudkov MI, Nishnevich EV, et al. Laparoscopic rendezvous surgery for cholecystocholedocholithiasis (in Russian only). *Pirogov Journal of Surgery*. 2019;7:36–41. (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia201907136
- Bansal VK, Misra MC, Rajan K, et al. Single-stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two-stage endoscopic stone extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with concomitant gallbladder stones and common bile duct stones: a randomized controlled trial. *Surg Endosc*. 2014;28(3):875–885. DOI: 10.1007/s00464-013-3237-4
- Jiang X, Yang G, Wang K, et al. Clinical Efficacy Analysis of the Combination of the Laparoscope and Preoperative or Intraoperative Duodenoscope in the Treatment of Cholecystolithiasis with Choledocholithiasis: A Retrospective Study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2019;29(12):1539–1543. DOI: 10.1089/lap.2019.0541
- Zhang JF, Du ZQ, Lu Q, et al. Risk Factors Associated With Residual Stones in Common Bile Duct Via T Tube Cholangiography After Common Bile Duct Exploration. *Medicine*. 2015;94(26):e1043. DOI: 10.1097/MD.0000000000001043
- Anderloni A, Auriemma F, Fugazza A, et al. Direct peroral cholangioscopy in the management of difficult biliary stones: a new tool to confirm common bile duct clearance. Results of a preliminary study. *J Gastrointest Liver Dis*. 2019;28(1):89–94. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.281.bil
- Ishida Y, Itoi T, Okabe Y. Current Status and Future Perspective in Cholangiopancreatography. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019;17(3):327–341. DOI: 10.1007/s11938-019-00238-1
- Tsapaki V, Papastergiou V, Giannakopoulos A, et al. Management of difficult bile duct stones and indeterminate bile duct structures: Reduced ERCP radiation exposure with adjunct use of digital single-operator cholangioscopy. *Physica Medica*. 2019;64:69–73. DOI: 10.1016/j.ejmp.2019.06.002
- Martov AG, Gudkov AV, Diamant VM, et al. Comparative study of the efficacy of the electroimpulse and electrohydraulic lithotripters in vitro. *Experimental Clinical Urology*. 2013;4:90–96. (In Russ.).
- Babak AI, Mozhayeva EA, Raskovalov DA, et al. Transfistular nano-electroimpulse lithotripsy in the treatment of choledocholithiasis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;1:25–28. (In Russ.).
- Romashchenko PN, Maistrenko NA, Aliev AK. *Nauchnaya shkola professora S.P. Fedorova. Saint Petersburg: Gumanistika*; 2020;264 p. (In Russ.).
- Tazuma S, Unno M, Igarash Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2016. *Journal of Gastroenterology*. 2016;52(3):276–300. DOI: 10.1007/s00535-016-1289-7
- Romashchenko PN, Feklyunin AA, Maistrenko NA, et al. Transpapillary endoscopic surgery: predictors of complications and prevention of their development. *Endoscopic Surgery*. 2021;27(1):40–48. (In Russ.) DOI: 10.17116/endoskop20212701140
- Sejpal DV, Sejpal DV, Trindade AJ, et al. Digital cholangioscopy can detect residual biliary stones missed by occlusion cholangiogram in ERCP: a prospective tandem study. *Endosc Int Open*. 2019;7(4):E608–E614. DOI: 10.1055/a-0842-6450
- Pryadko AS, Maistrenko NA, Romashchenko PN, et al. Minimally invasive technologies in diagnostics and treatment of chronic pancreatitis. *Annals of HPB Surgery*. 2012;17(2):55–64. (In Russ.).
- Merzlikin NV, Podgornov VF, Semichev EV, et al. The methods of choledocholithiasis treatment. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2015;14(4):99–109. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Евгений Сергеевич Жеребцов**, адъюнкт;
e-mail: zherebtsoves@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8276-4279;
SPIN-код: 3554-0000

Павел Николаевич Ромащенко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: romashchenko@rambler.ru;
ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN-код: 3850-1792

Николай Анатольевич Майстренко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: nik.m.47@mail.ru;
ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN-код: 2571-9603

AUTHORS INFO

***Eveniy S. Zherebtsov**, adjunct;
e-mail: zherebtsoves@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8276-4279;
SPIN code: 3554-0000

Pavel N. Romashchenko, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: romashchenko@rambler.ru,
ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN code: 3850-1792

Nicolay A. Maistrenko, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: nik.m.47@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8918-1730;
SPIN code: 2571-9603

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Научная статья

УДК 611.349

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75673>

ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГАНГЛИОЗНЫХ СПЛЕТЕНИЙ СИГМОВИДНОЙ КИШКИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МЕДЛЕННО-ТРАНЗИТНЫМ ЗАПОРОМ

Е.И. Чумасов¹, П.Н. Ромащенко², Н.А. Майстренко², В.Б. Самедов²,
Е.С. Петрова¹, Д.Э. Коржевский¹

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Морфологическое исследование резецированных участков ободочной кишки, полученных на кафедре факультетской хирургии им. С.П. Федорова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, в результате хирургического лечения больных тяжелой формой хронического медленно-транзитного запора заключалось в оценке изменений в структурах ганглиозных сплетений. Рассмотрены три случая (женщины в возрасте 37–40 лет). С помощью окраски толуидиновым синим по Ниссля в ганглиозных сплетениях (Ауэрбаха и Мейсснера) сигмовидной кишки у больных хроническим медленно-транзитным запором обнаружены различной степени патологические изменения. В всех случаях подробно описаны реактивные, дистрофические, тяжелые дегенеративно-некротические изменения ганглиозных клеток, а также факт их гибели. Наряду с патологическими изменениями нервных клеток в миентеральном нервном сплетении описан глиоз, особенности нейроно-глиальных взаимоотношений, а также впервые установлен факт гибели ганглиозных клеток в толстой кишке человека при активном участии специализированных астроцитоподобных глиальных клеток. В третьем случае в миентеральном ганглиозном сплетении сигмовидного отдела ободочной кишки была выявлена картина выраженной дисплазии и дисганглиогеноза, а в циркулярном мышечном слое отмечено наличие диффузных лимфо-моноцитарных инфильтратов. Продemonстрированные патологические изменения в энтеральной нервной системе при хроническом медленно-транзитном запоре отражают проявления нейропатии, могут служить основной причиной нарушения нормальных функций кишечника и части симптомов, от которых страдают пациенты.

Ключевые слова: хронический медленно-транзитный запор; функциональный запор; толстая кишка; ганглиозные нервные клетки; миентеральное ганглиозное сплетение; подслизистое ганглиозное сплетение; энтеральная нервная система.

Как цитировать:

Чумасов Е.И., Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Самедов В.Б., Петрова Е.С., Коржевский Д.Э. Патогистологическое исследование ганглиозных сплетений сигмовидной кишки больных хроническим медленно-транзитным запором // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 117–124. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75673>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75673>

PATHOHISTOLOGICAL STUDY OF THE GANGLION PLEXUSES OF THE SIGMOID COLON IN PATIENTS WITH CHRONIC SLOW-TRANSIT CONSTIPATION

E.I. Chumasov¹, P.N. Romashchenko², N.A. Maistrenko², V.B. Samedov², E.S. Petrova¹, D.E. Korzhevsky¹

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The morphological study of the resected sections of the colon obtained at the S.P. Fedorov Department of Faculty Surgery of S.M. Kirov Military Medical Academy, as a result of surgical treatment of patients with severe chronic slow-transit constipation, included an assessment of the changes in the structures of ganglion plexuses. Three cases were considered (women, aged 37–40 years). Various degrees of pathological changes were detected in the ganglion plexuses (Auerbach and Meissner) of the sigmoid colon from patients with chronic slow-transit constipation using Nissl's toluidine blue staining. In all cases, reactive, dystrophic, severe degenerative-necrotic changes of ganglion cells, as well as the details of their death, were described in detail. Along with pathological changes in nerve cells in the myenteric nerve plexus and gliosis, features of neuron–glial relationships were described, and the death of ganglion cells in the human colon with the active participation of specialized astrocyte-like glial cells was also established for the first time. In the third case, a pattern of pronounced dysplasia and dysgangliogenesis was revealed in the myenteric ganglion plexus of the sigmoid colon, and the presence of diffuse lymph–monocytic infiltrates was noted in the circular muscle layer. Pathological changes in the enteric nervous system in chronic slow-transit constipation reflect neuropathy, which can serve as the main cause of impaired intestinal functions and of some symptoms.

Keywords: chronic slow-transit constipation; functional constipation; large intestine; ganglion nerve cells; myenteric ganglion plexus; submucosal ganglion plexus; enteric nervous system.

To cite this article:

Chumasov EI, Romashchenko PN, Maistrenko NA, Samedov VB, Petrova ES, Korzhevsky DE. Pathohistological study of the ganglion plexuses of the sigmoid colon in patients with chronic slow-transit constipation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):117–124. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75673>

Received: 05.07.2021

Accepted: 20.08.2021

Published: 03.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

Хронический запор представляет собой важную медико-социальную проблему во всех странах мира и является инвалидизирующим заболеванием, прежде всего, из-за снижения социальной активности, психоэмоциональной устойчивости и качества жизни больных [1–3]. При всем многообразии существующих лабораторно-инструментальных возможностей нет исчерпывающего понимания этиопатогенеза заболевания и, как следствие, определения полноценного объема проводимого лечения для достижения наилучших результатов в виде восстановления моторно-эвакуаторной функции толстой кишки [2, 4]. Актуальность исследования толстой кишки связана и с другими ее важнейшими жизненно необходимыми функциями (пищеварительной, иммунной и др.), с большим числом еще мало изученных заболеваний, с недостатком фундаментальных знаний в области их этиологии и патогенеза, а также молекулярно-клеточных механизмов регуляции физиологической и репаративной регенерации желудочно-кишечного тракта человека. Кроме того, для запора, а также ряда других заболеваний толстой кишки, таких как болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника, неспецифический язвенный колит, характерны нарушения функциональной активности стенки кишки, возникновение воспалительных процессов в подслизистом слое и слизистой оболочке [5]. Имеются работы, в которых авторы отмечают различные патологические изменения в ганглиях энтеральной нервной системы (ЭНС) при старении, карциноме, врожденных генетических заболеваниях, проявляющихся дисплазией нервных клеток или дисганглиогенозом, как, например, при болезни Гиршпрунга [6–9]. Известно, что многочисленные безмиелиновые волокна МС в подавляющем числе являются производными отростков различных типов ганглиозных клеток самого сплетения [10, 11]. Нервные волокна объединяются в пучки и стволы, которые и составляют собственно трехмерную, широкопетливую сеть, окружающую в виде футляра кишечную трубку. Основная роль ганглиозных клеток МС заключается в иннервации мышечной ткани, обеспечении регуляции моторики и перистальтики стенки кишки [11]. К сожалению, вопросы этиопатогенеза энтеральной нервной системы при различных заболеваниях толстой кишки человека, в частности при хроническом медленно-транзитном запоре (ХМТЗ), до сих пор остаются малоизученными. По мнению большинства клиницистов, хирургов и физиологов, для успешного лечения, последующей восстановительной терапии и более точной оценки структурных изменений в энтеральной нервной системе необходимы морфологические сведения, полученные специальными нейрогистологическими методами, позволяющими оценить состояние ганглиозных сплетений и в целом нарушение иннервации толстой кишки при упомянутых заболеваниях.

Цель исследования — оценить патогистологические изменения в стенке толстой кишки у больных тяжелой формой хронического медленно-транзитного запора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использован резекционный материал, полученный на кафедре факультетской хирургии им. С.П. Федорова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Рассматриваются три случая (женщины в возрасте 37–40 лет). Объектом и материалом исследования служили фрагменты сигмовидной кишки, полученные в результате оперативного вмешательства по поводу ХМТЗ. Фрагменты кишки фиксировали в 10% растворе формальдегида и в растворе цинк-этанол-формальдегида [12]. После обезвоживания в спиртах возрастающей концентрации материал заливали в парафин и изготавливали срезы толщиной 5 мкм. Для выявления ганглиозных нервных клеток (НК) использовали классический нейрогистологический метод окраски толудиновым синим по Нисслю, а также общегистологический метод окраски гематоксилином-эозином для выявления глии и других окружающих тканей. Окраска по Нисслю позволяет не только избирательно выявить различные типы НК, но и оценивать ядерно-цитоплазматические взаимоотношения, а также по состоянию хроматофильного вещества в цитоплазме нейронов охарактеризовать их нормальное или патологическое состояние в соответствии с существующей классификацией НК в норме и патологии [10, 13]. Для исследования нервных клеток периферической нервной системы применяли иммуногистохимическую реакцию на периферин. В качестве первичных антител использовали кроличьи поликлональные антитела (Agilent, Соединенные Штаты Америки — США). Вторичными реагентами служили реактивы из набора Reveal Polyvalent HRP/DAB Detection System kit (Spring Bioscience, США). Для осуществления отрицательного контроля иммуногистохимических реакций на часть срезов вместо раствора первичных антител наносили их разбавитель (Agilent, США). Анализ гистологических препаратов осуществляли с помощью микроскопа «DM 750» и цифровой камеры ICC 50 фирмы «Leica» (Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С помощью окраски по Нисслю в различных отделах толстой кишки у больных ХМТЗ выявлены два основных ганглиозных сплетения: миентеральное, или ауэрбахово, сплетение (МС) и подслизистое, или мейсснерово (ПС) [14, 15].

Ганглиозное сплетение и его фрагменты наблюдались практически на всех срезах между продольным и концентрическим мышечными слоями стенки толстой кишки и прослеживались по всей ее длине в проксимодистальном направлении (рис. 1а, б, в). Средняя толщина

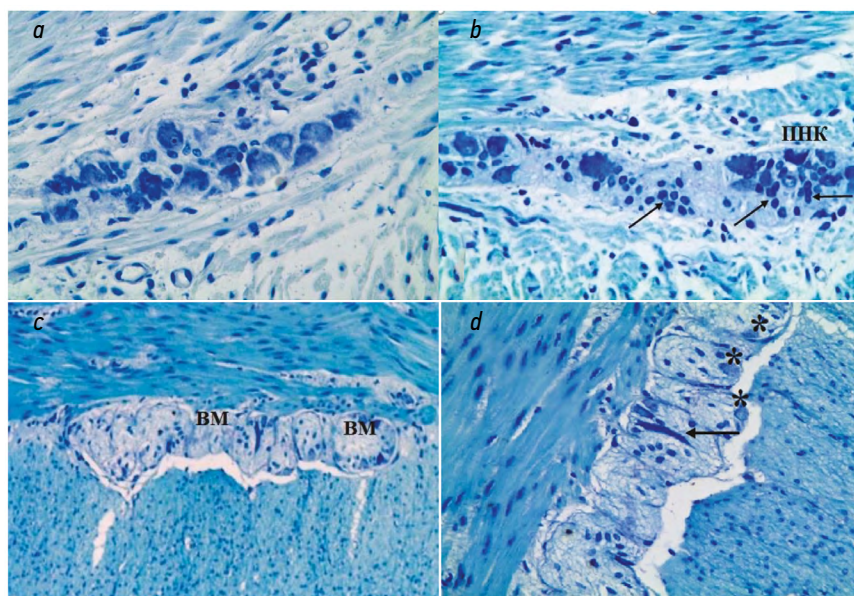


Рис. 1. Фрагменты МС в сигмовидной кишке больных ХМТЗ: *a* — ганглиозные клетки с признаками реактивных и дистрофических изменений (1-й случай); *b* — нейроны с признаками деструктивных, дегенеративных изменений, частичной их гибели и активного глиоза (2-й случай); *c* — аганглионарный участок сплетения (3-й случай); *d* — выпадение нейронов в ганглиях МС в стенке кишки больной (3-й случай). Стрелки — глиальные островки; ПНК — пикнотичная нервная клетка; VM — вакуолизированные макрофаги; звездочки — единичные «клетки-тени». Окраска толуидиновым синим по Нисслю. Ув. $\times 400$

Fig. 1. Fragments of the myenteric ganglion plexus in the sigmoid colon of patients with chronic slow-transit constipation: *a* — ganglion cells with signs of reactive and dystrophic changes (case 1); *b* — neurons with signs of destructive, degenerative changes, their partial death, and active gliosis (case 2); *c* — aganglionic plexus site (case 3). *d* — loss of neurons in the MNS ganglia in the intestinal wall of a patient with chronic slow-transit constipation (case 3). Arrows, glial islands; PNA, pyknotic nerve cell; VM, vacuolized macrophages; asterisks, single “shadow cells.” Coloration with toluidine blue according to Nissli; increase $\times 400$

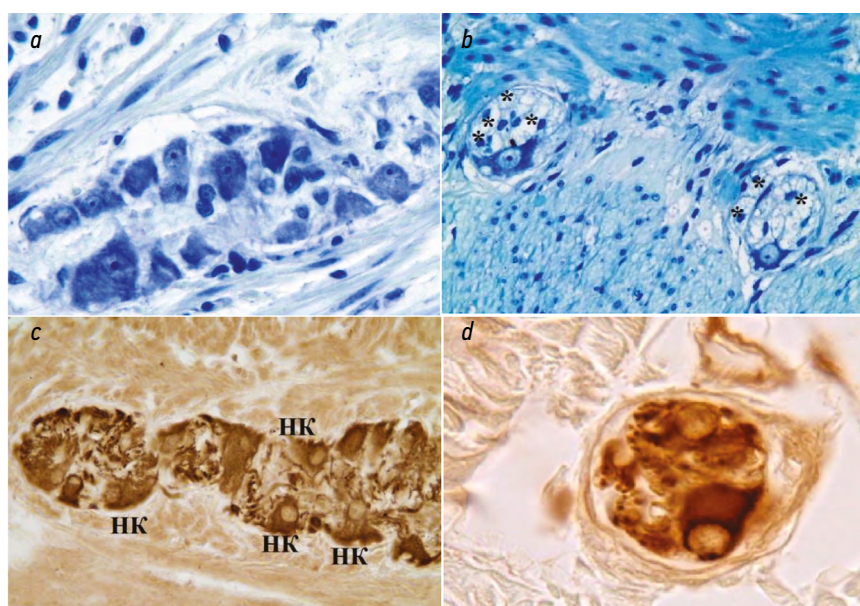


Рис. 2. Нервные клетки различных размеров и формы в ганглиях МС и ПС сигмовидной кишки больных ХМТЗ: *a* — реактивно измененные нервные клетки на продольном срезе тяжа МС (1-й случай), *b* — единичные сохранившиеся нервные клетки на поперечном срезе тяжа ганглиозного сплетения при дисплазии (2-й случай); *c* — нейроциты в плотном окружении нервных волокон (1-й случай); *d* — микроганглии в ПС стенки кишки. НК — нервные клетки, звездочки — вакуолизированные астроцитоподобные клетки. Окраска толуидиновым синим по Нисслю (*a*, *b*); иммуногистохимическая реакция на периферин (*c*, *d*). Ув. $\times 400$ (*a*, *b*, *c*), $\times 1000$ (*d*).

Fig. 2. Nerve cells of various sizes and shapes in the ganglia of the Meissner nerve plexus (MNP) of the sigmoid colon of patients with chronic slow-transit constipation. *a* — reactively altered nerve cells on the longitudinal section of the MNP strand (1 case), *b* — single preserved nerve cells on the cross section of the ganglion plexus strand in dysplasia (2 cases); *c* — neurocytes in a dense environment of nerve fibers (1 case); *d* — microganglia in the submucosal nerve plexus of the intestinal wall. HK, nerve cells; asterisks, vacuolized astrocyte-like cells. Coloration with toluidine blue according to Nissli (*a*, *b*); immunohistochemical reaction to peripherin (*c*, *d*). Increase $\times 400$ (*a*, *b*, *c*); $\times 1000$ (*d*).

тяжей, составляющих сплетение, на поперечных срезах варьировала от 50 до 150 мкм. Нервные клетки в сплетении располагаются не только в виде ганглиев, но и, внутри межганглионарных стволиков и пучков, в виде мелких групп, рядов клеток, цепочек и отдельных нейроцитов. В МС сигмовидной кишки исследованных случаев обнаружены НК с различными признаками реактивных, дистрофических и тяжелых дегенеративных изменений (см. рис. 1*b, c*).

На срезах видно, что плотность расположения нейронов в тяжах и стволиках неодинакова, связано это с гибелью части нейронов. НК в ганглиях в МС имеют различные размеры (от 25 до 45–55 мкм) и форму: округлую, треугольную, сильно вытянутую, неправильную (см. рис. 1*a, b, c*). Для большинства НК характерны ацентрично расположенные ядра и, в большей или меньшей степени выраженности, хроматофильная цитоплазма. Эти изменения свидетельствуют о том, что значительная часть НК ганглия находится в реактивном функциональном состоянии, отражающем признаки «аксональной реакции» (см. рис. 1*a*). Некоторые из них имеют гомогенную, слабо окрашенную в голубой цвет цитоплазму с низкой хроматофильностью и слабо проявляющимися контурами ядра. У других зерна и глыбки нисслевского вещества располагаются в виде ободка по периферии цитоплазмы. Третьи имеют сморщенный вид, интенсивно темно-синего цвета цитоплазму и гиперхромное ядро. Их, согласно данным Ю.М. Жаботинского [10] и Н.Е. Ярыгина [16], следует отнести к типу, «темных» или «пикнотичных», нейронов. Эти типы нейронов встречаются во всех трех исследованных случаях. Кроме того, в некоторых ганглиях ЭНС наблюдаются немногочисленные группы и/или одиночные клетки с характерными морфологическими признаками интактных нейронов. Они имеют крупные размеры тела (от 40 до 60 мкм в диаметре), неправильную форму, большой объем цитоплазмы с выраженными глыбками нисслевского вещества, крупное пузырьковидное светлое ядро с одним хорошо различимым ядрышком. Такие клетки можно нередко видеть как в сохранившихся, так и в запустевших ганглиозных сплетениях (см. рис. 1*a, 2a, b*). О функциональной активности нервных клеток свидетельствует наличие у них иммунореактивных отростков, выявляющихся селективно на маркер — периферин (см. рис. 2*b*).

В ганглиях МС толстой кишки наблюдаются также НК с признаками тяжелой патологии: на стадиях глыбчатого и зернистого распада цитоплазмы, в состоянии некробиотических изменений — «клетки-тени» (без видимых цитоплазматических органелл и ядра). В некоторых ганглиях, особенно во 2-м и 3-м случаях, часто наблюдаются НК с сильно сморщенным, небольших размеров ядром и вакуолизированной цитоплазмой (см. рис. 1*b*).

Сравнительный анализ срезов показал, что в разных местах исследуемых отделов сигмовидной кишки в макро- и микроганглиях находятся НК не только

с признаками реактивных, дистрофических, дегенеративных, тяжелых патологических изменений, но также погибшие клетки. Морфологические признаки гибели ганглиозных клеток в МС были зарегистрированы во всех случаях: редко в 1-м, чаще во 2-м и особенно выраженные — выпадение или дисплазия НК и дисганглиогенез в 3-м случае (см. рис. 1*b, d*).

Особого внимания требует вопрос, касающийся изменений нейроглиальных взаимоотношений в ганглиозных сплетениях. Согласно данным литературы, в работах, выполненных с помощью трансмиссионной электронной микроскопии и иммуногистохимии [6, 17], в ганглиях ЭНС животных и человека обнаружен уникальный тип глии — астроцитоподобные клетки (АС), сходные по строению и функции с астроцитами центральной нервной системы, а также нейролеммоциты и шванновские клетки, свойственные вегетативным ганглиям. АС хорошо определяются по гиперхромным, округлой формы ядрам, размеры которых варьируют до 15 до 25 мкм. Цитоплазма этих клеток не всегда четко выражена при окраске толуидиновым синим. Однако в очагах гибели или распада НК при окраске по Нисслю среди астроцитоподобных элементов можно дифференцировать два вида клеток: мелкие — фиброзные и более крупные — плазматические глиальные клетки. Последние определяются по гомогенной, сероватого цвета цитоплазме с сильно уплощенными «разлапистыми» отростками.

Количество и локализация ганглиозных клеток (ГК) в ганглиях сильно варьируют. В некоторых ганглиях они расположены разреженно, иногда вблизи НК. В ганглиях с патологически измененными НК наблюдается выраженный глиоз и образование очаговых скоплений ГК, состоящих из 5–15 клеток (см. рис. 1*b*). Они вплотную окружают нейроны, часть инвагинированы в цитоплазму. В местах контактов АС с НК иногда видны проявления отека межклеточного пространства, неравномерность контуров тела НК, их вакуолизация, наличие продуктов распада цитоплазмы, то есть все признаки гибели нейронов. Рядом с дегенерирующими НК и очагами окружающих их АС в ганглиях видны запустевшие участки, свободные от нейронов. Они определяются по наличию в этих местах в зависимости от тяжести патологических изменений, большего или меньшего количества специализированных, по нашему предположению, «вакуолизированных АС». Запустевшие участки имеют крупные размеры, сравнимые с таковыми НК (до 35–55 мкм), овальное или в виде полумесяца гиперхромное ядро темно-синего цвета и сильно вакуолизированную цитоплазму, содержащую прозрачную жидкость (вероятно, экссудативную). Пока что трудно установить природу этих клеток — являются ли они глиальными или моноцитарными, и ответить на вопрос, участвуют ли они в фагоцитозе нейронов. Однако подобные морфологические картины присутствия или замещения вакуолизированными АС мест погибших НК отражают функциональные

механизмы гибели нейронов с их участием. Эти факты частично согласуются с известными данными литературы об участии глиальных клеток в процессах гибели НК. Свето- и электронномикроскопически было показано, что сателлитные клетки спинномозговых ганглиев животных, например, при определенных обстоятельствах нарушения иннервации участвуют в удалении продуктов распада НК путем нейронофагии, и на месте гибели остаются только «глиальные узелки Нажотта» [10, 13, 14, 17, 18]. В то время как в ганглиях ЭНС, по нашему предположению, АС принимают самое активное участие в гибели ГК МС. Однако по какому механизму гибнут НК при ХМТЗ в толстой кишке (путем апоптоза или иным способом), пока неясно.

Выявлено, что ПС отделено от МС широким слоем рыхлой соединительной ткани с многочисленными кровеносными, лимфатическими сосудами, тучными клетками. Его микроганглии состоят из небольшого числа (от 3 до 7) НК, окружены пучками коллагеновых волокон и близко прилегают к мышечной пластинке слизистой оболочки. Нейроны ПС значительно мельче, чем в МС, размеры их составляют от 20 до 35 мкм в диаметре, и они имеют округлую или треугольную форму тела и более темную окраску ядра и цитоплазмы (см. рис. 2*д*).

Иногда микроганглии находятся на значительном расстоянии друг от друга и связаны между собой тонкими пучками безмиелиновых нервных волокон. В литературе имеются данные, указывающие, что НК ПС участвуют в иннервации гладкомышечной пластинки, желез, сосудов и крипт слизистой оболочки [11, 19]. В ганглиях ПНС сплетения, так же как и в МС, обнаруживаются признаки деструктивно-дистрофических изменений НК. Однако в целом патологический характер морфологических изменений в них значительно менее выражен, чем в МС.

Во 2-м и 3-м случаях обнаружены выраженные изменения со стороны лимфоидных фолликулов (ЛФ), расположенных на границе подслизистой и слизистой оболочек. В норме они располагаются обычно на достаточно большом расстоянии друг от друга и имеют, как правило, одинаковые размеры. Однако в упомянутых случаях

установлено заметное увеличение числа ЛФ и их гипертрофия. В одном поле зрения иногда насчитывалось не один или два, а до 5–8 гипертрофированных узлов. Кроме того, были выявлены факты воспаления — диффузной и очаговой лимфо-моноцитарной инфильтрации в слизистой оболочке, в некоторых участках мышечных слоев, вокруг и внутри ганглиозных сплетений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С помощью окраски толуидиновым синим по Нислю в ганглиозных сплетениях (Ауэрбаха и Мейсснера) исследованных отделов ободочной и сигмовидной кишки трех больных, страдающих ХМТЗ, обнаружены существенные нарушения иннервации с различной степенью морфологических изменений нервных клеток. В первых двух случаях описаны клетки с признаками реактивных, дистрофических, тяжелых дегенеративных изменений. Кроме того, в ганглиозном МС в большей или меньшей степени постоянно отмечались факты гибели нервных клеток. Массовая гибель, выпадение или дисплазия нейронов, а также дисганглиеноз, как при болезни Гиршпрунга, установлены в 3-м случае. Во многих ганглиях выявлены факты глиоза, образования глиальных узелков, а также «вакуолизированных астроцитов-макрофагов», которые, по нашему мнению, принимают активное участие в гибели ГК ЭНС в толстой кишке человека при ХМТЗ. Наряду с нейродегенеративными изменениями в различных тканях стенки кишки присутствуют диффузные и очаговые лимфо-моноцитарные воспалительные инфильтраты: в слизистой оболочке, в мышечных слоях и в ганглиозных сплетениях. Таким образом, патологические изменения в ганглиозных сплетениях свидетельствуют о проявлениях нейропатии и могут служить основной причиной выраженных функциональных нарушений нормальных функций в изученных отделах кишечника и причиной части симптомов, от которых страдают пациенты, и требуют углубленного изучения для клинко-морфологического анализа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brenner D.M., Shah M. Chronic Constipation // *Gastroenterol Clin North Am*. 2016. Vol. 45, No. 2. P. 205–216. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.02.013
2. Prichard D.O., Bharucha A.E. Recent advances in understanding and managing chronic constipation. [version 1; peer review: 2 approved] // *F1000Research*. 2018. Vol. 7. P. 1640. DOI: 10.12688/f1000research.15900.1
3. Самедов Б.Х., Яровенко И.А., Самедов Б.Б. Патогенетически обоснованная терапия запора // *Врач*. 2012. № 3. С. 15–21
4. Yue T., Li W., Jing-Wang Y., et al. Defecation function and quality of life in patients with slow-transit constipation after colectomy // *World J Clin Cases*. 2020. Vol. 8, No. 10. P. 1897–1907. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i10.1897
5. Майстренко Н.А., Манихас Г.М., Сазонов А.А., и др. Влияние возрастного фактора и иммунофенотипа опухоли на эффективность циторедуктивных операций при метастатическом раке толстой кишки // *Вопросы онкологии*. 2019. Т. 65, № 6. С. 855–862.

6. Wedel T., Roblick U.J., Ott V., et al. Oligoneuronal hypoganglionosis in patients with idiopathic slow-transit constipation. *Dis Colon Rectum*. 2002. Vol. 45, No. 1. P. 54–62. DOI: 10.1007/s10350-004-6114-3
7. Bernardini N., Segnani C., Ippolito C., et al. Immunohistochemical analysis of myenteric ganglia and interstitial cells of Cajal in ulcerative colitis // *J Cell Mol Med*. 2012. Vol. 16, No. 2. P. 318–327. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01298.x
8. Bassotti G., Villanacci V., Creţoiu D., et al. Cellular and molecular basis of chronic constipation: taking the functional/idiopathic label out // *World J Gastroenterol*. 2013. Vol. 19, No. 26. P. 4099–4105. DOI: 10.3748/wjg.v19.i26.4099
9. Майстренко Н.А., Чирский В.С., Сазонов А.А., и др. Комплексный подход в обосновании хирургической тактики при местно распространенных формах колоректального рака у пациентов старших возрастных групп // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2019. Т. 178, № 2. С. 38–45. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-2-38-45
10. Жаботинский Ю.М. Нормальная и патологическая морфология нервной клетки, нервного волокна и окончаний. Патологическая анатомия нервной системы / под ред. Б.С. Хоминского. М.: Медгиз, 1962. Т. 2. С. 15–55.
11. Ноздрачев А.Д. Физиология вегетативной нервной системы. Л.: Медицина: Ленингр. отд-ние, 1983. 295 с.
12. Коржевский Д.Э., Кирик О.В., Петрова Е.С., и др. Теоретические основы и практическое применение методов иммуногистохимии / под ред Д.Э. Коржевского. СПб., 2014. 2-е изд., испр. и доп. 119 с.
13. Жаботинский Ю.М. Нормальная и патологическая морфология нейрона. Л.: Медицина, 1965. 328 с.
14. Dogiel A.S. Ueber den Bau der Ganglien in den Geflechten des Darmes und der Gallenblase des Menschen und der Säugethiere. In: *Archives of Anatomy and Physiology*. 1899.
15. Лаврентьев Б.И. Теория строения вегетативной нервной системы / под ред. В. В. Португалова. М.: Медицина, 1983. 256 с.
16. Ярыгин Н.Е., Ярыгин В.Н. Патологические и приспособительные изменения нейронов. М.: Медицина, 1973. 191 с.
17. Gulbransen B.D., Sharkey K.A. Novel functional roles for enteric glia in the gastrointestinal tract // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012. Vol. 9, No. 11. P. 625–632. DOI:10.1038/nrgastro.2012.138
18. Ноздрачев А.Д., Чумасов Е.И. Периферическая нервная система. СПб.: Наука, 1999. 281 с.
19. Чумасов Е.И., Петрова Е.С., Коржевский Д.Э. Исследование иннервации двенадцатиперстной кишки крысы с использованием нейтральных иммуногистохимических маркеров // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020. Т. 106, № 7. С. 853–865. DOI: 10.31857/S086981392007002X

REFERENCES

1. Brenner DM, Shah M. Chronic Constipation. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(2):205–216. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.02.013
2. Prichar DO, Bharucha AE. Recent advances in understanding and managing chronic constipation. [version 1; peer review: 2 approved] *F1000Research*. 2018;7:1640. DOI: 10.12688/f1000research.15900.1
3. Samedov BH, Jarovenko IA, Samedov VB. Patogeneticheski obosnovannaja terapija zapora. *Doctor*. 2012;(3):15–21. (In Russ.).
4. Yue T, Li W, Jing-Wang Y, et al. Defecation function and quality of life in patients with slow-transit constipation after colectomy. *World J Clin Cases*. 2020;8(10):1897–1907. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i10.1897
5. Majstrenko NA, Manihas GM, Sazonov AA, et al. Influence of the age factor and tumor immunophenotype on the effectiveness of cytoreductive operations in metastatic colorectal cancer. *Problems Oncology*. 2019;65(6):855–862. (In Russ.).
6. Wedel T, Roblick UJ, Ott V, et al. Oligoneuronal hypoganglionosis in patients with idiopathic slow-transit constipation. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(1):54–62. DOI: 10.1007/s10350-004-6114-3
7. Bernardini N, Segnani C, Ippolito C, et al. Immunohistochemical analysis of myenteric ganglia and interstitial cells of Cajal in ulcerative colitis. *J Cell Mol Med*. 2012;16(2):318–327. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01298.x
8. Bassotti G, Villanacci V, Creţoiu D, et al. Cellular and molecular basis of chronic constipation: taking the functional/idiopathic label out. *World J Gastroenterol*. 2013;19(26):4099–4105. DOI: 10.3748/wjg.v19.i26.4099
9. Majstrenko NA, Chirskij VS, Sazonov AA, et al. Comprehensive approach to choosing surgical tactics for locally advanced forms of colorectal cancer in patients of older age groups. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2019;178(2):38–45. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-2-38-45
10. Zhabotinskij JuM. Normal'naja i patologicheskaja morfologija nervnoj kletki, nervnogo volokna i okonchanij. *Patologicheskaja anatomija nervnoj sistemy*. Hominskogo BS, ed. Moscow: Medgiz; 1962;2:15–55. (In Russ.).
11. Nozdachev AD. Fiziologija vegetativnoj nervnoj sistemy. *Medicina: Leningr. otd-nie*; 1983. 296 p. (In Russ.).
12. Korzhevskij DJe, Kirik OV, Petrova ES, et al. *Teoreticheskie osnovy i prakticheskoe primenenie metodov immunogistohimii*. Korzhevskogo DE, ed. Saint Petersburg: 2014. Vol. 2. 119 p. (In Russ.).
13. Zhabotinskij JuM. *Normal'naja i patologicheskaja morfologija nejrona*. Leningrad: Medicina; 1965. 328 p. (In Russ.).
14. Dogiel AS. *Ueber den Bau der Ganglien in den Geflechten des Darmes und der Gallenblase des Menschen und der Säugethiere*. In: *Archives of Anatomy and Physiology*. 1899.
15. Lavrent'ev BI. *Teorija stroenija vegetativnoj nervnoj sistemy*. Portugalov VV. ed. Moscow: Medicina; 1983. 256 p. (In Russ.).
16. Jarygin NE, Jarygin VN. *Patologicheskie i prisposobitel'nye izmenenija nejronov*. Moscow: Medicina; 1973. 191 p. (In Russ.).
17. Gulbransen BD, Sharkey KA. Novel functional roles for enteric glia in the gastrointestinal tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(11):625–632. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.138
18. Hozdrachev AD, Chumasov EI. *Perifericheskaja nervnaja sistema*. Saint Petersburg: Nauka; 1999. 281 p. (In Russ.).
19. Chumasov EI, Petrova ES, Korzhevskij DJe. Study of the rat duodenal innervation using neural immunohistochemical markers. *Russian Journal of Physiology*. 2020;106(7):853–865. (In Russ.). DOI: 10.31857/S086981392007002X

ОБ АВТОРАХ

***Вадим Бейбалаевич Самедов**, адъюнкт;
e-mail: samedov07@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-4002-6913;
SPIN-код: 1969-3264

Евгений Иванович Чумасов, доктор биологических наук,
профессор; e-mail: ua1ct@mail.ru;
ORCID: 0000-0003-4859-6766; SPIN-код: 2569-9148

Павел Николаевич Ромашченко, доктор медицинских наук,
профессор; e-mail: romashchenko@rambler.ru;
ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN-код: 3850-1792

Николай Анатольевич Майстренко, доктор медицинских наук,
профессор; e-mail: nik.m.47@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-1405-7660; SPIN-код: 2571-9603

Елена Сергеевна Петрова, кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник; e-mail: iemmorphol@yandex.ru;
ORCID: 0000-0003-0972-8658; SPIN-код: 3973-1421

Дмитрий Эдуардович Коржевский, доктор медицинских наук,
профессор; e-mail: iemmorphol@yandex.ru;
ORCID: 0000-0002-2456-8165; SPIN-код: 3252-3029

AUTHORS INFO

***Vadim B. Samedov**, graduate student;
e-mail: samedov07@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-4002-6913;
SPIN code: 1969-3264

Evgenii I. Chumasov, doctor of biological sciences, professor;
e-mail: ua1ct@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4859-6766;
SPIN code: 2569-9148

Pavel N. Romashchenko, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: romashchenko@rambler.ru;
ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN code: 3850-1792

Nicolay A. Maistrenko, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: nik.m.47@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1405-7660;
SPIN code: 2571-9603

Elena S. Petrova, candidate of biological sciences, senior researcher;
e-mail: iemmorphol@yandex.ru;
ORCID: 0000-0003-0972-8658; SPIN code: 3973-1421

Dmitry E. Korzhevskii, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: iemmorphol@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2456-8165;
SPIN code: 3252-3029

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Научная статья

УДК 617.55

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma74815>

ОБОСНОВАНИЕ СПОСОБА РАЗРЕШЕНИЯ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ГЕПАТОПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ

П.Н. Ромащенко¹, Н.А. Майстренко¹, А.И. Кузнецов², А.С. Прядко^{1,2}, А.К. Алиев¹¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия² Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Обосновываются ведущие критерии выбора методики малоинвазивного хирургического лечения механической желтухи опухолевого генеза гепатопанкреатобилиарной зоны, позволяющие повысить эффективность оперативного вмешательства, снизить количество осложнений и летальности. Изучены результаты обследования и хирургического лечения 325 больных, страдающих механической желтухой опухолевого генеза, которым была выполнена малоинвазивная декомпрессия желчевыводящих путей после проведенной клинико-лабораторной диагностики в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями. На основании результатов лечения выделены ведущие критерии, влияющие на выбор метода малоинвазивной дренирующей операции. Установлено, что основными критериями, влияющими на выбор малоинвазивного вмешательства, направленного на декомпрессию желчевыводящих путей, являются уровень блока желчных протоков, тяжесть механической желтухи (по классификации Э.И. Гальперина) и операбельность пациента. Выявлено, что эндоскопическое стентирование является методикой выбора у неоперабельных пациентов при уровне блока I с тяжестью механической желтухи класса А и В. Также эндоскопическое стентирование является наиболее успешным вмешательством при минимальном количестве осложнений у лиц с уровнем блока II. Показанием для чрескожно-чреспеченочного холангиодренирования является III уровень блока желчевыводящих путей, а также неэффективность эндоскопического стентирования. Холецистостомия является наиболее безопасной и эффективной у пациентов с I уровнем блока при тяжести механической желтухи класса С и у операбельных больных при том же уровне блока. В целом полученные результаты оперативных вмешательств, направленных на устранение механической желтухи опухолевого генеза, проведенных с использованием современных методик обследования пациента и учитывающих оценку таких критериев, как уровень блока желчевыводящих путей, тяжесть механической желтухи и общего состояния, позволяют обосновать выбор наиболее успешного и безопасного варианта ее устранения.

Ключевые слова: механическая желтуха опухолевого генеза; опухоли гепатопанкреатобилиарной зоны; механическая желтуха; декомпрессия желчных протоков; хирургическое лечение; дренирование желчных протоков; разрешение механической желтухи.

Как цитировать:

Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Кузнецов А.И., Прядко А.С., Алиев А.К. Обоснование способа разрешения механической желтухи у больных злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 125–132. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma74815>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma74815>

CHOICE OF TREATMENT METHOD OF OBSTRUCTIVE JAUNDICE IN PATIENTS WITH TUMORS OF THE HEPATOPANCREATOBILIARY REGION

P.N. Romashchenko¹, N.A. Maistrenko¹, A.I. Kuznetsov², A.S. Pryadko^{1, 2}, A.K. Aliev¹¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia² Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The leading criteria for choosing minimally invasive surgical treatment of mechanical jaundice of tumor origin in the hepatopancreatobiliary zone are substantiated, which increase the effectiveness of surgical intervention and reduce the number of complications and mortality. The examination and surgical treatment results of 325 patients with mechanical jaundice of tumor origin, who underwent minimally invasive decompression of the biliary tract after clinical and laboratory diagnostics following national clinical recommendations, were analyzed. Based on the treatment results, the leading criteria that affect the selection of the method of minimally invasive drainage surgery are identified. The main criteria influencing the choice of minimally invasive intervention to decompress the bile ducts were as follows: level of bile duct block, severity of mechanical jaundice (according to the classification of E.I. Galperin), and the operability of the patient. Endoscopic stenting was the method of choice in inoperable cases at the level of block I with mechanical jaundice of classes A and B. Moreover, endoscopic stenting was the most successful intervention with a minimum number of complications in people with block II level. The indication for percutaneous transhepatic biliary drainage was a level III biliary tract block, as well as the ineffectiveness of endoscopic stenting. Cholecystostomy is the safest and most effective in patients with block level I with class C mechanical jaundice and in operable cases with the same block level. In general, results of surgical interventions aimed at eliminating mechanical jaundice of tumor origin, conducted using modern examination methods of patients and taking into account the assessment of criteria such as the block level of the bile ducts, severity of mechanical jaundice, and general condition allow us to justify the choice of the most successful and safe option for its elimination.

Keywords: mechanical jaundice of tumor genesis; tumors of the hepatopancreatobiliary zone; mechanical jaundice; decompression of the bile ducts; surgical treatment; drainage of the bile ducts; resolution of mechanical jaundice.

To cite this article:

Romashchenko PN, Maistrenko NA, Kuznetsov AI, Pryadko AS, Aliev AK. Choice of treatment method of obstructive jaundice in patients with tumors of the hepatopancreatobiliary region. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):117–124. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma74815>

Received: 01.07.2021

Accepted: 03.08.2021

Published: 18.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания органов гепатопанкреатобилиарной зоны (ГПБЗ) занимают одно из ведущих мест по причинам нетрудоспособности и смертности среди патологий органов брюшной полости [1]. Доля больных, страдающих механической желтухой (МЖ), составляет 18% и более от общего количества хирургических пациентов с патологией желчевыводящих протоков (ЖВП). Отмечается ежегодный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) ГПБЗ. Наиболее частая опухоль в данной группе — рак головки поджелудочной железы — занимает четвертое место в мире по причине смертности от рака и десятое по заболеваемости и имеет постоянный прирост заболеваемости 1–2,5% в год [2].

Наиболее частым и тяжелым осложнением ЗНО ГПБЗ является МЖ. На момент появления желтухи более 60% всех пациентов неоперабельны. Окончательным способом хирургического лечения у данной категории пациентов являются малоинвазивные, чрескожные рентгеноэндобилиарные и эндоскопические методики дренирования желчного дерева. Наиболее важным критерием у таких пациентов является хорошая переносимость малоинвазивной методики и качество жизни после паллиативного дренирования [3]. У операбельных пациентов хирургическая декомпрессия желчных протоков является первым этапом, предвещающим обширное радикальное вмешательство. Таким образом, целесообразно применение вариантов декомпрессии ЖВП с минимальным количеством осложнений и максимальной эффективностью снижения желтухи. Не существует единого общепринятого протокола лечения пациентов, страдающих механической желтухой опухолевого генеза (МЖОГ). Национальные клинические рекомендации не решают все вопросы, которые возникают у врача, занимающегося лечением пациента, страдающего МЖ.

До настоящего времени формируется единая тактика ведения и хирургического лечения таких больных [4]. Таким образом, по-прежнему дискуссионными являются вопросы, касающиеся роли и места малоинвазивных вмешательств при МЖОГ.

Цель исследования — определить ведущие критерии выбора методики малоинвазивного хирургического лечения МЖОГ, позволяющие повысить эффективность оперативного вмешательства, снизить количества осложнений и летальности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены результаты обследования и хирургического лечения 325 больных МЖОГ в период с 2011 по 2018 г. Всем больным выполнены малоинвазивные операции на желчевыводящих протоках (ЖВП). Возраст пациентов варьировал от 30 до 94 лет. Среди всех пациентов мужчин было 41,7%, женщин — 58,3%.

В исследование были включены больные, страдающие МЖ, вызванной опухолями желчевыводящих путей ($n = 60$), желчного пузыря ($n = 9$), большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК) ($n = 27$), головки поджелудочной железы (ПЖ) ($n = 191$), а также метастатическим поражением печени или гепатодуоденальной связки ($n = 38$).

Все пациенты до проведения малоинвазивных оперативных вмешательств прошли комплексное лабораторно-инструментальное обследование, выполненное согласно Национальным клиническим рекомендациям «Механическая желтуха» [5]. При изучении результатов инструментального обследования пациентов, страдающих МЖОГ, выделяли два основных показателя — наличие опухолевого образования ГПБЗ (причины МЖ) и определение уровня блока желчных протоков. Для определения уровня блока ЖВП применяли оригинальную градацию [6].

Всем пациентам после подтверждения диагноза МЖОГ были выполнены малоинвазивные вмешательства, направленные на дренирование ЖВП: эндоскопическое стентирование (ЭС), чрескожно-чреспеченочное холангиодренирование (ЧЧХД) в наружном или наружно-внутреннем варианте и холецистостомия (ХС). Все оперативные вмешательства осуществляли по общепринятым методикам [7, 8]. При оценке и объективизации результатов оперативных вмешательств определяли эффективность дренирующей операции и количество осложнений раннего послеоперационного периода. Градацию осложнений по степени тяжести проводили по классификации Clavien — Dindo [9]. Критериями выбора оптимального варианта декомпрессии ЖВП были следующие показатели: тяжесть общего состояния пациента по шкале Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists — ASA) [10]; уровень блока желчевыводящих протоков, стадия онкологического процесса по системе «опухоль, узел, метастазы» (the tumor, node, metastasis — TNM) 8-го пересмотра, тяжесть МЖ по классификации Э.И. Гальперина [11], а также операбельность опухоли ГПБЗ.

Дизайн исследования заключался в оценке ретроспективных данных и изучении критериев, влияющих на эффективность минимальной инвазивной дренирующей операции и количество осложнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Типичная клиническая картина безболевого желтухи была выявлена у 82,3% пациентов, боли в правом подреберье и лихорадка отмечены у 17,7% больных, причиной данных жалоб был в большинстве (82,3%) случаев холангит.

Установлено, что от момента появления желтухи до госпитализации в среднем проходило $18,9 \pm 9,9$ суток. Уровень гипербилирубинемии напрямую зависел

от длительности развития МЖ: чем больше длительность МЖ, тем выше уровень билирубина. Гипербилирубинемия у пациентов составила в среднем $254,4 \pm 112,7$ ммоль/л. Для оценки степени печеночной недостаточности, цитолитического синдрома и рисков кровотечения определяли уровень аспартатами-нотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и протромбиновый индекс (ПТИ). Уровень АСТ составил в среднем $109,3 \pm 48,1$ Е/л, АЛТ — $108,5 \pm 50,7$ ЕД/л, ПТИ — $72,8 \pm 23,6\%$. Для объективизации степени тяжести МЖ пользовались интегральным показателем по классификации Э.И. Гальперина [11]. Степень тяжести МЖ была определена следующим образом: класс А был установлен у 33,5% больных, класс В — у 51,4% и класс С — у 15,1%.

Изучение общесоматического состояния здоровья позволило распределить больных по шкале ASA. I–II класс по шкале ASA определены у 24,6%, III — у 43,3%, IV — у 32,1%. Значимой статистической связи влияния тяжести общесоматического состояния на выбор методики дренирующей операции не выявлено.

После обследования всем больным формулировали клинический диагноз ЗНО и проводили стадирование по классификации TNM-8. Дооперационное стадирование онкологического процесса осуществляли на основании данных компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости. Онкологический процесс I стадии был определен у 5,1% больных, II стадии — у 26,7%, III — 24,5%, IV — 43,7%. Стадия онкологического процесса не влияла на выбор методики дренирующей операции.

I уровень блока установлен у 68,5% пациентов, II уровень блока развился у 17,3%, III уровень возник при внутрипеченочном блоке на уровне долевых и сегментарных протоков и был определен у 14,2%.

Среди применяемых нами методик по дренированию ЖВП, допущенных к сравнению, были: 1) холецистостомия (лапароскопическая или «открытая») ($n = 62$); 2) эндоскопические варианты стентирования желчных протоков с предшествующей им эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией (ЭРХПГ) и эндоскопической папиллосфинктеротомией (ЭПСТ) ($n = 196$); 3) чрескожно-чреспеченочные методики наружного или наружно-внутреннего дренирования ЖВП ($n = 76$). Сочетание двух разных способов дренирования ЖВП осуществлено у 14,9% больных в случае неэффективности первичного вмешательства. Все оперативные вмешательства на разных уровнях блока ЖВП были оценены в зависимости от эффективности их первичного дренирования и наличия послеоперационных осложнений с акцентом на уровень блока, а не нозологию [6] (табл. 1). Пациентам с I уровнем блока ЖВП ($n = 223$) выполняли все описанные выше виды дренирующих операций. Эффективность холецистостомии ($n = 56$) составила 96,1%,

при количестве осложнений 3,2%. Дренирование ЖВП путем ЭС позволило разрешить МЖ в 92,4%, при количестве осложнений 12,2%. ЧЧХД при схожем уровне эффективности (95,1%) имело достоверно ($p < 0,05$) большее количество осложнений (19,5%), в отличие от ЭС.

Пациентам со II уровнем блока ($n = 56$) выполняли также ХС, ЧЧХД и ЭС. Холецистостомия при данном уровне блока ЖВП была неэффективна у всех пациентов ($n = 6$). Такие пациенты поступали из центральных районных больниц, где в отсутствии всех возможностей диагностики неправильно был определен уровень блока и выполнена неэффективная операция. Изучение результатов ЭС и ЧЧХД позволило определить схожую эффективность при их первичном выполнении — 90,5 и 89,2% соответственно. Однако в группе пациентов, которым было выполнено эндоскопическое стентирование, было достоверно ($p < 0,05$) меньшее количество осложнений — 20,7 против 28,3% соответственно.

Пациентам с III уровнем блока ЖВП ($n = 46$) выполняли только ЭС и ЧЧХД. Выявлено, что при схожем количестве осложнений между ЭС и ЧЧХД эффективность составила 26 и 28,1% соответственно, она была достоверно ($p < 0,05$) выше у пациентов после ЧЧХД (95,3%), см. табл. 1.

Основными осложнениями, связанными с выбором варианта дренирования и требующими хирургической коррекции по классификации С. Dindo (IIIa, IIIb), были после ЭС холангит (1,2%) и панкреатит (0,4%), а после ЧЧХД гемобилия (2,5%), кровотечение и желчеистечение в брюшную или грудную полости (1,2%). Летальность после выполненных дренирующих операций составила 1,5% ($n = 5$). Непосредственной причиной летальных исходов в 2 случаях был септический шок на фоне текущего холангита и в 3 случаях прогрессирующая полиорганная недостаточность.

Изучение данных дооперационного обследования больных МЖОГ, интраоперационной ревизии и непосредственные результаты хирургического лечения в ретроспективной группе при помощи корреляционно-регрессионного анализа позволило установить критерии, достоверно влияющие на выбор метода дренирования желчных протоков ($p < 0,05$): 1) класс тяжести МЖ по классификации Э.И. Гальперина; 2) анатомический уровень блока внепеченочных ЖВП по данным УЗИ, МРХПГ и ЭРХПГ. Установлена прямая корреляционная связь класса тяжести МЖ по классификации Э.И. Гальперина с количеством послеоперационных осложнений и летальности (табл. 2).

Отдельно была проанализирована группа пациентов, которым после дренирования были выполнены радикальные оперативные вмешательства. В данной группе ($n = 93$) блок ЖВП I уровня выявлен у 77,4% больных, II уровня — у 19,4%, III уровня — у 3,2%. ЭС, выполненное 43 (46,2%) больным, оказалось эффективным в 92,2% случаях, количество осложнений составило

12,5%. ХС выполнена 43 пациентам при эффективности 95,2% и количестве осложнений 4,8%. ЧЧХД осуществлена у 7 пациентов (эффективность составила 92,3%, количество осложнений — 15,3%). Полученные данные свидетельствуют, что для операбельных больных ЗНО ГПБЗ с I уровнем блока достоверно безопасным и эффективным способом разрешения МЖОГ является ХС ($p < 0,05$). Радикальные оперативные вмешательства выполнены 93 больным: ПДР — 85 пациентам; эндоскопическая папиллэктомия — 3; резекция желчных протоков — 2; резекция желчных протоков в сочетании с резекцией печени — 3 (табл. 3).

Неяркоость клинических проявлений МЖОГ на начальном этапе развития и недостаточность информированности

пациентов и специалистов первичного звена здравоохранения обуславливают позднее обращение за специализированной медицинской помощью. Обязательным осложнением МЖ является печеночная недостаточность, переходящая при неустранении билиарной обструкции в печеночно-почечную и затем в полиорганную. Печеночная недостаточность, независимо от причины МЖ, протекает однотипно, ее вызывает развивающийся «цитолитический» синдром, а усугубляют опухолевая интоксикация, холангит, кровотечение [12]. В связи с этим промедление в диагностическо-лечебных мероприятиях может быть фатальным для пациента.

Минимальный объем инструментального обследования включает проведение УЗИ органов брюшной полости

Таблица 1. Оценка результатов лечения больных механической желтухой опухолевого генеза, %

Table 1. Results of the treatment of patients with malignant obstructive jaundice, %

Уровень блока ЖВП	Критерий оценки	ЭС, $n = 196$	ЧЧХД, $n = 76$	ХС, $n = 62$
III, $n = 46$	Эффективность	61,5	95,3*	Не выполнялась
	Осложнения	26,0	28,1	—
II, $n = 56$	Эффективность	90,5	89,2	Неэффективна ($n = 6$)
	Осложнения	20,7*	28,3	—
I, $n = 223$	Эффективность	92,4	95,1	96,1
	Осложнения	12,2*	19,5	3,2*

Примечание: * — $p \leq 0,05$.

Таблица 2. Зависимость числа осложнений (степень тяжести по Clavien — Dindo I–V) от класса тяжести МЖ (по Э.И. Гальперину)

Table 2. Dependence of the number of complications (severity according to Clavien — Dindo I–V) on the severity class of obstructive jaundice (according to E.I. Halperin)

Степень тяжести осложнения	Число осложнений по классам тяжести МЖ, абс.			Итого, %
	A, $n = 98$	B, $n = 150$	C, $n = 77$	
I–II	5	11	8	7,4
IIIa	2	4	1	2,2
IIIb	2	4	5	3,4
IV	1	5	4	3
V (летальный исход)	0	2	3	1,5

Таблица 3. Результаты лечения механической желтухой опухолевого генеза у операбельных пациентов, %

Table 3. Treatment results of the obstructive jaundice in operable patients, %

Уровень блока ЖВП	Критерий оценки	ЭС, $n = 43$	ЧЧХД, $n = 7$	ХС, $n = 43$
III, $n = 3$	Эффективность	Не выполнялась	100	Не выполнялась
	Осложнения	—	33,3	—
II, $n = 18$	Эффективность	85,7	75	0
	Осложнения	14,3*	25	0
I, $n = 72$	Эффективность	91,6	Не выполнялась	95,1
	Осложнения	11,1	Не выполнялась	5,1*

Примечание: * — $p \leq 0,05$.

и ФГДС. Скрининговая способность УЗИ позволяет быстро, дешево и безопасно для пациента установить признаки самого факта наличия у пациента признаков МЖОГ, однако по данным многих авторов чувствительность и специфичность УЗИ ниже у пациентов, страдающих МЖОГ, чем неопухолевого, и снижается при наличии проксимального блока ЖВП, составляя 63,9–70,1% и 78,1–85,9% соответственно [13, 14]. КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием была выполнена 93,2% пациентов и, по мнению многих авторов, необходима для точной визуализации самого опухолевого узла, вызывающего МЖОГ, при этом визуализация уровня «обрыва» желчного дерева невысока и составила в нашем исследовании 81%. Большинство авторов также сходятся во мнении, что МРТ с программой МРХПГ является ведущим исследованием в определении локализации блока ЖВП. Чувствительность и специфичность МРХПГ в нашем исследовании составили 93,5 и 87,7%, что соответствует результатам исследований других авторов [8, 15].

ФГДС с осмотром БСДК у наших пациентов выполняется последней из диагностических манипуляций, поскольку является инвазивной процедурой, зачастую требует медикаментозной седации, а также, при наличии показаний может завершаться ЭПСТ и стентированием желчных протоков. Такой подход вполне согласуется с тактикой других хирургов [16, 17].

Установлено, что основной причиной развития МЖОГ является рак головки поджелудочной железы (58,2%), рак желчных протоков (18,8%) и рак БСДК (8,4%), которые подтверждаются наблюдениями зарубежных и отечественных авторов [18, 19].

По мнению М.С. Бурдюкова [12], М.П. Королёва [18], констатация МЖ должна быть показанием для экстренной или срочной билиарной декомпрессии, способ которой зависит от технических возможностей медицинского учреждения, тяжести состояния больного и риска развития осложнений дренирующего вмешательства. Изучение литературных сведений позволило установить, что не существует единого общепринятого алгоритма лечения больных МЖОГ [5, 7]. Все чаще встречаются работы, посвященные отсутствию необходимости дренирования ЖВП у пациентов с операбельными образованиями ГПБЗ [13, 20]. Однако невысокая частота операбельности пациентов, страдающих опухолями ГПБЗ, делает необходимость выбора методики дренирования все более актуальной. Так, в нашем исследовании радикальное оперативное вмешательство после дренирования опухоли ГПБЗ выполнено только у 93 (28,6%) пациентов. Полученные нами данные вполне согласуются с мнениями других авторов, что критериями, влияющими на выбор оперативного вмешательства, являются общее состояние пациента, уровень блока ЖВП, степень распространенности опухолевого процесса, а также степень тяжести

МЖ [5, 7]. Предложенная нами деление уровня блока ЖВП на 3 уровня по данным дооперационного обследования позволяет объективизировать степень поражения желчного дерева, с одной стороны, и прогнозировать успех малоинвазивного дренирующего вмешательства — с другой. Вместе с тем деление многими авторами уровня блока ЖВП на проксимальный и дистальный (по уровню впадения пузырного протока) является недостаточно гибким, поскольку в зависимости от такого деления предлагается использовать ретроградные способы дренирования при дистальном блоке и антеградные при проксимальном [17]. Это не позволило бы большой группе пациентов (17,3%) получить возможность эффективного в 90,5% эндоскопического стентирования.

Общее количество послеоперационных осложнений составило 17,5%, что является средним значением по результатам анализа литературных данных [21].

В нашем исследовании у 68,2% пациентов, страдающих МЖОГ, установлены III и IV стадии онкологического процесса, что, в соответствии с имеющимися онкологическими протоколами лечения данных больных, переводит их в группы неоперабельных или погранично резектабельных, поэтому дренирующие ЖВП операции являются первым и зачастую единственным способом хирургической помощи у данной группы больных.

Таким образом, несмотря на большое количество работ, посвященных МЖ в общем и МЖОГ в частности, отсутствие общепринятых показаний для различных методик или приверженность авторов одной методике декомпрессии ЖВП не позволяют воспринимать многие работы объективно. Частота возникновения осложнений и неудовлетворительные онкологические прогнозы у пациентов МЖОГ надолго сохраняют актуальность этой проблемы.

ВЫВОДЫ

1. Основными критериями, влияющими на выбор малоинвазивного вмешательства, которое направлено на декомпрессию ЖВП, являются уровень блока желчных протоков, тяжесть МЖ (по классификации Э.И. Гальперина) и операбельность пациента.
2. Эндоскопическое стентирование является методикой выбора у неоперабельных пациентов при уровне блока I с тяжестью МЖ класса А и В. Также ЭС является наиболее успешным вмешательством при минимальном количестве осложнений у лиц с уровнем блока II.
3. Показанием для ЧЧХД является наличие у пациента III уровня блока ЖВП, а также неэффективность ЭС.
4. Холецистостома является наиболее безопасной и эффективной у пациентов с I уровнем блока при тяжести МЖ С и у операбельных больных при том же уровне блока.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yadav D., Lowenfels A.B. The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer // *Gastroenterology*. 2013. Vol. 144, No. 6. P. 1252–1261. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.068
2. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer Statistics // *Ca Cancer*. 2017. Vol. 63, No. 1. P. 11–30. DOI: 10.3322/caac.21166
3. Glazer E.S., Hornbrook M.C., Krouse R.S. A meta-analysis of randomized trials: immediate stent placement vs. surgical bypass in the palliative management of malignant biliary obstruction // *J Pain Symptom Manage*. 2014. Vol. 47, No. 2. P. 307–314. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2013.03.013
4. Цвиркун В.В., Буриев И.М., Глабай В.П., и др. Резолюция Пленума Правления Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ Минимально инвазивные технологии в лечении механической желтухи. 29–30 апреля 2019 года, Ереван, Армения. Режим доступа: <https://socionet.ru/publication.xml?h=spz:neicon:hepato:y:2019:i:2:p:124-127> Дата обращения: 14.09.21.
5. Вишневский В.А. Механическая желтуха. Клинические рекомендации. 2018. // Интернет портал Российского общества хирургов. Режим доступа: <http://xn----9sbdbejx7bdduahou3a5d.xn--p1ai/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendaci/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/klinicheskie-rekomendaci-mehanicheskaja-zhelтуha.html> Дата обращения: 14.09.21.
6. Ромащенко П.Н., Майстренко Н. А., Кузнецов А. И., и др. Механическая желтуха опухолевого генеза: обоснование выбора метода декомпрессии желчевыводящих протоков // *Анналы хирург. гепатологии*. 2020. Т. 25, № 2. С. 124–136. DOI: 10.16931/1995-5464.20202124-136
7. Townsend C.M., Beauchamp R.D., Evers B.M., Mattox K.L. *Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice 20 Edition*. 2017. P. 1001–1095.
8. Быков М.И. Пути улучшения результатов эндоскопических чреспапиллярных вмешательств больных с дистальной обструкцией желчевыводящих протоков: дис. ... д-ра мед. наук. Краснодар, 2015. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01006645392> Дата обращения: 14.09.21.
9. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey // *Ann Surg*. 2004. Vol. 240, No. 2. P. 205–213. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
10. William D., Owens M.D. American Society of anesthesiologists physical status classification system is not a risk classification system // *Anesthesiology*. 2001. Vol. 94, No. 2. P. 378. DOI: 10.1097/00000542-200102000-00042
11. Гальперин Э.И., Момунова О.Н. Классификация тяжести механической желтухи // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014. № 1. С. 5–9.
12. Бурдюков М.С., Нечипай А.М., Юричев И.Н. Оценка тяжести состояния больных, обусловленной механической желтухой опухолевой природы, в прогнозе развития осложнений ЭРХПГ и эндоскопической ретроградной билиарной декомпрессии // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 4. С. 78–85.
13. Moole H. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review // *World Journal of Surgical Oncology*. 2016. Vol. 14, No. 1. P. 182. DOI: 10.1186/s12957-016-0933-2
14. Admassie D., Yesus A., Denke A. Validity of ultrasonography in diagnosing obstructive jaundice // *East Afr Med J*. 2005. Vol. 82, No. 7. P. 379–381.
15. Katabathina V., Dasyam A., Dasyam N., Hosseinzadeh K. Adult bile duct strictures: role of MR imaging and MR cholangiopancreatography in characterization // *Radiographics*. 2014. Vol. 34, No. 3. P. 565–586. DOI: 10.1148/rg.343125211
16. Будзинский С.А., Шаповальянц С.Г., Федоров Е.Д., и др. Современные возможности эндоскопического ретроградного протезирования желчных протоков в разрешении механической желтухи при злокачественных опухолях панкреатобилиарной зоны // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014. Т. 24, № 5. С. 11–21.
17. Matsumoto K., Takeda Y., Onoyama T., et al. Endoscopic treatment for distal malignant biliary obstruction // *Ann Transl Med*. 2017. Vol. 5, No. 8. P. 190. DOI: 10.21037/atm.2017.02.22
18. Королев М.П., Федотов Л.Е., Аванесян Р.Г., Лепехин Г.М. Биллобарное стентирование при опухолевом поражении печеночных протоков // *Злокачественные опухоли*. 2015. № 2. С. 46–52. DOI: 10.18027/2224-5057-2015-2-46-52
19. Fathy O. Surgical management of periampullary tumors: a retrospective study // *Hepatogastroenterology*. 2008. Vol. 55, No. 85. P. 1463–1469.
20. Fang Y., Gurusamy K.S., Wang Q., et al. Preoperative biliary drainage for obstructive jaundice // *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. Vol. 9, No. 9. P. CD005444. DOI: 10.1002/14651858.CD005444.pub3
21. Ромащенко П.Н., Феклюнин А.А., Майстренко Н.А., и др. Транспапиллярные эндоскопические операции: предикторы осложнений и профилактика их развития // *Эндоскопическая хирургия*. 2021. Т. 27, № 1. С. 40–48. DOI: 10.17116/endoskop20212701140

REFERENCES

1. Yadav D., Lowenfels A.B. The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252–1261. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.068
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics. *Ca Cancer*. 2017;63(1):11–30. DOI: 10.3322/caac.21166
3. Glazer ES, Hornbrook MC, Krouse RS. A meta-analysis of randomized trials: immediate stent placement vs. surgical bypass in the palliative management of malignant biliary obstruction. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(2):307–314. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2013.03.013
4. Cvirkun VV, Buriev IM, Glabaj VP, et al. Resolution of Hepato-Pancreato-Biliary Association of Commonwealth of Independent States Executive Board Plenary Session. Minimally invasive technologies for obstructive jaundice, 29–30 April 2019, Erevan, Armenia Available from: <https://socionet.ru/publication.xml?h=spz:neicon:hepato:y:2019:i:2:p:124-127> (In Russ.).

5. Vishnevskij VA. *Mekhanicheskaya zheltuha. Klinicheskie rekomendacii*. 2018. Internet portal Rossijskogo obshchestva hirurgov. (In Russ.). Available from: <http://xn----9sdbexj7bdduahou3a5d.xn--p1ai/stranica-pravleniya/klinicheskie-rekomendaci/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/klinicheskie-rekomendaci-mekhanicheskaja-zheltuha.html>
6. Romashchenko PN, Majstrenko NA, Kuznecov AI, et al. Malignant obstructive jaundice: justification of the method of biliary decompression. *Annals of HPB Surgery*. 2020;25(2):124–136. (In Russ.) DOI: 10.16931/1995-5464.20202124-136
7. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. *Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice* 20 Edition. 2017;1001–1095.
8. Bykov MI. *Puti uluchsheniya rezul'tatov endoskopicheskikh chrespillyarnykh vmeshatel'stv bol'nyh s distal'noj obstrukciej zhelchevyvodyashchih protokov*: [dissertation] Krasnodar; 2015. Available from: <https://search.rsl.ru/ru/record/01006645392> (In Russ.).
9. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205–213. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
10. William D, Owens MD. American Society of anesthesiologists physical status classification system is not a risk classification system. *Anesthesiology*. 2001;94(2):378. DOI: 10.1097/00000542-200102000-00042
11. Gal'perin EI, Momunova ON. The classification of obstructive jaundice severity. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2014. Vol. 1. P. 5–9. (In Russ.).
12. Burdyukov MS, Nechipaj AM, Yurichev IN. Ocenka tyazhesti sostoyaniya bol'nyh, obuslovlennoj mekhanicheskoy zheltuhoy opuholevoj prirody, v prognoze razvitiya oslozhnenij ERHPG i endoskopicheskoy retrogradnoj biliarnoj dekompressii. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2010;4:78–85. (In Russ.).
13. Moole H. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review. *World Journal of Surgical Oncology*. 2016;14(1):182. DOI: 10.1186/s12957-016-0933-2
14. Admassie D, Yesus A, Denke A. Validity of ultrasonography in diagnosing obstructive jaundice. *East Afr Med J*. 2005;82(7):379–381.
15. Katabathina V, Dasyam A, Dasyam N, Hosseinzadeh K. Adult bile duct strictures: role of MR imaging and MR cholangiopancreatography in characterization. *Radiographics*. 2014;34(3):565–586. DOI: 10.1148/rq.343125211
16. Budzinskij SA, Shapoval'yanc SG, Fedorov ED, et al. Sovremennye vozmozhnosti endoskopicheskogo retrogradnogo protezirovaniya zhelchnykh protokov v razreshenii mekhanicheskoy zheltuhi pri zlokachestvennykh opuholyah pankreatobiliarnoj zony. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014;24(5):11–21. (In Russ.).
17. Matsumoto K, Takeda Y, Onoyama T, et al. Endoscopic treatment for distal malignant biliary obstruction. *Ann Transl Med*. 2017;5(8):190. DOI: 10.21037/atm.2017.02.22
18. Korolev MP, Fedotov LE, Avanesyan RG, Lepekhin GM. Bilobar stenting for tumors of the intrahepatic bile ducts. *Malignant tumours*. 2015;2:46–52. (In Russ.) DOI: 10.18027/2224-5057-2015-2-46-52
19. Fathy O. Surgical management of periampullary tumors: a retrospective study. *Hepatogastroenterology*. 2008;55(85):1463–1469.
20. Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, et al. Preoperative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9(9):CD005444. DOI: 10.1002/14651858.CD005444.pub3
21. Romashchenko PN, Fekliunin AA, Maistrenko NA, et al. Transpapillary endoscopic surgery: predictors of complications and prevention of their development. *Endoscopic Surgery*. 2021;27(1):40–48 (In Russ.). DOI: 10.17116/endoskop20212701140

ОБ АВТОРАХ

***Арсен Камильевич Алиев**, кандидат медицинских наук; e-mail: arsik-0587@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5923-8804; SPIN-код: 1259-3231

Павел Николаевич Ромащенко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: romashchenko@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN-код: 3850-1792

Николай Анатольевич Майстренко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: nik.m.47@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1405-7660; SPIN-код: 2571-9603

Андрей Игоревич Кузнецов, врач-хирург; e-mail: k9522765910@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6646-783X; SPIN-код: 2905-6368

Андрей Станиславович Прядко, кандидат медицинских наук; e-mail: pradko66@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7848-6704; SPIN-код: 2684-3990

AUTHORS INFO

***Arsen K. Aliev**, candidate of medical sciences; e-mail: arsik-0587@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5923-8804; SPIN code: 1259-3231

Pavel N. Romashchenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: romashchenko@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN code: 3850-1792

Nicolay A. Maistrenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: nik.m.47@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1405-7660; SPIN code: SPIN-код: 2571-9603

Andrey I. Kuznetsov, surgeon; e-mail: k9522765910@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6646-783 X; SPIN code: 2905-6368

Andrey S. Pryadko, doctor of medical sciences; e-mail: pradko66@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7848-6704; SPIN code: 2684-3990

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Научная статья

УДК 616.61-006

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75476>

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПОЧКИ ПРИ НОВООБРАЗОВАНИЯХ СТ1 СТАДИИ

С.А. Ракул^{1, 2}, П.Н. Ромащенко², К.В. Поздняков¹, Н.А. Майстренко²¹ Городская больница № 40, Санкт-Петербург, Россия² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Изучены отдаленные результаты хирургического лечения больных раком почки cT1 стадии. В анализ включены 278 пациентов, страдающих опухолями почек cT1 стадии, из них 199 (71,6%) выполнена резекция почки и 79 (28,4%) — радикальная нефрэктомия. Операции выполняли открытым, лапароскопическим и робот-ассистированным доступами с оценкой непосредственных хирургических и отдаленных онкологических результатов лечения. При резекции почек открытый доступ использован в 2,01% случаев, лапароскопический — в 27,64%, робот-ассистированный — в 70,35%. При радикальной нефрэктомии — в 2,53, 87,34 и 10,13% соответственно. Частота послеоперационных осложнений при резекции почек составила 16,58%, при радикальной нефрэктомии — 3,8%. При этом частота осложнений Clavien — Dindo ≥ 3 составила 11,56 и 3,8% соответственно. Положительный хирургический край при резекции почек выявлен у 1,51% пациентов. При радикальной нефрэктомии положительный хирургический край не выявлялся. Пятилетняя безрецидивная выживаемость при резекции почек и радикальной нефрэктомии составила $94,98 \pm 1,77\%$ против $86,96 \pm 4,11\%$; 5-летняя общая выживаемость $96,2 \pm 1,55\%$ против $88,15 \pm 3,96\%$; 10-летняя общая выживаемость $90,82 \pm 4,19\%$ против $76,32 \pm 6,1\%$; 5-летняя раково-специфическая выживаемость $99,16 \pm 0,84\%$ против $94,09 \pm 2,87\%$. Показано, что резекция почки — безопасная и эффективная методика хирургического лечения опухолей почек cT1 стадии. Малоинвазивный доступ является приоритетным. Органосохраняющая методика операции демонстрирует превосходящие отдаленные результаты при сравнении с радикальной нефрэктомией.

Ключевые слова: минимально инвазивная хирургия; осложнения резекции почки; радикальная нефрэктомия; рак почки; резекция почки; робот-ассистированная резекция почки; лапароскопическая резекция почки; отдаленные результаты.

Как цитировать:

Ракул С.А., Ромащенко П.Н., Поздняков К.В., Майстренко Н.А. Отдаленные результаты хирургического лечения рака почки при новообразованиях cT1 стадии // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 133–140. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75476>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75476>

LONG-TERM RESULTS OF SURGICAL TREATMENT FOR STAGE CT1 KIDNEY CANCER

S.A. Rakul^{1,2}, P.N. Romashchenko², K.V. Pozdnyakov¹, N.A. Maistrenko²¹ City Hospital № 40, Saint Petersburg, Russia² Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Abstract: Studied herein are the long-term results after surgical treatment of stage cT1 kidney cancer. The study includes 278 surgeries for kidney tumors. Partial nephrectomy was performed in 199 (71.6%) cases and radical nephrectomy in 79 (28.4%). Surgeries were performed using the open, laparoscopic, and robotic approaches. Surgical treatment and long-term oncological results were studied. Open approach for partial nephrectomy was used in 2.01% of cases, laparoscopic in 27.64%, and robotic in 70.34%; and radical nephrectomy in 2.53%, 87.34%, and 10.13%, respectively. Incidence postoperative complications after partial and radical nephrectomy were 16.58% and 3.8%, respectively. Complications (Clavien — Dindo ≥ 3) occurred in 11.56% and 3.8% cases, respectively. Positive surgical margin occurred after partial nephrectomy in 1.51%, whereas undetermined for radical nephrectomy. The 5-year disease-free survival for partial and radical nephrectomy was $94.98 \pm 1.77\%$ vs. $86.96\% \pm 4.11\%$; 5-year overall survival was $96.2\% \pm 1.55\%$ vs. $88.15\% \pm 3.96\%$; 10-year overall survival was $90.82\% \pm 4.19\%$ vs. $76.32 \pm 6.1\%$; and 5-year cancer-specific survival was $99.16\% \pm 0.84\%$ vs. $94.09\% \pm 2.87\%$, respectively. Our study demonstrates that partial nephrectomy is a safe and effective method for surgical treatment in stage cT1 kidney cancer. A minimally invasive approach is a priority. The nephron-sparing technique demonstrates superior long-term results compared with radical nephrectomy.

Keywords: minimally invasive surgery, partial nephrectomy complications, radical nephrectomy, kidney cancer, partial nephrectomy, robot-assisted partial nephrectomy, laparoscopic partial nephrectomy, long-term results.

To cite this article:

Rakul SA, Romashchenko PN, Pozdnyakov KV, Maistrenko NA. Long-term results of surgical treatment for stage cT1 kidney cancer. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):133–140. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75476>

ВВЕДЕНИЕ

Рак почки является актуальным заболеванием. Каждый год в мире выявляется около 400 тыс. новых случаев болезни. В России в 2017 г. выявлено более 20 тыс. первичных больных [1]. За последнее десятилетие прирост заболеваемости в стране составил чуть менее 50% [2]. Благодаря широкому использованию в повседневной клинической практике современных диагностических методик (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) отмечается тенденция к выявлению опухолей почек на ранних стадиях [3].

Основным методом лечения опухолей почки является хирургический. Авторы современных руководств говорят о необходимости выполнения органосохраняющих операций при выборе лечения локализованных форм рака почки во всех случаях, когда это может быть осуществимо [4, 5]. Методика органосохраняющих операций показывает сопоставимые онкологические результаты при значительно меньшем влиянии на функцию почек, что в свою очередь снижает риск развития осложнений со стороны системы кровообращения [6, 9]. Также в последнее 20 лет отмечается динамическое увеличение частоты выполнения малоинвазивных операций. На сегодняшний день лапароскопические (ЛС) и робот-ассистированные (РА) вмешательства вытесняют открытые методики операций при опухолях почек, будь то радикальная нефрэктомия (РНЭ) или органосохраняющая резекция почки (РП) [10–13].

Цель исследования — оценить отдаленные результаты хирургического лечения больных раком почки cT1 стадии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2010 по 2020 г. в урологическом отделении Городской больницы № 40 г. Санкт-Петербург и на кафедре факультетской хирургии им. С. П. Федорова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова 416 пациентов подверглись хирургическому лечению по поводу новообразования почки. В проспективное нерандомизированное исследование включены 278 пациентов с клинически локализованным раком почки cT1 стадии, из них 199 (71,6%) пациентам выполнена органосохраняющая операция РП (1-я группа), 79 (28,4%) — РНЭ (2-я группа).

Органосохраняющие операции у пациентов, страдающих опухолями почки cT1 стадии, выполняли с применением различных доступов: открытые, ЛС и РА (роботизированная хирургическая система da Vinci Si, Intuitive Surgical, Соединенные Штаты Америки) с оценкой непосредственных хирургических и отдаленных онкологических результатов лечения. Послеоперационные осложнения оценивали проспективно в течение 90 сут

после оперативного вмешательства. Их стратификация проведена по классификации Clavien — Dindo [14].

Для оценки сложности «резектабельности» опухоли использовали нефрометрический индекс RENAL [15]. Все удаленные органы и ткани подвергли гистологическому исследованию с целью морфологической верификации диагноза и стадирования онкологического процесса.

В выборке преобладали пациенты мужского пола. Пациенты в 1-й группе достоверно отличались более молодым возрастом (60,73 против 66,25 лет), средним размером опухоли ($3,93 \pm 1,46$ против $5,41 \pm 1,34$ см) и длительностью госпитализации ($6,46 \pm 4,08$ против $8,15 \pm 4,89$ суток) ($p \leq 0,05$). В группе органосохраняющих операций опухоли низкой степени сложности (4–6 баллов по шкале RENAL) встречались в 48 (24,1%) случаях, средней (7–9 баллов) — в 112 (56,3%) и высокой (10–12 баллов) — в 39 (19,6%). Во 2-й группе пациентов этот показатель не оценивался. При выборе хирургического доступа в подавляющем большинстве случаев использовали малоинвазивные доступы (ЛС или РА) и только в случаях противопоказаний к карбоксиперитонеуму у оперируемых проводили открытые операции (в 2,01–2,53% случаев). В послеоперационном периоде проводили динамическое наблюдение пациентов, которое заключалось в выполнении компьютерной томографии легких и органов брюшной полости забрюшинного пространства, а также исследовании биохимических лабораторных показателей крови (уровень креатинина и мочевины). Длительность периода наблюдения в группах составила 5,0–127,15 и 4,77–113,08 мес соответственно (табл. 1).

Статистический анализ данных выполняли при помощи стандартных программ (MS Office, Statistica 9.0). Для сопоставления результатов исследований зависимых групп использован критерий Вилкоксона, независимых — критерий Фишера. Статистически значимым для всех показателей считали критерий достоверности ($p \leq 0,05$). Анализ выживаемости проводили по методу Каплана — Майера с оценкой различий методом log-rank test.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что органосохраняющие операции ввиду своей сложности были достоверно более продолжительными, чем радикальная нефрэктомия (162 ± 45 против 128 ± 40 мин, $p \leq 0,05$). Объем интраоперационной кровопотери и частота гемотрансфузий сопоставимы в обеих исследуемых группах. РП отличались более частым развитием осложнений ($p \leq 0,05$). Так, в 1-й группе послеоперационные осложнения зафиксированы у 33 (16,6%) пациентов, а во 2-й — у 3 (3,8%). Послеоперационные осложнения вследствие органосохраняющих операций, потребовавшие хирургической коррекции (Clavien — Dindo ≥ 3), встречались в 23 (11,56%) и 3 (3,8%) случаях соответственно ($p \leq 0,05$) (табл. 2).

Таблица 1. Демографические и клинические данные обследуемых пациентов**Table 1.** Patient demographic and clinical data

Показатель	РП	РНЗ	<i>p</i> <
Возраст, лет, med (min-max)	60,73 (25,68–87,78)	66,25 (39,12–90,73)	0,0001
Пол пациента, м/ж, абс. (%)	113/86 (56,78/43,22)	42/37 (53,16/46,84)	0,58
Индекс массы тела, кг/м ² , mean ± SD	59,55 ± 11,37	65,05 ± 14,04	0,50
Длительность наблюдения, мес, med (min-max)	41,86 (5,0–127,15)	74,71 (4,77–113,08)	0,0001
Гипертензия, абс. (%)	85 (42,71)	38 (48,1)	0,42
Сахарный диабет, абс. (%)	21 (10,55)	10 (12,66)	0,62
Средний размер опухоли, см, mean ± SD	3,93 ± 1,46	5,41 ± 1,34	0,0001
Индекс по шкале RENAL, абс. (%)			
4–6	48 (24,12)	–	–
7–9	112 (56,28)		
10–12	39 (19,6)		
Варианты доступа, абс. (%)			
– открытые	4 (2,01)	2 (2,53)	0,79
– лапароскопические	55 (27,64)	69 (87,34)	0,0001
– робот-ассистированные	140 (70,35)	8 (10,13)	0,0001
Длительность госпитализации, сут., mean ± SD	6,46 ± 4,08	8,15 ± 4,89	0,006

Таблица 2. Результаты хирургических вмешательств и послеоперационного стадирования при опухолях почек cT1 стадии**Table 2.** Results of surgical interventions and postoperative staging for renal tumors in stage cT1

Показатель	РП	РНЗ	<i>p</i> <
Продолжительность операции, мин, mean ± SD	162 ± 45	128 ± 40	0,0001
Кровопотеря, мл, mean ± SD	228 ± 309	199 ± 307	0,5
Частота гемотрансфузий, чел. (%)	9 (4,5)	8 (10,13)	0,1
Послеоперационные осложнения, чел. (%)	33 (16,58)	3 (3,8)	0,0008
Хирургические осложнения (Clavien — Dindo ≥ 3), чел. (%)	23 (11,56)	3 (3,8)	0,02
Гистологический тип опухоли, абс. (%)			
– светлоклеточный рак	159 (79,9)	70 (88,61)	0,07
– не светлоклеточный рак	40 (20,1)	9 (11,39)	
Грейд опухоли по Furman, абс. (%)			
– 1–2	150 (75,38)	52 (65,82)	0,11
– 3–4	49 (24,62)	27 (34,18)	
Положительный хирургический край, абс. (%)	3 (1,51)	0	–
Патоморфологическая стадия, абс. (%)			
– pT1	180 (90,45)	62 (78,48)	0,01
– ≥ pT3a	19 (9,55)	17 (21,52)	

Осложнения (Clavien — Dindo ≥ 3) после резекции почки преимущественно представлены послеоперационными кровотечениями с формированием гематом/урогематом, которые в 3 случаях были разрешены путем их пункции, в 10 — ревизией и дренированием гематомы и лишь в одном — потребовалась нефрэктомия. Дефект чашечно-лоханочной системы с затеканием мочи в паранефральную клетчатку диагностирован у 6 прооперированных, у 5 из них выполнена установка внутреннего стента мочеточника и у одного — повторное оперативное вмешательство с целью резекции и ушивания открытой чашечки почки. У одного пациента в раннем послеоперационном периоде выявлен инфаркт миокарда, что потребовало экстренного стентирования коронарных

артерий. Послеоперационная грыжа троакарного отверстия, потребовавшая оперативного вмешательства, диагностирована у одной пациентки в отдаленном периоде. Осложнения после радикальной нефрэктомии, диагностированные в раннем послеоперационном периоде (кишечная непроходимость, послеоперационное кровотечение и острая задержка мочеиспускания), были разрешены дополнительными операциями.

При патоморфологическом исследовании удаленных тканей гистологические типы опухоли и степени их дифференцировки встречались с сопоставимой частотой как в первой, так и во второй группах. Положительный хирургический край фиксировался у троих (1,51%) пациентов в группе РП. По результатам патоморфологического

исследования местнораспространенный процесс достоверно ($p \leq 0,05$) чаще диагностировался в группе радикального лечения.

При анализе отдаленных онкологических результатов зафиксировано 16 летальных исходов, из них 7 (3,52%) после РП и 9 (11,39%) после РНЭ. Общая 5-и и 10-летняя выживаемость после органосохраняющего и радикального лечения составила $96,2 \pm 1,55$; $90,82 \pm 4,19$; и $88,15 \pm 3,96$; $76,32 \pm 6,1\%$ соответственно ($p \leq 0,05$), (рис. 1).

За период наблюдения выявлено 13 рецидивов опухолевого процесса. Из них 7 (3,52%) диагностированы в 1-й группе пациентов в течение первых четырех лет наблюдения. Во 2-й группе рецидивы заболевания обнаружены у 6 (7,59%) пациентов в течение пяти лет после радикальной нефрэктомии. Таким образом, 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе пациентов после РП и РНЭ составила $94,98 \pm 1,77$ и $86,96 \pm 4,11\%$ ($p \leq 0,05$) соответственно (рис. 2).

От прогрессии основного заболевания скончались 4 пациента: в 1-й группе 1 (0,5%) и 3 (3,8%) во 2-й. 5- и 10-летняя раково-специфическая выживаемость после РП составила $99,16 \pm 0,84\%$, а после РНЭ — $94,09 \pm 2,87$ и $91,91 \pm 3,54\%$ ($p = 0,05$) (рис. 3).

В целом особенностями нашей работы были следующие: 1) у подавляющего числа больных (практически более чем у двух третей (71,6%) пациентов проведено органосохраняющее хирургическое лечение и только у 28,4% — радикальная нефрэктомия; 2) практически у всех пациентов (в 97,47–97,99% случаев) мы применяли малоинвазивные вмешательства — ЛС или РА.

В то же время В. Gershman et al. [16], обследовав 2024 пациента со стадией заболевания cT1, сообщают, что органосохраняющему хирургическому лечению были подвергнуты 1498 (61%) пациентов, а РНЭ — 961 (39%). По данным исследователей малоинвазивный (РА и ЛС) подход хирургического лечения рака почки используется при РНЭ в 35–72%, и при РП — в 64–66% [11, 12]. Благодаря набранному хирургическому опыту относительная частота РП в нашей практике возросла с 32,1% в 2011 г. до 86,2–89,3% в 2018–2020 гг. При этом малоинвазивные вмешательства осуществлены более чем у 97% больных в обеих группах. У пациентов, подвергнутых РНЭ, отмечается преобладание ЛС доступа (87,3%), что обусловлено относительно меньшей стоимостью и равнозначной эффективностью.

Согласно современным онкологическим канонам РП является приоритетным методом лечения опухолей почек, однако в связи с высокой сложностью эти вмешательства сопровождаются более высоким уровнем послеоперационных осложнений при сравнении с радикальными вмешательствами. Их частота зависит от размера, сложности новообразования и опыта хирурга [17, 18]. По нашим данным частота послеоперационных осложнений после РП практически в пять раз выше,

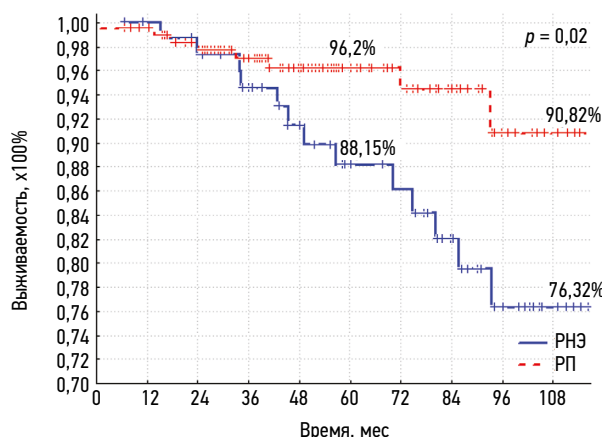


Рис. 1. Общая выживаемость больных раком почки cT1M0N0, перенесших РП или РНЭ

Fig. 1. Overall survival of patients with T1M0N0 kidney cancer who underwent PN or RN

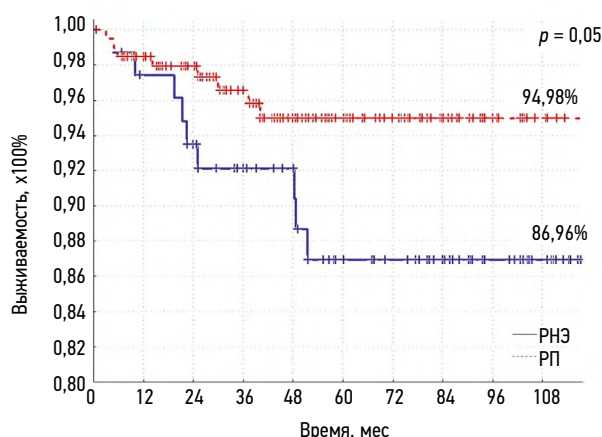


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных раком почки cT1M0N0, перенесших РП или РНЭ

Fig. 2. Disease-free survival of patients with T1M0N0 kidney cancer who underwent PN or radical nephrectomy RN

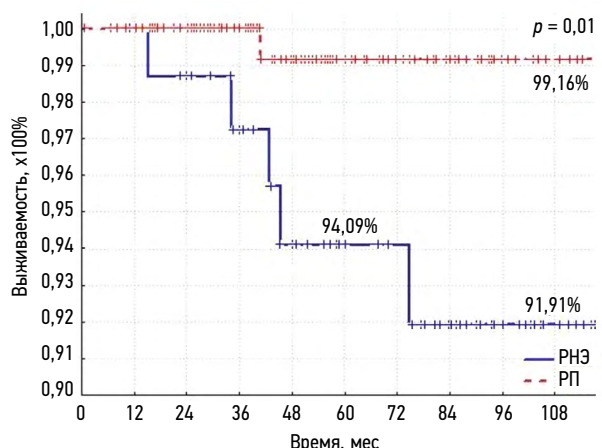


Рис. 3. Раково-специфическая выживаемость больных раком почки cT1M0N0, перенесших РП или РНЭ

Fig. 3. Cancer-specific survival for patients with T1M0N0 kidney cancer who underwent PN or radical nephrectomy RN

чем после РНЭ (16,58 против 3,8%, $p \leq 0,05$). Частота осложнений, потребовавших дополнительных оперативных вмешательств (Clavien — Dindo ≥ 3), у пациентов 1-й группы составило более половины из них (11,56%), тогда как у пациентов 2-й группы для лечения всех осложнений потребовались повторные вмешательства ($p \leq 0,05$). По данным современной литературы послеоперационные осложнения после резекции почки развиваются у 18–37% больных, а после РНЭ — у 11–38%. Послеоперационные осложнения, для разрешения которых требуются дополнительные хирургические вмешательства (Clavien — Dindo ≥ 3), после органосохраняющих операций регистрируются в 6–16,7%, а после РНЭ — в 2–9% случаев [19, 20].

По данным Z.A. Hamilton et al. [21], R.Bertolo et al. [22] частота ПХК, после резекции почек составляет 3,3–4%. Частота рецидивов при ПХК при резекции почки является крайне низкой. В нашей работе ПХК после органосохраняющих операций определялся лишь у 3 (1,51%) пациентов.

При оценке отдаленных онкологических результатов лечения нами установлено, что при всех видах выживаемости (общей, безрецидивной и раково-специфической) результаты органосохраняющего хирургического лечения достоверно превосходят таковые после радикальных вмешательств. Аналогичные данные приводятся в научной литературе.

D.Wang et al. [8] в проведенном крупном исследовании, включающем пациентов со стадией рака почки cT1a, отмечают, что 5-летняя общая выживаемость после РП и РНЭ составляет 97,8 и 95,0% соответственно. В другом исследовании оценивалась 5-летняя общая выживаемость у пациентов cT1b стадии, и этот показатель составил 93,3% для РП и 96% для РНЭ [23]. В нашей работе этот показатель для пациентов с опухолями cT1 стадии составил $96,2 \pm 1,55$ и $88,15 \pm 3,96\%$ соответственно ($p = 0,05$).

K. Koo et al. [24] в своем исследовании сообщают, что частота рецидивов для cT1 стадии заболевания после РП и РНЭ составляет 9,6 и 8,8%. При этом 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 91,2 и 88,7%

соответственно. Авторы других публикаций говорят о 86,4% 5-летней безрецидивной выживаемости после РП и 86% после РНЭ [25, 26]. В нашей выборке пациентов 5-летняя безрецидивная выживаемость составила $94,98 \pm 1,77$ и $86,96 \pm 4,11\%$ соответственно.

J.B. Beauval et al. [25] исследовали отдаленные онкологические результаты пациентов, страдающих раком почки cT1, которые были подвержены РП, пришли к выводу, что 5-летняя раково-специфическая выживаемость для этих пациентов составляет 96,8%. Y. Cai et al. [23] говорят о 96% 5-летней раково-специфической выживаемости после РП и 91,35% — после РНЭ у пациентов с опухолями размерами 4–7 см [23]. В нашей работе этот показатель для пациентов с опухолями почек cT1 стадии составил $99,16 \pm 0,84$ и $94,09 \pm 2,87\%$ соответственно.

Таким образом, ЛС и РА РП является «золотым стандартом» хирургического лечения опухолей почек cT1 стадии. Минимально-инвазивный подход при органосохраняющем лечении опухолей почек демонстрирует низкий уровень послеоперационных осложнений. РП является эффективной методикой лечения опухолей почек cT1 стадии, демонстрируя превосходящие онкологические результаты при сравнении с РНЭ.

ВЫВОДЫ

1. Минимально инвазивная РП является приоритетной методикой лечения новообразований почек размерами до 7 см и с набором хирургического опыта может быть реализована в 89,3% случаев.

2. Резекция почки является безопасной методикой хирургического лечения опухолей почек. Частота послеоперационных осложнений, потребовавших дополнительных хирургических пособий, составляет 11,6%.

3. 5-летняя безрецидивная выживаемость при РП и РНЭ составила $94,98 \pm 1,77\%$ против $86,96 \pm 4,11\%$; 5-летняя общая выживаемость — $96,2 \pm 1,55\%$ против $88,15 \pm 3,96\%$; 10-летняя общая выживаемость — $90,82 \pm 4,19\%$ против $76,32 \pm 6,1\%$; 5-летняя раково-специфическая выживаемость — $99,16 \pm 0,84\%$ против $94,09 \pm 2,87\%$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР // Онкоурология. 2019. Т. 15, № 2. С. 15–24. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2018. С. 236.
3. Kane C.J., Mallin K., Ritchey J., et al. Renal cell cancer stage migration: analysis of the national cancer data base // Cancer 2008. Vol. 113, No. 1. P. 78–83. DOI: 10.1002/cncr.23518
4. Ljungberg B., Bensalah K., Canfield S., et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update // Eur Urol. 2015. Vol. 67, No. 5. P. 913–924. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.005
5. Campbell S., Uzzo R.G., Allaf M.E., et al. Renal mass and localized renal cancer: AUA guideline // J Urol. 2017. Vol. 198, No. 3. P. 520–529. DOI: 10.1016/j.juro.2017.04.100
6. Kim S.P., Thompson R.H., Boorjian S.A., et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis // J Urol. 2012. Vol. 188, No. 1. P. 51–57. DOI: 10.1016/j.juro.2012.10.026

7. Capitanio U., Terrone C., Antonelli A., et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a–T1b renal mass and normal preoperative renal function // *Eur Urol*. 2015. Vol. 67, No. 4. P. 683–689. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.09.027
8. Wang D.C., Plante K., Stewart T., et al. Comparison of survival for partial vs. radical nephrectomy in young patients with T1a renal cell carcinoma treated at commission on cancer-accredited facilities and influence of comorbidities on treatment choice // *Urol Oncol*. 2017. Nov. Vol. 35, No. 11. P. 660.e9–660.e15. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.06.056
9. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // *N Engl J. Med*. 2004. Vol. 351, No. 13. P. 1296–1305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031
10. Ракул С.А., Ромащенко П.Н., Поздняков К.В., и др. Малоинвазивные технологии хирургического лечения рака почки // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2020. Т. 179, № 6. С. 34–43. DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-6-34-43
11. Cacciamani G.E., Medina L.G., Gill T., et al. Impact of surgical factors on robotic partial nephrectomy outcomes: comprehensive systematic review and meta-analysis // *J Urol*. 2018. Vol. 200, No. 2. P. 258–274. DOI: 10.1016/j.juro.2017.12.086
12. Hjelle K.M., Johannesen T.B., Bostad L., et al. National norwegian practice patterns for surgical treatment of kidney cancer tumors ≤ 7 cm: adherence to changes in guidelines may improve overall survival // *Eur Urol Oncol*. 2018. Vol. 1, No. 3. P. 252–261. DOI: 10.1016/j.euo.2018.04.001
13. Mari A., Di Maida F., Brunocilla E., et al. A snapshot of nephron sparing surgery in Italy: a prospective, multicenter report on clinical and operative data (the record 2 project) // *European Urology Supplements*. 2019. Vol. 18, № 9. P. e3158–e3359. DOI: 10.1016/S1569-9056(19)33486-4
14. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L., et al. The Clavien — Dindo classification of surgical complications: five year experience // *Ann Surg*. 2009. Vol. 250, No. 2. P. 187–196. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2
15. Kutikov A., Uzzo R.G. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth // *J Urol*. 2009. Vol. 182, No. 3. P. 844–853. DOI: 10.1016/j.juro.2009.05.035
16. Gershman B., Thompson R.H., Boorjian S.A., et al. Radical Versus Partial Nephrectomy for cT1 Renal Cell Carcinoma // *Eur Urol*. 2018. Vol. 74, No. 6. P. 825–832. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.08.028
17. Furukawa J., Kanayama H., Azuma H., et al. "Trifecta" outcomes of robot-assisted partial nephrectomy: a large Japanese multicenter study // *J Clin Oncol*. 2020. Vol. 25, No. 2. P. 347–353. DOI: 10.1007/s10147-019-01565-0
18. Connor J., Doppalapudi S., Wajswol E., et al. Postoperative complications after robotic partial nephrectomy // *J Endourol*. 2020. Vol. 34, No. 1. P. 42–47. DOI: 10.1089/end.2019.0434
19. Hadjipavlou M., Khan F., Fowler S., et al. Partial vs radical nephrectomy for T1 renal tumors: an analysis from the British association of urological surgeons nephrectomy audit // *BJU Int*. 2016. Vol. 117, No. 1. P. 62–71. DOI: 10.1111/bju.13114
20. Janssen M., Linxweiler J., Terwey S., et al. Survival outcomes in patients with large (≥ 7 cm) clear cell renal cell carcinomas treated with nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results of a multicenter cohort with long-term follow-up // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, No. 5. P. e0196427. DOI: 10.1371/journal.pone.0196427
21. Hamilton Z.A., Capitanio U., Pruthi D., et al. Risk factors for upstaging, recurrence, and mortality in clinical T1-2 renal cell carcinoma patients upstaged to pT3a disease: an international analysis utilizing the 8th edition of the tumor-node-metastasis staging criteria // *Urology*. 2020. Vol. 138. P. 60–68. DOI: 10.1016/j.urol.2019.11.036
22. Bertolo R., Garisto J., Dagenais J., et al. Transperitoneal robot-assisted partial nephrectomy with minimum follow-up of 5-years: oncological and functional outcomes from a single institution // *Eur Oncol*. 2019. Vol. 2, No. 2. P. 207–213. DOI: 10.1016/j.euo.2018.06.012
23. Cai Y., Li H.Z., Zhang Y.S., et al. Comparison of partial and radical laparoscopic nephrectomy: long-term outcomes for clinical T1b renal cell carcinoma // *Urol J*. 2018. Vol. 15, No. 2. P. 16–20. DOI: 10.22037/uj.v0i0.3913
24. Koo K.C., Kim J.C., Cho K.S., et al. Oncological outcomes after partial vs radical nephrectomy in renal cell carcinomas of ≤ 7 cm with presumed renal sinus fat invasion on preoperative imaging // *BJU Int*. 2016. Vol. 117, No. 1. P. 87–93. DOI: 10.1111/bju.12893
25. Beauval J.B., Peyronnet B., Benoit T., et al. Long-term oncological outcomes after robotic partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a prospective multicentre study // *World J Urol*. 2018. Vol. 36, No. 6. P. 897–904. DOI: 10.1007/s00345-018-2208-8
26. Jang H.A., Kim J.W., Byun S.S., et al. Oncologic and Functional Outcomes after Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy in T1b Renal Cell Carcinoma: A Multicenter, Matched Case-Control Study in Korean Patients // *Cancer Res Treat*. 2016. Vol. 48, No. 2. P. 612–620. DOI: 10.4143/crt.2014.122

REFERENCES

1. Aksel' EM, Matveev VB. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. *Cancer Urology*. 2019;15(2):15–24. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24
2. Kaprin AD, Starinskij VV, Petrova GV. *Sostojanie onkologicheskoy pomosh'i naseleniyu Rossii v 2017 godu*. Moscow: MNIOI im. P.A. Gercena — filial FGBU "NMIRC" Minzdrava Rossii. 2018;236
3. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, et al. Renal cell cancer stage migration: analysis of the national cancer data base. *Cancer*. 2008;113(1):78–83. DOI: 10.1002/cncr.23518
4. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol*. 2015;67(5):913–24. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.005
5. Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME, et al. Renal mass and localized renal cancer: AUA guideline. *J Urol*. 2017;198(3):520–529. DOI: 10.1016/j.juro.2017.04.100
6. Kim SP, Thompson RH, Boorjian SA, et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2012;188(1):51–57. DOI: 10.1016/j.juro.2012.10.026

7. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a–T1b renal mass and normal preoperative renal function. *Eur Urol*. 2015;67(4):683–689. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.09.027
8. Wang DC, Plante K, Stewart T, et al. Comparison of survival for partial vs. radical nephrectomy in young patients with T1a renal cell carcinoma treated at commission on cancer-accredited facilities and influence of comorbidities on treatment choice. *Urol Oncol*. 2017;35(11):660.e9–660.e15. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.06.056
9. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1296–1305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031
10. Rakul CA, Romashchenko PN, Pozdnyakov KV, et al. Minimally invasive technologies for surgical treatment of kidney cancer. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2020;179(6):34–43. DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-6-34-43
11. Cacciamani GE, Medina LG, Gill T, et al. Impact of surgical factors on robotic partial nephrectomy outcomes: comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2018;200(2):258–274. DOI: 10.1016/j.juro.2017.12.086
12. Hjelle KM, Johannesen TB, Bostad L, et al. National Norwegian practice patterns for surgical treatment of kidney cancer tumors ≤ 7cm: adherence to changes in guidelines may improve overall survival. *Eur Urol Oncol*. 2018;1(3):252–261. DOI: 10.1016/j.euo.2018.04.001
13. Mari A, Di Maida F, Brunocilla E, et al. A snapshot of nephron sparing surgery in Italy: a prospective, multicenter report on clinical and operative data (the record 2 project). *European Urology Supplements*. 2019;18(9):e3158–e3359. DOI: 10.1016/S1569-9056(19)33486-4
14. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien – Dindo classification of surgical complications: five year experience. *Ann Surg*. 2009;250(2):187–196. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2
15. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol*. 2009;182(3):844–853. DOI: 10.1016/j.juro.2009.05.035
16. Gershman B, Thompson RH, Boorjian SA, et al. Radical Versus Partial Nephrectomy for cT1 Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2018;74(6):825–832. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.08.028
17. Furukawa J, Kanayama H, Azuma H, et al. "Trifecta" outcomes of robot-assisted partial nephrectomy: a large Japanese multicenter study. *J Clin Oncol*. 2020;25(2):347–353. DOI: 10.1007/s10147-019-01565-0
18. Connor J, Doppalapudi S, Wajswol E, et al. Postoperative complications after robotic partial nephrectomy. *J Endourol*. 2020;34(1):42–47. DOI: 10.1089/end.2019.0434
19. Hadjipavlou M, Khan F, Fowler S, et al. Partial vs radical nephrectomy for T1 renal tumors: an analysis from the British association of urological surgeons nephrectomy audit. *BJU Int*. 2016;117(1):62–71. DOI: 10.1111/bju.13114
20. Janssen M, Linxweiler J, Terwey S, et al. Survival outcomes in patients with large (≥ 7cm) clear cell renal cell carcinomas treated with nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results of a multicenter cohort with long-term follow-up. *PLoS One*. 2018;13(5):e0196427. DOI: 10.1371/journal.pone.0196427
21. Hamilton ZA, Capitanio U, Pruthi D, et al. Risk factors for upstaging, recurrence, and mortality in clinical T1-2 renal cell carcinoma patients upstaged to pT3a disease: an international analysis utilizing the 8th edition of the tumor-node-metastasis staging criteria. *Urology*. 2020;138:60–68. DOI: 10.1016/j.urol.2019.11.036
22. Bertolo R, Garisto J, Dagenais J, et al. Transperitoneal robot-assisted partial nephrectomy with minimum follow-up of 5-years: oncological and functional outcomes from a single institution. *Eur Oncol*. 2019;2(2):207–213. DOI: 10.1016/j.euo.2018.06.012
23. Cai Y, Li HZ, Zhang YS, et al. Comparison of partial and radical laparoscopic nephrectomy: long-term outcomes for clinical T1b renal cell carcinoma. *Urol J*. 2018;15(2):16–20. DOI: 10.22037/uj.v0i0.3913
24. Koo KC, Kim JC, Cho KS, et al. Oncological outcomes after partial vs radical nephrectomy in renal cell carcinomas of ≤ 7 cm with presumed renal sinus fat invasion on preoperative imaging. *BJU Int*. 2016;117(1):87–93. DOI: 10.1111/bju.12893
25. Beauval JB, Peyronnet B, Benoit T, et al. Long-term oncological outcomes after robotic partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a prospective multicentre study. *World J Urol*. 2018;36(6):897–904. DOI: 10.1007/s00345-018-2208-8
26. Jang HA, Kim JW, Byun SS, et al. Oncologic and Functional Outcomes after Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy in T1b Renal Cell Carcinoma: A Multicenter, Matched Case-Control Study in Korean Patients. *Cancer Res Treat*. 2016;48(2):612–620. DOI: 10.4143/crt.2014.122

ОБ АВТОРАХ

***Кирилл Владимирович Поздняков**, врач-уролог;
e-mail: pozdnyakov_k.v@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7672-0299

Сергей Анатольевич Ракул, доктор медицинских наук;
e-mail: 79119257502@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4898-8612

Павел Николаевич Ромащенко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: romashchenko@rambler.ru;
ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN-код: 3850-1792

Николай Анатольевич Майстренко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: nik.m.47@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-1405-7660; SPIN-код: 2571-9603

AUTHORS INFO

***Kirill V. Pozdnyakov**, urologist;
e-mail: pozdnyakov_k.v@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7672-0299

Sergey A. Rakul, doctor of medical science;
e-mail: 79119257502@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4898-8612

Pavel N. Romashchenko, doctor of medical science, professor;
e-mail: romashchenko@rambler.ru;
ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN code: 3850-1792

Nikolay A. Maistrenko, doctor of medical science, professor;
e-mail: nik.m.47@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1405-7660;
SPIN code: 2571-9603

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Научная статья

УДК 616.361 — 089.8191

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75709>

ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ТРАНСПАПИЛЛЯРНЫХ ЭНДСКОПИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

А.А. Феклюнин¹, П.Н. Ромашенко¹, Н.А. Майстренко¹, В.С. Омран²¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия² 6-й военный госпиталь войск национальной гвардии РФ, Новосибирск, Россия

Резюме. Проанализированы результаты лечения 345 пациентов, у которых выполнены транспапиллярные оперативные вмешательства в плановом и экстренном порядке при различных заболеваниях билиопанкреатодуоденальной области. Среди пациентов было 68,9% женщин и 31,1% мужчин в возрасте от 18 до 92 лет (средний возраст $63,7 \pm 4,5$ лет). В исследование включены пациенты, которым в качестве способа лечения применены различные варианты транспапиллярных эндоскопических вмешательств: эндоскопическая папилло-сфинктеротомия — у 71,9%, в том числе с холедохолитэкстракцией у 68,7% пациентов; эндопротезирование общего желчного протока и главного панкреатического протока — у 17,8%; баллонная дилатация и бужирование стриктур желчных протоков — у 6,2%; механическая литотрипсия — у 2%; назобилиарное дренирование — у 1%; эндоскопическая вирсунготомия — у 0,8%; эндоскопическая папиллэктомия — у 0,3%. Варианты впадения гепатикохоледа и вирсунгова протока оценивались при помощи магнитно-резонансной холангиопанкреатографии. Активное внедрение регламентированных мировым сообществом мер профилактики позволило снизить общую частоту осложнений транспапиллярных вмешательств до 13,1%, а показателей послеоперационной летальности до 1,3% ($p < 0,05$). Применение этих мероприятий привело к достоверному снижению частоты развития острого постманипуляционного панкреатита с 10,3 до 4,8%, послеоперационного кровотечения с 8,9 до 5,5%, холангита с 2,8 до 0,7% при низкой частоте ретродуоденальной перфорации — 1,1%. Персонализированный учет современных рекомендаций мировых эндоскопических сообществ (европейского, американского и японского) при выполнении эндоскопической ретроградной холангио-панкреатографии, а также оригинальные подходы, связанные с определением анатомических особенностей строения фатерова сосочка с вариантами слияния гепатикохоледа и вирсунгова протока, позволили достоверно снизить общую частоту развития осложнений транспапиллярных эндоскопических операций с 22,2 до 13,1%.

Ключевые слова: транспапиллярные эндоскопические вмешательства; осложнения эндоскопической папиллосфинктеротомии; послеоперационный панкреатит; кровотечение после папиллотомии; перфорация дуоденума; холангит; профилактика осложнений.

Как цитировать:

Феклюнин А.А., Ромашенко П.Н., Майстренко Н.А., Омран В.С. Эндовидеогерниопластика у больных паховыми грыжами: преимущества и недостатки // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 141–147. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75709>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75709>

PREVENTION OF COMPLICATIONS OF TRANSPAPILLARY ENDOSCOPIC INTERVENTIONS

A.A. Feklyunin¹, P.N. Romashchenko¹, N.A. Maistrenko¹, V.S. Omran²¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia²6 Military Hospital of the Russian National Guard Troops, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT: This study analyzed the treatment results of 345 patients who underwent planned and emergency transpapillary surgical interventions for various diseases of the biliopancreatoduodenal region. Among these patients, 68.9% were women and 31.1% were men aged 18–92 (mean age, 63.7 ± 4.5) years. The study included patients who used various types of transpapillary endoscopic interventions as a treatment method, such as endoscopic papillo-sphincterotomy (71.9%, including choledocholite extraction in 68.7% of the patients), endoprosthetics of the common bile duct and main pancreatic duct (17.8%), balloon dilatation and bougienage of bile duct strictures (6.2%), mechanical lithotripsy (2%), nasobiliary drainage (1%), endoscopic wirsungotomy (0.8%), and endoscopic papillectomy (0.3%). Variants of the inflow of hepaticoholedochus and Wirsung duct were assessed using magnetic resonance cholangiopancreatography. The active implementation of preventive measures regulated by the global community made it possible to reduce the overall incidence of complications of transpapillary interventions to 13.1% and the rates of postoperative mortality to 1.3% ($p < 0.05$). The use of these measures led to a significant decrease in the incidence of acute post-manipulation pancreatitis from 10.3% to 4.8%, postoperative bleeding from 8.9% to 5.5%, cholangitis from 2.8% to 0.7%, and a low incidence of retroduodenal perforation in 1.1%. Personalized consideration of the modern recommendations of the global endoscopic communities (Europeans, Americans, and Japanese) when performing endoscopic retrograde cholangiopancreatography, as well as original approaches associated with the determination of the anatomical features of the structure of the Vater papilla with variants of fusion of hepaticoholedochus and Wirsung duct, helped to significantly reduce the overall incidence of complications following transpapillary endoscopic procedures from 22.2% to 13.1%.

Keywords: transpapillary endoscopic interventions; complications of endoscopic papillosphincterotomy; postoperative pancreatitis; bleeding after papillotomy; duodenum perforation; cholangitis; prevention of complications.

To cite this article:

Feklyunin AA, Romashchenko PN, Maistrenko NA, Omran VS. Prevention of complications of transpapillary endoscopic interventions. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):141–147. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75709>

Received: 06.07.2021

Accepted: 20.08.2021

Published: 21.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

В век современных малоинвазивных прогрессивных технологий «золотым стандартом» лечения больных злокачественными и доброкачественными заболеваниями органов билиопанкреато-дуоденальной области (БПДО) являются транспапиллярные эндоскопические вмешательства (ТЭВ). За последние четыре десятилетия накоплен колоссальный опыт выполнения ТЭВ у пациентов, страдающих заболеваниями БПДО, возросли возможности применения модифицированной цифровой медицинской аппаратуры, постоянно внедряются в практику современные расходные материалы. Все это позволило расширить показания к выполнению ТЭВ, минимизировав при этом противопоказания к ним [1–8].

Интенсивное использование различных методик эндоскопической коррекции заболеваний БПДО способствовало значимому улучшению результатов лечения больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ), осложненной холедохолитиазом, стенозом большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДПК), хроническим панкреатитом, а также пациентов, страдающих злокачественными и доброкачественными новообразованиями БПДО [1–5, 7–9]. Однако в послеоперационном периоде остается вероятность развития жизнеугрожающих осложнений, приводящих к удлинению сроков госпитализации и значительному удорожанию стоимости лечения больных, а иногда — к их инвалидизации и даже летальному исходу. Острый постманипуляционный панкреатит, кровотечение из папиллотомной раны, перфорация стенки двенадцатиперстной кишки (ДПК) и холангит являются основными осложнениями ТЭВ [1–7, 10–12]. В настоящее время данные осложнения развиваются у 5–10% больных, летальность достигает 0,1–1% случаев [1–10].

Цель исследования — оценить эффективность персонализированного подхода к профилактике развития осложнений транспапиллярных эндоскопических вмешательств у пациентов, страдающих заболеваниями БПДО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов лечения 345 больных, проходивших лечение по поводу заболеваний БПДО в клинике факультетской хирургии имени С.П. Федорова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова в период с 2006 по 2020 г. Критерием включения в исследование послужило применение у этих пациентов в качестве способа лечения различных вариантов ТЭВ: эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) — у 71,9%, сочетавшейся с холедохолитэкстракцией у 68,7% пациентов; эндопротезирования общего желчного протока (ОЖП) и главного панкреатического протока (ГПП) — у 17,8%; баллонной дилатации и бужирования стриктур желчных протоков — у 6,2%; механической

литотрипсии — у 2%; назобилиарного дренирования — у 1%; эндоскопической вирсунготомии — у 0,8%; эндоскопической папиллэктомии — у 0,3%.

Среди пациентов было 68,9% женщин и 31,1% мужчин в возрасте от 18 до 92 лет (средний возраст $63,7 \pm 4,5$ лет). Пациенты пожилого и старческого возрастов составили 60,4%, риск по шкале Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists — ASA) в 3–4 балла установлен у 43,6% больных. Оперативное вмешательство на фоне механической желтухи выполнено в 58,4% случаев.

Дизайн исследования включал изучение результатов обследования и лечения больных ретро- и проспективной групп в зависимости от выбора тактического подхода и мер профилактики. Ретроспективная группа (1-я) представлена 203 больными, проходившими лечение в клинике в период с 2006 по 2016 г. без регламентированного применения мер профилактики ТЭВ. К проспективной группе (2-й) отнесены 142 пациента, получавших лечение в период с 2016 по 2020 г. с учетом действующих клинических рекомендаций по применению ТЭВ и профилактике их осложнений ведущих мировых эндоскопических гастроэнтерологических сообществ Северной Америки (American Society for Gastrointestinal Endoscopy — ASGE), Европы (European Society for Gastrointestinal Endoscopy — ESGE) и Японии (Japan Gastroenterological Endoscopy Society — JGES), а также с учетом анатомического строения и вариантов впадения в фатеров сосочек ОЖП и ГПП на основании выполненной предоперационной магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) [13].

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica, версия 12.0. Для оценки различий количественных показателей использовали *t*-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия анализируемых признаков при $p < 0,05$ [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Применение персонализированного подхода (предоперационная оценка факторов риска развития осложнений, выбор необходимых профилактических мероприятий с учетом современных рекомендаций ESGE, ASGE и JGES при выполнении эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ)), а также работа в составе мультидисциплинарной команды позволили статистически достоверно ($p < 0,05$) снизить общую частоту осложнений ТЭВ с 22,2% (1-я группа) до 13,1% (2-я группа). Реализация протокольного подхода к профилактике осложнений ТЭВ позволила добиться достоверного ($p < 0,05$) снижения показателей послеоперационной летальности с 2,9 до 1,3%.

С нашей точки зрения, обязательным является предоперационная оценка вариантов слияния ОЖП и ГПП, что может существенным образом повлиять на выбор

методики канюляции БСДПК и выполнения эндоскопической папиллотомии (ЭПТ), а также позволит спрогнозировать вероятность развития осложнений ТЭВ. Для этого целесообразно применять МРХПГ [13] с высокой разрешающей способностью.

Выделение предикторов осложнений ТЭВ с последующим рациональным выбором профилактических мер позволило снизить частоту острого постманипуляционного панкреатита (ОПП) с 10,3% (1-я группа) до 4,8% (2-я группа). Подтверждено, что в качестве методов профилактики ОПП целесообразно: 1) выполнять только лечебную ЭРХПГ; 2) осуществлять канюляцию БСДПК только по проводнику; 3) применять методику «рандеву» при выполнении ЭПТ у больных с наружными желчными дренажами; 4) использовать нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) в виде свечей за 30 мин до манипуляции; 5) профилактически стентировать ГПП у пациентов с высоким риском развития ОПП (более 5 безуспешных попыток канюляции БСДПК при продолжительности канюляции БСДПК более 5 мин, более 1 непреднамеренной канюляции ГПП или его контрастирования, а также в случае применения методики «двух струн», вирсунготомии); 6) проводить инфузионную предоперационную терапию, направленную на предупреждение гипоперфузии ткани поджелудочной железы и улучшение реологических свойств панкреатического секрета.

В настоящий момент в европейских странах, Соединенных Штатах Америки и Японии диагностических ЭРХПГ не существует. Эта инвазивная процедура используется только как лечебная манипуляция в сочетании с различными вариантами ТЭВ [4]. Применяемые методики канюлирования БСДПК по проводнику позволяют избежать контрастирования ГПП, минимизировать травму и отек фатерова сосочка, что, по мнению ряда авторов [15, 16], достоверно снижает риск развития ОПП.

Ректальное введение НПВС (индометацин или диклофенак), по мнению подавляющего большинства авторов [17, 18], снижает риск развития и тяжесть течения ОПП. По мнению I. Puig et al. [19], ректальное применение НПВС одинаково эффективно для снижения риска ОПП при назначении как до процедуры, так и сразу после вмешательства в случаях неудачных попыток стентирования ГПП. Профилактическое стентирование ГПП, по мнению японских [20] и европейских [6] исследователей, позволяет значительно снизить частоту и тяжесть ОПП.

Считается, что инфузионная терапия предотвращает повреждение поджелудочной железы, вызванное гипоперфузией ее ткани. J. Vuxbaum et al. [21] установлено, что дополнительное внутривенное введение лактатного раствора Рингера перед операцией значительно снижает риск развития ОПП, по сравнению со стандартной внутривенной гидратацией (с 22,7 до 5,3%). Однако применение в больших объемах данного препарата

для профилактики ОПП ограничено, так как высок риск развития жизнеугрожающих осложнений у пациентов, страдающих сердечно-сосудистой, почечной, печеночной и дыхательной недостаточностью. На сегодняшний день данная методика является недостаточно исследованной и требует дальнейшего изучения с целью определения оптимальных доз препарата, оценки его побочных эффектов и отдаленных последствий [22].

Доказано, что в качестве профилактики развития кровотечений после ТЭВ целесообразно применять следующие принципы: 1) использовать при ЭПСТ ток в «смешанном» режиме мощностью не более 15 Вт, порционно рассекать ткани при ЭПСТ в направлении 10–11 часов; 2) проводить ЭПСТ только на проводнике; 3) выполнять эндоскопическую баллонную папиллосфинктеродилатацию (ЭБПД); 4) применять гемостатические лекарственные препараты (профилактическое введение гипертонического солевого раствора либо эпинефрина, коллоидных растворов с целью создания гидростатической «подушки» в перифателлярную область). Реализация модифицированной программы профилактики позволила уменьшить риск развития кровотечения с 8,9% (1-я группа) до 5,5% (2-я группа).

Использование при ЭПСТ тока в «смешанном» режиме или применение альтернативных методик ЭПСТ (баллонная дилатация БСДПК) позволяют уменьшить вероятность развития кровотечения [4]. Рассечение тканей следует производить небольшими порциями, а не одновременно, предотвращая «молниеносную» папиллотомию [5]. Что касается техники ЭПСТ, то исследователи из ESGE пришли к выводу, что папиллу следует рассекать в направлении 10–11 часов, поскольку в этом месте БСДК содержит только 10% от всех папиллярных артерий [6]. Выполнение ЭПСТ на проводнике 0,035 обеспечивает жесткость и стабилизацию положения папиллотомы в пространстве, особенно это актуально при наличии парафатерального дивертикула [5].

ЭБПД активно применяется как альтернатива ЭПСТ у пациентов с высоким риском развития кровотечения, сильно измененной анатомией БПДО, интрадивертикулярным расположением БСДПК, у больных, страдающих коагулопатиями, а также наличием выраженного отека папиллы на фоне воспаления [23]. По данным T. Tsujino et al. [24], у пациентов, перенесших изолированную ЭБПД без дозированной папиллотомии, значительно увеличивается риск развития ОПП.

Нами установлено, что профилактика развития постманипуляционного холангита может быть достигнута выполнением следующих мероприятий: 1) профилактическим назначением антибиотиков широкого спектра действия; 2) адекватным выполнением дренирующих вмешательств (назобилиарное дренирование, эндопротезирование гепатикохоледоха (ГХ) при дистальном блоке, а при проксимальном — чрескожное чреспеченочное дренирование); 3) своевременной заменой стентов ГХ

(каждые 3–4 мес, либо при первых признаках окклюзии стента); 4) строгим соблюдением санитарных правил при обработке эндоскопического оборудования и инструментария.

Выполнение вышеперечисленных мероприятий привело к снижению уровня развития холангита с 1,5% (1-я группа) до 0,7% (2-я группа). Риск развития постманипуляционного холангита наиболее высок у пациентов с неполным (неадекватным) дренированием желчевыводящих путей. Поэтому антибиотикопрофилактика и методы адекватного дренирования желчных путей являются строго обязательными для этих пациентов [25, 26].

Холангит может развиваться в отсроченном периоде после выполнения ТЭВ, если ранее был установлен пластиковый или металлический стент, хотя после стентирования нитиноловыми металлическими конструкциями риск его возникновения невелик [27]. Пластиковые стенты обычно заменяются через запланированные интервалы (в среднем, каждые 3 мес) или при первых клинико-лабораторных признаках окклюзии стента. Размещение нескольких пластиковых эндопротезов может помочь избежать ранней окклюзии стента и развития холангита [28]. Кроме того, холангит может возникать из-за миграции стента и закупорки желчных путей. Правильный выбор стента (пластик или металл) в зависимости от патологии БПДО может помочь минимизировать эти нежелательные явления.

Отмечено, что применение профилактических мер, направленных на предупреждение развития такого грозного осложнения, как ретродуоденальная перфорация

(РДП), достоверно не привело к снижению уровня этого осложнения (1,5% в 1-й группе против 1,1% во 2-й группе). Основными предикторами, влияющими на частоту парафатериальных перфораций ДПК, являются опыт хирурга, а также атипичная папиллотомия. Профилактика РДП, по мнению большинства авторов, достигается определением правильного соотношения длины папиллотомного разреза с анатомическими и рентгенологическими ориентирами, указывающими на протяженность интрамуральной части холедоха. Особенно аккуратными должны быть действия эндоскописта при наличии опухолей БПДО и парафатериальных дивертикулов [2, 4, 5–8]. Многочисленные мировые исследования показали, что риск развития перфорации ДПК достоверно снижается при накоплении опыта выполнения ТЭВ оперирующим эндоскопистом [1, 2, 4, 5, 7]. По данным отечественных авторов [8, 10, 11], обеспечение высокой эффективности ТЭВ при низкой частоте осложнений достигается в результате выполнения не менее 40–50 операций в год.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализированный подход к учету основных предикторов развития осложнений ТЭВ, применение профилактических мероприятий, а также работа в составе мультидисциплинарной команды позволили улучшить результаты лечения больных, страдающих заболеваниями БПДО, снизив общую частоту осложнений до 13,1%, а показатели послеоперационной летальности до 1,3%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cotton P.B., Garrow D.A., Gallagher J., et al. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years // *Gastrointest Endosc.* 2009. Vol. 70, No. 1. P. 80–88. DOI: 10.1016/j.gie.2008.10.039
2. Rustagi T., Jamidar P.A. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related adverse events: general overview // *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2015. Vol. 25, No. 1. P. 97–106. DOI: 10.1016/j.giec.2014.09.005
3. Glomsaker T., Hoff G., Kvaloy J.T., et al. Patterns and predictive factors of complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography // *Br J Surg.* 2013. Vol. 100, No. 3. P. 373–380. DOI: 10.1002/bjs.8992
4. Ryozaawa S., Itoi T., Katanuma A. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for endoscopic sphincterotomy // *Digestive Endoscopy.* 2018. Vol. 30, No. 2. P. 149–173. DOI: 10.1111/den.13001
5. Chandrasekhara V., Khashab M., Muthusamy V., et al. Adverse events associated with ERCP // *Gastrointest Endoscopy.* 2017. Vol. 85, No. 1. P. 32–47. DOI: 10.1016/j.gie.2016.06.051
6. Dumonceau J.-M., Kapral C., Aabakken L., et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) // *Guideline Endoscopy.* 2020. Vol. 52, No. 2. P. 127–149. DOI: 10.1055/a-1075-4080
7. Freeman M.L. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Avoidance and management // *Gastrointest Endosc. Clin N Am.* 2012. Vol. 22, No. 3. P. 567–586. DOI: 10.1016/j.giec.2012.05.001
8. Федоров А.Г., Давыдов С.В., Климов А.Е. Осложнения эндоскопических транспапиллярных вмешательств и способы их профилактики и лечения. Обзор литературы // *Неотложная Медицинская Помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского.* 2012. № 3. С. 29–35.
9. Dumonceau J.-M., Andriulli A., Elmunzer B.J., et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline — updated June 2014 // *Endoscopy.* 2014. Vol. 46, No. 9. P. 799–815. DOI: 10.1055/s-0034-1377875
10. Ромашенко П.Н., Феклюнин А.А., Майстренко Н.А., и др. Транспапиллярные эндоскопические операции: предикторы осложнений и профилактика их развития // *Эндоскопическая хирургия.* 2021. Т. 27, № 1. С. 40–48.
11. Прядно А.С., Майстренко Н.А., Ромашенко П.Н., и др. Эндоскопические и пункционные методики в диагностике и лечении хронического панкреатита // *Вестник неотложной и восстановительной медицины.* 2013. Т. 14, № 4. С. 493–498. DOI: 10.24884/0042-4625-2015-174-5-22-31

12. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Кузнецов А.И., и др. Механическая желтуха опухолевого генеза: обоснование выбора метода декомпрессии желчевыводящих протоков // *Анналы хирургической гепатологии*. 2020. Т. 25, № 2. С. 124–136. DOI: 10.16931/1995-5464.20202124-136
13. Васильев А.Ю., Ратников В.А. Магнитно-резонансная холангиография в диагностике заболеваний желчевыводящих путей: монография. М.: Медицина, 2006. 200 с.
14. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.
15. Mariani A., Giussani A., Di Leo M., et al. Guidewire biliary cannulation does not reduce post-ERCP pancreatitis compared with the contrast injection technique in low-risk and high-risk patients // *Gastrointest Endosc*. 2012. Vol. 75, No. 2. P. 339–346. DOI: 10.1016/j.gie.2011.09.002
16. Tse F., Yuan Y., Moayyedi P., et al. Guide wire-assisted cannulation for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis // *Endoscopy*. 2013. Vol. 45, No. 8. P. 605–618. DOI: 10.1055/s-0032-1326640
17. Elmunzer B.J., Scheiman J.M., Lehman G.A., et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis // *N Engl J Med*. 2012. Vol. 366, No. 15. P. 1414–1422. DOI: 10.1056/nejmc1205928
18. Ding X., Chen M., Huang S., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis // *Gastrointest Endosc*. 2012. Vol. 76, No. 6. P. 1152–1159. DOI: 10.1016/j.gie.2012.08.021
19. Puig I., Calvet X., Baylina M., et al. How and when should NSAIDs be used for preventing post-ERCP pancreatitis? A systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, No. 3. P. e92922. DOI: 10.1371/journal.pone.0092922
20. Mazaki T., Mado K., Masuda H., et al. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis // *J Gastroenterol*. 2014. Vol. 49, No. 2. P. 343–355. DOI: 10.1007/s00535-013-0806-1
21. Buxbaum J., Yan A., Yeh K., et al. Aggressive hydration with lactated Ringer's solution reduces pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014. Vol. 12, No 2. P. 303–307. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.07.026
22. Wu B.U., Hwang J.Q., Gardner T.H., et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011. Vol. 9, No. 8. P. 710–717. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.04.026
23. Park D.H., Kim M.H., Lee S.K., et al. Endoscopic sphincterotomy vs. endoscopic papillary balloon dilation for choledocholithiasis in patients with liver cirrhosis and coagulopathy // *Gastrointest Endosc*. 2004. Vol. 60, No. 2. P. 180–185. DOI: 10.1016/s0016-5107(04)01554-8
24. Tsujino T., Isayama H., Komatsu Y., et al. Risk factors for pancreatitis in patients with common bile duct stones managed by endoscopic papillary balloon dilation // *Am J Gastroenterol*. 2005. Vol. 100, No. 1. P. 38–42. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40638.x
25. Cotton P.B., Connor P., Rawls E., et al. Infection after ERCP and antibiotic prophylaxis: a sequential quality-improvement approach over 11 years // *Gastrointest Endosc*. 2008. Vol. 67, No. 3. P. 471–475. DOI: 10.1016/j.gie.2007.06.065
26. Bangarulingam S.Y., Gossard A.A., Petersen B.T., et al. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis // *Am J Gastroenterol*. 2009. Vol. 104, No. 4. P. 855–860. DOI: 10.1038/ajg.2008.161
27. Sawas T., Al Halabi S., Parsi M.A., et al. Self-expandable metal stents versus plastic stents for malignant biliary obstruction: a meta-analysis // *Gastrointest Endosc*. 2015. Vol. 82, No. 2. P. 256–267. DOI: 10.1016/j.gie.2015.03.1980
28. Costamagna G., Boskoski I. Current treatment of benign biliary strictures // *Ann Gastroenterol*. 2013. Vol. 26, No. 1. P. 37–40. DOI: 10.1016/b978-0-323-48109-0.00043-2

REFERENCES

1. Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, et al. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc*. 2009;70(1):80–88. DOI: 10.1016/j.gie.2008.10.039
2. Rustagi T, Jamidar PA. Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography-related adverse events: general overview. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2015;25:97–106. DOI: 10.1016/j.giec.2014.09.005
3. Glomsaker T, Hoff G, Kvaloy JT, et al. Patterns and predictive factors of complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Br J Surg*. 2013;100(3):373–380. DOI: 10.1002/bjs.8992
4. Ryozaawa S, Itoi T, Katanuma A. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for endoscopic sphincterotomy. *Digestive Endoscopy*. 2018;30(2):149–173. DOI: 10.1111/den.13001
5. Chandrasekhara V, Khashab M, Muthusamy V, et al. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endoscopy*. 2017;85(1): 32–47. DOI: 10.1016/j.gie.2016.06.051
6. Dumonceau J-M, Kapral C, Aabakken L, et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) *Guideline Endoscopy*. 2020;52(2):127–149. DOI: 10.1055/a-1075-4080
7. Freeman ML. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Avoidance and management. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012;22(3):567–586. DOI: 10.1016/j.giec.2012.05.001
8. Fedorov AG, Davydov SV, Klimov AE. Complications of Endoscopic Transpapillary Interventions, Approaches to Prevention And Treatment. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2012;3:29–35. (In Russ.)
9. Dumonceau J-M, Andriulli A, Elmunzer BJ, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline — updated June 2014. *Endoscopy*. 2014;46(9):799–815. DOI: 10.1055/s-0034-1377875
10. Romashchenko PN, Feklyunin AA, Maistrenko NA, et al. Transpapillyarnye endoskopicheskie operacii: prediktory oslozhnenij

i profilaktika ih razvitiya. *Endoscopic Surgery*. 2021;27(1):40–48. (In Russ.). DOI: 10.17116/endoskop20212701140

11. Pryadko AS, Maistrenko NA, Romashchenko PN, et al. Endoskopicheskie i punktsionnye metodiki v diagnostike i lechenii khronicheskogo pankreatita. *Vestnik neotlozhnoi i vosstanovitel'noi meditsiny*. 2013;14(4):493–498. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2015-174-5-22-31

12. Romashchenko PN, Maistrenko NA, Kuznecov AI, et al. Malignant Obstructive Jaundice: Justification of The Method of Biliary Decompression. *Annals of Hpb Surgery*. 2020;25(2):124–136. (In Russ.). DOI: 10.16931/1995-5464.20202124-136

13. Vasil'ev AYU, Ratnikov VA. Magnitno-rezonansnaya holangiografiya v diagnostike zabolevanij zhelchevyvodyashchih putej: monografiya. Moscow: Medicina; 2006. 200 p. (In Russ.).

14. Rebrova OYu. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm Statistica. Moscow: MediaSfera; 2002. 312 p. (In Russ.).

15. Mariani A, Giussani A, Di Leo M, et al. Guidewire biliary cannulation does not reduce post-ERCP pancreatitis compared with the contrast injection technique in low-risk and high-risk patients. *Gastrointest Endosc*. 2012;75(2):339–346. DOI: 10.1016/j.gie.2011.09.002

16. Tse F, Yuan Y, Moayyedi P, et al. Guide wire-assisted cannulation for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2013;45(8):605–618. DOI: 10.1055/s-0032-1326640

17. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1414–1422. DOI: 10.1056/nejmc1205928

18. Ding X, Chen M, Huang S, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2012;76:1152–1159. DOI: 10.1016/j.gie.2012.08.021

19. Puig I, Calvet X, Baylina M, et al. How and when should NSAIDs be used for preventing post-ERCP pancreatitis? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(3):e92922. DOI: 10.1371/journal.pone.0092922

20. Mazaki T, Mado K, Masuda H, et al. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis. *J Gastroenterol*. 2014;49(2):343–355. DOI: 10.1007/s00535-013-0806-1

21. Buxbaum J, Yan A, Yeh K, et al. Aggressive hydration with lactated Ringer's solution reduces pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):303–307. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.07.026

22. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(8):710–717. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.04.026

23. Park DH, Kim MH, Lee SK, et al. Endoscopic sphincterotomy vs. endoscopic papillary balloon dilation for choledocholithiasis in patients with liver cirrhosis and coagulopathy. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(2):180–185. DOI: 10.1016/s0016-5107(04)01554-8

24. Tsujino T, Isayama H, Komatsu Y, et al. Risk factors for pancreatitis in patients with common bile duct stones managed by endoscopic papillary balloon dilation. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(1):38–42. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40638.x

25. Cotton PB, Connor P, Rawls E, et al. Infection after ERCP and antibiotic prophylaxis: a sequential quality-improvement approach over 11 years. *Gastrointest Endosc*. 2008;67(3):471–475. DOI: 10.1016/j.gie.2007.06.065

26. Bangarulingam SY, Gossard AA, Petersen BT, et al. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(4):855–860. DOI: 10.1038/ajg.2008.161

27. Sawas T, Al Halabi S, Parsi MA, et al. Self-expandable metal stents versus plastic stents for malignant biliary obstruction: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2015;82(2):256–267. DOI: 10.1016/j.gie.2015.03.1980

28. Costamagna G, Boskoski I. Current treatment of benign biliary strictures. *Ann Gastroenterol*. 2013;26(1):37–40. DOI: 10.1016/b978-0-323-48109-0.00043-2

ОБ АВТОРАХ

*Алексей Александрович Феклюнин, кандидат медицинских наук; e-mail: a.feklyunin@mail.ru; ORCID 0000-0003-0024-4825; SPIN-код: 8925-0955

Павел Николаевич Ромашченко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: romashchenko@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN-код: 3850-1792

Николай Анатольевич Майстренко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: nik.m.47@mail.ru; ORCID 0000-0002-1405-7660; SPIN-код: 2571-9603

Валентин Самирович Омран, старший ординатор; e-mail: omrans@mail.ru; ORCID 0000-0003-4092-3224; SPIN-код: 5089-1695

AUTHORS INFO

*Aleksey A. Feklyunin, candidate of medical sciences; e-mail: a.feklyunin@mail.ru; ORCID 0000-0003-0024-4825; SPIN code: 8925-0955

Pavel N. Romashchenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: romashchenko@rambler.ru; ORCID 0000-0001-8918-1730; SPIN code: 3850-1792

Nikolai A. Maistrenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: nik.m.47@mail.ru; ORCID 0000-0002-1405-7660; SPIN code: 2571-9603

Valentin S. Omran, senior resident; e-mail: omrans@mail.ru; ORCID 0000-0003-4092-3224; SPIN code: 5089-1695

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Научная статья

УДК 616.345: 616-007.64

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma79633>

ОСОБЕННОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ ОСЛОЖНЕННЫМ ДИВЕРТИКУЛЕЗОМ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

Б.Н. Шах¹, М.А. Абдулаев², А.М. Авдеев², Е.Ю. Струков³, А.В. Щеголев³, В.А. Волчков¹¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия² Александровская больница, Санкт-Петербург, Россия³ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Представлены результаты обследования и лечения 129 пациентов, страдающих кровотечениями из нижних отделов желудочно-кишечного тракта, которые находились на лечении в Александровской больнице Санкт-Петербурга в 2012–2017 гг. Обследование и лечение проводили в отделении реанимации и интенсивной терапии согласно действующим клиническим рекомендациям с учетом выявленных сопутствующих заболеваний. Основным методом диагностики при патологических процессах, вызвавших кровотечение из нижних отделов желудочно-кишечного тракта, является эндоскопическое обследование толстой кишки. Продемонстрирована эффективность консервативной терапии без необходимости экстренного оперативного лечения. Основу медикаментозной терапии составляли антифибринолитические препараты и препараты свежезамороженной плазмы. Непрерывное парентеральное введение ингибиторов протеолиза было обязательным. Интенсивная терапия включала коррекцию гемодинамических нарушений, дыхательной недостаточности, восстановление объема циркулирующей крови и плазмы. Известно, что эффективность такого подхода составляет около 90%. Также известно, что у пациентов, страдающих дивертикулярной болезнью, кровотечения из дивертикулов толстой кишки развиваются в трети случаев, а при наличии дополнительных факторов риска их частота достигает 50%, становясь причиной летального исхода. Продолжающееся или рецидивирующее кровотечение является показанием для оперативного вмешательства. В нашем исследовании консервативно остановить кровотечение из дивертикулов ободочной кишки удалось во всех случаях. В целом заболевание имеет четкую корреляцию с возрастом пациентов. У 68 (53%) пациентов кровотечение возникало на фоне приема антикоагулянтов или антиагрегантов. Лечение пациентов, страдающих кровотечением из дивертикулов ободочной кишки, не требует экстренного оперативного вмешательства и проводить его целесообразно в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Интенсивная терапия должна включать в себя назначение антифибринолитических препаратов, ингибиторов протеолиза и свежезамороженной плазмы.

Ключевые слова: дивертикулёз ободочной кишки; дивертикулярная болезнь; кровотечение из дивертикулов; хирургическое лечение; консервативная терапия; интенсивная терапия; антикоагулянты; антиагреганты.

Как цитировать:

Шах Б.Н., Абдулаев М.А., Авдеев А.М., Струков Е.Ю., Щеголев А.В., Волчков В.А. Особенности интенсивной терапии больных, страдающих осложненным дивертикулёзом ободочной кишки // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 149–156. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma79633>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma79633>

SPECIAL ASPECTS OF INTENSIVE CARE OF PATIENTS WITH COMPLICATED DIVERTICULOSIS OF THE COLON

B.N. Shah¹, M.A. Abdulaev², A.M. Avdeev², E.U. Strukov³, A.V. Shegolev³, V.A. Volchkov¹¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia² Alexandrovskaya Hospital, Saint Petersburg, Russia³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: This study presented examination and treatment results of 129 patients with bleeding from the lower gastrointestinal tract who were treated at the Alexandrovskaya Hospital of St. Petersburg in the period from 2012 to 2017. Examination and treatment were performed in the intensive care unit following current clinical guidelines, taking into account the identified concomitant diseases. Endoscopic examination of the colon is the main diagnostic method for the pathological processes that caused bleeding from the lower gastrointestinal tract. Conservative therapy has been demonstrated effectiveness, and urgent surgical treatment was not needed. The main drug therapy included antifibrinolytic drugs and fresh-frozen plasma preparations. Continuous parenteral administration of proteolysis inhibitors was mandatory. Intensive therapy included correction of hemodynamic disturbances and respiratory failure and restoration of the volume of the circulating blood and plasma. Such an approach was found to be 90% effective. In patients with diverticular disease, bleeding from the colonic diverticula develops in one-third of cases. However, if additional risk factors are present, their frequency reaches 50%, often causing death. Continuous or recurrent bleeding is an indication of surgery. In our study, the conservative method of stopping bleeding from the colonic diverticula was possible in all cases. In general, the disease correlated with the age of the patients. In 68 (53%) patients, bleeding occurred despite anticoagulant or antiplatelet therapy. Patients with bleeding from colonic diverticula do not require urgent surgical intervention, and these patients may require admission to the intensive care unit. Intensive care should include the provision of antifibrinolytic drugs, proteolysis inhibitors, and fresh-frozen plasma.

Keywords: colon diverticulosis; diverticular disease; bleeding from diverticula; surgical treatment; conservative therapy; intensive care; anticoagulants; antiplatelets..

To cite this article:

Shah BN, Abdulaev MA, Avdeev AM, Strukov EU, Shegolev AV, Volchkov VA. Special aspects of intensive care of patients with complicated diverticulosis of the colon. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):149–156. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma79633>

Received: 10.08.2021

Accepted: 03.09.2021

Published: 15.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

У пациентов, страдающих дивертикулярной болезнью, кровотечения из дивертикулов толстой кишки развиваются в 15–30% случаев, а при наличии дополнительных факторов риска частота кровотечений достигает 50%, зачастую являясь причиной летального исхода [1–5].

Развитию кишечных кровотечений при дивертикулярной болезни способствуют сопутствующие заболевания системы кровообращения, применение антикоагулянтов и дезагрегантов [6, 7]. По утверждению A. Jansen et al., [8] факторы риска возникновения кровотечения из дивертикулов включают пожилой возраст, гипертоническую болезнь, распространенный атеросклероз сосудов, использование кортикостероидов или нестероидных противовоспалительных препаратов. Более редкими причинами кровотечений из нижних отделов желудочно-кишечного тракта являются воспалительные заболевания толстой кишки, новообразования, постполипэктомические кровотечения, кровоизлияния, геморроидальные кровотечения и т. д. [9, 10].

Приблизительно 90% дивертикулов толстой кишки находятся в левой ее половине, но кровотечения значительно чаще развиваются при их локализации в правой половине [11]. Кровотечение при дивертикулярной болезни обычно протекает безболезненно, проявляется меленой или кровавым стулом. У 70–80% больных оно останавливается самостоятельно, однако в ряде случаев требует более радикальных мероприятий [12]. Летальность при хирургических вмешательствах, выполняемых при кровотечениях из дивертикулов толстой кишки, остается высокой и нередко достигает 30% [3, 4, 13].

С целью диагностики применяют три метода: сцинтиграфию, ангиографию и колоноскопию [3]. Наибольшей чувствительностью обладает сцинтиграфия, но только интервенционная радиология и колоноскопия помогут добиться лечебного результата. Ангиография и колоноскопия являются в настоящее время основными методами диагностики и первой линии лечения [9, 14, 15].

Колоноскопия является методом первичной диагностики острого кровотечения, при которой в устье одного из дивертикулов можно обнаружить кровоточащий сосуд либо фиксированный к стенке тромб. Она более информативна, когда интенсивность кровотечения низкая, полезна для исключения полипов толстой кишки и карцином [16]. Назначать ее следует после эффективной очистки толстой кишки [17]. Широкое использование колоноскопии дает возможность провести скрининг среди людей без признаков заболевания [18, 19]. Диагностическая ценность колоноскопии составляет 70–80%, а возможность обнаружения кровоточащего дивертикула — от 10 до 20%.

При недостаточной диагностической информативности колоноскопии применяют компьютерно-томографическую ангиографию и сцинтиграфию с эритроцитами,

меченными изотопом технеция (^{99}Tc). Эффективность диагностики с помощью этих методов достигает 90%. Радиоизотопное исследование применяется нечасто и может помочь только тогда, когда кровотечение продолжается с интенсивностью не менее 0,1 мл/мин [3].

Наряду с этим диагностическая программа должна включать обследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [20–23]. Дифференциальная диагностика требует исключения в качестве причины кровотечения (опухоли или полипа толстой кишки, язвенного, инфекционного или ишемического колита, болезни Крона, ангиодисплазии, ятрогенных причин предшествующая биопсия или полипэктомия), геморроя [4, 13, 20]. Кровотечение как осложнение колоноскопической полипэктомии встречается приблизительно в 0,7–2,5% [22]. Стоит отметить, что ишемический колит у пожилых людей сопровождается невысокой частотой кровотечений (от 3 до 9%) [16].

За прошедшие 20 лет лечение дивертикулярной болезни резко изменилось. Существует несколько принципиально разных подходов и методов лечения такой категории пациентов. Есть мнение, что пациенты подобного профиля должны лечиться оперативно приблизительно в одной трети случаев [24]. Получили распространение такие методы, как чрескожная селективная эмболизация, местная инъекция адреналина [25], склеротерапия или термокоагуляция при колоноскопии [3], эндоскопическое клипирование [26].

Колоноскопия позволяет идентифицировать опухоль и ее распространенность, определяя объем будущего хирургического вмешательства. Если иные способы неэффективны, могут быть применены новые эндоскопические методы достижения гемостаза, прежде всего эндоскопическое лигирование, в том числе при продолжающемся кровотечении [27]. Эффективность терапевтических колоноскопий может быть повышена путем применения местной инъекции адреналина, «foam form» (пенной) склеротерапии или термокоагуляции [17]. Приблизительно у трех из четырех больных наступает рецидив кровотечения [20].

Эмболизация при кровотечении из дивертикула может быть успешной в 85–96% случаев. Однако существует риск развития постэмболической ишемии слизистой кишечника и несостоятельности швов анастомозов у ранее прооперированных на органах брюшной полости больных, что может быть причиной летального исхода [15, 22, 28].

Внедрение коаксиальных микрокатетеров и более новых тромботических агентов позволило снизить количество ишемических осложнений кишечника, требующих хирургического вмешательства, на 10% [28]. Эмболизация с поливиниловыми частицами алкоголя или с микрокатушками обеспечивает более надежный гемостаз, но может быть осложнена инфарктом кишечника у 20% пациентов [29, 30].

Зачастую (около 80% случаев) кровотечение удается остановить мероприятиями интенсивной терапии, включающей коррекцию гемостаза, гемодинамики, метаболических нарушений, протеолиза [1]. Интервенционная кровоостанавливающая терапия получает в отделениях интенсивной терапии все большее распространение и включает парентеральное назначение вазопрессина, терлипрессина и/или соматостатина. Эффективность этих препаратов составляет около 90%. Однако использование у пожилых людей вазопрессина сопровождается значительным ростом риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений.

Если кровотечение не останавливается или рецидивирует, а пациент гемодинамически нестабилен, это является показанием для оперативного вмешательства [2, 3, 12, 20, 24].

Сегментарная резекция является методом выбора хирургического лечения при остром толстокишечном кровотечении только при условии точной дооперационной топической диагностики его источника. Вероятность рецидива толстокишечного кровотечения в течение 1 года после такого вмешательства составляет 14–42% [3, 4, 27].

Однако чаще всего установить источник кровотечения не удается. В таком случае, при исключении источника кровотечения в тонкой кишке, показана субтотальная колэктомия [31]. При этом частота осложнений увеличивается до 37%, а летальность — до 33% [12].

При рецидивирующих кровотечениях показания к плановому хирургическому лечению устанавливают в зависимости от числа эпизодов — 4 кровотечения (не менее двух за период госпитализации) [32–35].

Цель исследования — оптимизация лечения пациентов, страдающих кровотечениями из нижних отделов ЖКТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный и проспективный анализ результатов лечения больных, находившихся на лечении в Александровской больнице, с диагнозом «дивертикулез ободочной кишки, осложненный кровотечением». Выборка производилась сплошным методом с 2012 по 2017 г. Было отобрано 129 пациентов в возрасте от 44 до 104 лет, средний возраст — $72,9 \pm 2,1$ года, из них 35 (27%) мужчин и 94 (73%) женщин. В возрастной группе 75–89 лет было наибольшее количество больных: 12 мужчин и 56 женщин. По характеру телосложения: нормостеническое — у 67; гиперстеническое — у 49; гипостеническое — у 10 и астеническое — у 3 пациентов.

Все пациенты доставлены в экстренном порядке с диагнозом направления врача скорой помощи «кишечное кровотечение». При этом в тяжелом состоянии поступили 108 больных, у 21 пациента состояние расценивали как крайне тяжелое. Длительность заболевания варьировала от 1 ч до 6 сут. При сборе анамнеза было выявлено поступление крови вместе со стулом у 104 пациентов, в 25 случаях — самостоятельно со сгустками. Частота стула не реже одного раза вдвое суток была у 37 больных. Хроническим запором страдали 92 пациента.

Обследование и лечение проводили в блоке критических состояний, а в последующем в отделении реанимации и интенсивной терапии, согласно действующим

Таблица 1. Уровень гемоглобина при поступлении

Table 1. Hemoglobin level on admission

Гемоглобин, г/л	Количество пациентов, n (%)
39 и ниже	4 (3)
от 40 до 69	17 (13)
70 и выше	108 (84)
Итого	129 (100)

Таблица 2. Сопутствующие заболевания

Table 2. Comorbidities

Заболевание	Количество (n)
Ишемическая болезнь сердца	82
Гипертоническая болезнь	53
Сахарный диабет	22
Хронический гастрит	17
Хронический геморрой	14
Церебро-васкулярная болезнь	10
Язвенная болезнь, язва двенадцатиперстной кишки	10
Язвенная болезнь, язва желудка	2
Дегенеративные заболевания позвоночника	2
Варикозная болезнь нижних конечностей	2
Цирроз печени	1

клиническим рекомендациям с учетом выявленных сопутствующих заболеваний. Пациентам с уровнем гемоглобина ниже 70 г/л, при поступлении осуществляли гемотрансфузию отмытых эритроцитов. Исходный уровень гемоглобина представлен в таблице 1.

Сопутствующие заболевания выявлены у 126 (98%) обследуемых, у 89 пациентов обнаружено сочетание двух и более нозологий (табл. 2).

Прием непрямых антикоагулянтов (или антиагрегантов) отмечен у 88 (68%) больных. Снижение протромбинового индекса ниже 70% выявлено у 68 (53%) больных.

С целью диагностики основного заболевания пациентам выполняли электрокардиограмму, скрининговое ультразвуковое обследование органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопию, рентгенографию органов грудной и брюшной полостей, фиброколоноскопию, ректороманоскопию и ирригоскопию (по показаниям).

Обзорная рентгенография органов брюшной полости выполнена 29 больным. Фиброколоноскопию выполняли всем пациентам после исключения кровотечения из верхних отделов ЖКТ. Подготовка к исследованию включала прием пациентом осмотических слабительных и проведение очистительных клизм. Ректороманоскопию назначали всем пациентам перед проведением ирригоскопии, за исключением случаев, когда уже была выполнена фиброколоноскопия. Всего выполнено 80 ректороманоскопий. Ирригоскопия была выполнена 116 (90%) больным.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлена прямая корреляция между количеством поступивших пациентов с исследуемой патологией и их возрастом. Выявлено, что основным методом диагностики при патологических процессах, вызвавших

кровотечение из нижних отделов ЖКТ, является эндоскопическое обследование толстой кишки. Результаты фиброколоноскопии представлены в таблицах 3, 4.

Кровь в просвете прямой кишки обнаружена у 44 пациентов (после подготовки кишки к обследованию). Хронический геморрой выявлен у 14 больных.

Несмотря на широкий арсенал современных средств хирургического лечения дивертикулярной болезни толстой кишки, осложненной кровотечением, никого не пришлось оперировать в экстренном порядке. В нашем исследовании остановить кровотечение из дивертикулов ободочной кишки во всех случаях удалось консервативно.

Лечение осуществлялось врачами-анестезиологами-реаниматологами и включало коррекцию гемодинамических нарушений, дыхательной недостаточности, восстановление объема циркулирующей крови и плазмы. Непрерывное (при помощи шприцевых дозаторов) парентеральное введение ингибиторов протеолиза было обязательным, так как протеолитическая активность крови достигала 90% и выше (76–98%).

Достижение целевых показателей лечения на фоне проводимой интенсивной терапии было: гематокрит не ниже 25%, содержания общего белка плазмы не ниже 55 г/л, сатурация артериальной крови не менее 90%.

На фоне проводимой интенсивной терапии развились следующие осложнения сопутствующих заболеваний: у 2 (1,6%) — острый инфаркт миокарда, у 26 (20,2%) — тромбоэмболия легочной артерии и пневмония, и у 1 (0,8%) — тромбоз глубоких вен правой нижней конечности.

Скончалась 1 (0,8%) пациентка 82 лет. Кроме дивертикулярной болезни она страдала ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом с фибрилляцией предсердий в форме пароксизмов, хронической

Таблица 3. Результаты фиброколоноскопии

Table 3. Fibrocolonoscopy results

Заключение	Количество больных, n (%)
Дивертикулы сигмовидной кишки	48 (37)
Состоявшееся кровотечение (наиболее предполагаемый вероятные источник — дивертикулы сигмовидной кишки)	34 (26)
Дивертикулы нисходящий ободочной кишки	23 (18)
Хронический комбинирование геморрой	14 (11)
Достоверно источник кровотечения не установлен	8 (6)
Патологии не выявлено	2 (2)
Итого	129 (100)

Таблица 4. Локализация дивертикулов ободочной кишки

Table 4. Colon diverticulum localization

Локализация дивертикулов	Количество больных, n (%)
Сигмовидная кишка	71 (55)
Левая половина ободочной кишки	32 (25)
Тотальное поражение	13 (10)
Единичные дивертикулы правой половины ободочной кишки	13 (10)
Итого	129 (100)

сердечной недостаточностью в терминальной стадии и сахарным диабетом 2-го типа. Длительно принимала варфарин в неизвестной дозе. В стационаре находилась 12 дней. Протромбиновый индекс при поступлении составлял 32%, международное нормализованное отношение (МНО) — 3,9. Уровень гемоглобина за весь срок госпитализации был не ниже 100 г/л (от 114 до 103 г/л). В течение этого срока проводилась гемостатическая терапия, включающая плазматрансфузии. Гемотрансфузии не требовались, протромбиновый индекс удалось повысить до 94%, МНО уже на 3-и сутки госпитализации составило 1,76. Темп кишечного кровотечения был незначительным, однако в клинической картине доминировала прогрессирующая сердечная недостаточность, которая и послужила причиной летального исхода.

С развитием новых методов диагностики и мини-инвазивных технологий расширяются возможности лечения пациентов с данной патологией. Для достижения максимально положительного результата лечения необходимо определить источник кровотечения и провести консервативную терапию прежде, чем принять решение об оперативном вмешательстве. Желательно предпринять минимально агрессивную терапию (эндоскопию или эмболизацию), не прибегая к хирургическим методам лечения.

Полагаем, что тактика консервативной интенсивной терапии более оправдана, чем оперативное вмешательство, что подтверждается низким уровнем летальности.

Хирургическое вмешательство при остром толстокишечном кровотечении показано в следующих ситуациях: 1) рецидивирующее или продолжающееся кровотечение при неэффективности других методов остановки кровотечения; 2) необходимость большого объема гемотрансфузий (не менее 4 доз в течение 24 ч); 3) нестабильная гемодинамика, не корригируемая методами интенсивной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Кровотечению из дивертикулов ободочной кишки подвержена преимущественно старшая возрастная группа пациентов, постоянно принимающих антикоагулянты, антиагреганты или нестероидные противовоспалительные препараты.

2. Кровотечение из дивертикулов ободочной кишки не носит жизнеугрожающего характера и не требует экстренного оперативного вмешательства, летальность составляет 0,8%.

3. Лечение пациентов, страдающих кровотечением из дивертикулов ободочной кишки, целесообразно проводить в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

4. Интенсивная терапия должна включать назначение антифибринолитических препаратов, ингибиторов протеолиза и свежезамороженной плазмы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adams J.B., Margolin D.A. Management of diverticular hemorrhage // *Clin Colon Rectal Surg.* 2009;22(3):181–185. DOI: 10.1055/s-0029-1236163
2. Comparato G., Fanigliulo L., Caballaro L.G., et al. Prevention of complications and symptomatic recurrences in diverticular disease with mesalazine: a 12 month follow-up // *Dig Dis Sci.* 2007. Vol. 52, No. 11. P. 2934–2941. DOI: 10.1007/s10620-007-9766-8
3. Fingerhut A., Veyrie N. Complicated diverticular disease. The changing paradigm for treatment // *Rev Col Bras Cir.* 2012. Vol. 39, No. 4. P. 322–327. DOI: 10.1590/S0100-69912012000400013
4. Hussain A., Mahmood H., Subhas G., El-Hasani S. Complicated diverticular disease of the colon, do we need to change the classical approach, a retrospective study of 110 patients in southeast England // *World J Emerg Surg.* 2008. Vol. 3. P. 5. DOI: 10.1186/1749-7922-3-5
5. Strate L.L., Ayanian J.Z., Kotler G., Syngal S. Risk factors for mortality in lower intestinal bleeding // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008. Vol. 6, No. 9. P. 1004–1055. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.03.021
6. Niikura R., Nagata N., Akiyama J., et al. Hypertension and concomitant arteriosclerotic diseases are risk factors for colonic diverticular bleeding: a case-control study // *Int J Colorectal Dis.* 2012. Vol. 27, No. 9. P. 1137–1143. DOI: 10.1007/s00384-012-1422-x
7. Okamoto T., Watabe H., Yamada A. The association between arteriosclerosis related diseases and diverticular bleeding // *Int J Colorectal Dis.* 2012. Vol. 27, No. 9. P. 1161–1166. DOI: 10.1007/s00384-012-1491-x
8. Jansen A., Hatenberg S., Grenova U., Elsing Ch. Risk factors for colonic diverticular bleeding: a westernized community based hospital study // *World J Gastroenterol.* 2009. Vol. 15, No. 4. P. 457–461. DOI: 10.3748/wjg.15.457
9. Ríos A., Montoya M.J., Rodriguez J.M., et al. Acute lower gastrointestinal hemorrhages in geriatric patients // *Dig Dis Sci.* 2005. Vol. 50, No. 5. P. 898–904. DOI: 10.1007/s10620-005-2662-1
10. Rockey D.C. Lower gastrointestinal bleeding // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 130, No. 1. P. 165–171. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.042
11. Stollman N. Efficacy of delayed-release mesalamine in the prevention of GI symptoms following acute diverticulitis — results of the DIVA trial // *Am J Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. P. S139.
12. Bass BL. Acute gastrointestinal hemorrhage. In: Sabiston Textbook of Surgery. The Biological Basis of Modern Surgical Practice. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004. P. 1241–1264.
13. Farrell J.J., Graeme-Cook F., Kelsey P.B. Treatment of Bleeding Colonic Diverticula by Endoscopic Band Ligation: an In-Vivo and Ex-Vivo Pilot Study // *Endoscopy.* 2003. Vol. 35, No. 10. P. 823–829. DOI: 10.1055/s-2003-42611
14. Kim H.S., Kim T.I., Kim W.H. Risk factors for immediate postpolypectomy bleeding of the colon: a multicenter study // *Am J Gastroenterol.* 2006. Vol. 101, No. 6. P. 1333–1341. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00638.x
15. Rossetti A., Buchs N.C., Breguet R., et al. Transarterial embolization in acute colonic bleeding: review of 11 years of experience and long-term results // *Int J Colorectal Dis.* 2013. Vol. 28, No. 6. P. 777–782. DOI: 10.1007/s00384-012-1621-5

16. Medina C., Vilaseca J., Videla S., et al. Outcome of patients with ischemic colitis: review of fifty-three cases // *Dis Colon Rectum*. 2004. Vol. 47, No. 2. P. 180–184. DOI: 10.1007/s10350-003-0033-6
17. Ishii N., Hirata N., Omata F., et al. Location in the ascending colon is a predictor of refractory colonic diverticular hemorrhage after endoscopic clipping // *Gastrointestinal Endoscopy*. 2012. Vol. 76, No. 6. P. 1175–1181. DOI: 10.1016/g.jie.2012.07.040
18. Brandt L.J., Boley S.J., Mitsudo S. Clinical characteristics and natural history of colitis in the elderly // *Am J Gastroenterol*. 1982. Vol. 77, No. 6. P. 382–386.
19. Peery A.F., Sandler R.S. Diverticular Disease: Reconsidering Conventional Wisdom // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013. Vol. 11, No. 12. P. 1532–1537. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.04.048
20. Bloomfield R.S., Rockey D.C., Shetline M.A. Endoscopic therapy of acute diverticular hemorrhage // *Am J Gastroenterol*. 2001. Vol. 96, No. 8. P. 2367–2372. DOI: 10.1111/g.1572-0241.2001.04048.x
21. Онницев И.Е., Бугаев С.А., Ивануса С.Я., и др. Профилактика рецидива кровотечения из варикозных вен пищевода и желудка у пациентов с декомпенсированным циррозом печени // *Казанский медицинский журнал*. 2019. Т. 100, № 2. С. 333–339. DOI: 10.17816/KMG2019-333
22. Green B.T., Rockey D.C., Portwood G., et al. Urgent colonoscopy for evaluation and management of acute lower gastrointestinal hemorrhage: a randomized controlled trial // *Am J Gastroenterol*. 2005. Vol. 100, No. 11. P. 2395–2402. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.00306.x
23. Suzuki K., Uchiyama Sh., Imajyo K., et al. Risk factors for colonic diverticular hemorrhage: Japanese multicenter study // *Digestion*. 2012. Vol. 85, No. 4. P. 261–265. DOI: 10.1159/000336351
24. Young-Fadok TM, Roberts PL, Spencer MP, Wolf BG. Colonic diverticular disease // *Curr Prob Surg*. 2000. Vol. 37, No. 7. P. 457–514. DOI: 10.1016/s0011-3840(00)80011-8
25. Chaudhry V., Hyser M.G., Gracias V.H., Gau F.C. Colonoscopy: the initial test for acute lower gastrointestinal bleeding // *Am Surg*. 1998. Vol. 64, No. 8. P. 723–728.
26. Yen E.F., Ladabaum U., Muthusami V.R., et al. Colonoscopic treatment of acute diverticular hemorrhage using endoclips // *Dig Dis Sci*. 2008. Vol. 53, No. 9. P. 2480–2485. DOI: 10.1007/s10620-007-0151-4
27. Soltes M. Managing Complicated Diverticular Disease // *EMJ Gastroenterol*. 2014. Vol. 3. P. 103–108.
28. Khanna A., Ognibene S.J., Koniaris L.G. Embolization as first-line therapy for diverticulosis related massive lower gastrointestinal bleeding: evidence from a meta analysis // *J Gastrointest Surg*. 2005. Vol. 9, No. 3. P. 343–352. DOI: 10.1016/j.gassur.2004.09.039
29. Kwan V., Bourke V.J., Williams S.J., et al. Argon plasma coagulation in the management of symptomatic gastrointestinal vascular lesions: experience in 100 consecutive patients with long-term follow-up // *Am J Gastroenterol*. 2006. Vol. 101, No. 1. P. 58–63. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00370.x
30. Pilichos C., Pilichos C., Bobotis E. Role of endoscopy in the management of acute diverticular bleeding // *World J Gastroenterol*. 2008. Vol. 14, No. 13. P. 1981–1983. DOI: 10.3748/wjg.14.1981
31. Bender J.S., Wiencek R.G., Bouwman D.L. Morbidity and mortality following total abdominal colectomy for massive lower gastrointestinal bleeding // *Am Surg*. 1991. Vol. 57, No. 8. P. 536–540; [discussion] 540–541.
32. Andress H.J., Mewes A., Lange V. Endoscopic hemostasis of a bleeding diverticulum of the sigma (sic) with fibrin sealant // *Endoscopy*. 1993. Vol. 25, No. 2. P. 193. DOI: 10.1055/s-2007-1010286
33. Browder W., Cerise E.J., Litwin M.S. Impact of emergency angiography in massive lower gastrointestinal bleeding // *Ann Surg*. 1986. Vol. 204, No. 5. P. 530–536. DOI: 10.1097/0000658-198611000-00004
34. Chen C.Y., Chang-Chieh Wu., Shu-Wen Jao., et al. Colonic diverticular bleeding with comorbid diseases may need elective colectomy // *J Gastrointest Surg*. 2009. Vol. 13, No. 3. P. 516–520. DOI: 10.1007/s11605-008-0731-4
35. Сахин В.Т., Крюков Е.В., Рукавицы О.А. Анемия хронических заболеваний — особенности патогенеза и попытка классификации // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019. № 1 (75). С. 33–37. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.33-37

REFERENCES

1. Adams JB, Margolin DA. Management of diverticular hemorrhage. *Clin Colon Rectal Surg*. 2009;22(3):181–185. DOI: 10.1055/s-0029-1236163
2. Comparato G, Fanigliulo L, Caballaro LG, et al. Prevention of complications and symptomatic recurrences in diverticular disease with mesalazine: a 12 month follow-up. *Dig Dis Sci*. 2007;52(11):2934–2941. DOI: 10.1007/s10620-007-9766-8
3. Fingerhut A, Veyrie N. Complicated diverticular disease. The changing paradigm for treatment. *Rev Col Bras Cir*. 2012;39(4):322–327. DOI:10.1590/S0100-69912012000400013
4. Hussain A, Mahmood H, Subhas G, El-Hasani S. Complicated diverticular disease of the colon, do we need to change the classical approach, a retrospective study of 110 patients in southeast England. *World J Emerg Surg*. 2008;3:5. DOI: 10.1186/1749-7922-3-5
5. Strate LL, Ayanian JZ, Kotler G, Syngal S. Risk factors for mortality in lower intestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(9):1004–1955. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.03.021
6. Niihara R, Nagata N, Akiyama J, et al. Hypertension and concomitant arteriosclerotic diseases are risk factors for colonic diverticular bleeding: a case-control study. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27(9):1137–1143. DOI: 10.1007/s00384-012-1422-x
7. Okamoto T, Watabe H, Yamada A. The association between arteriosclerosis related diseases and diverticular bleeding. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27(9):1161–1166. DOI: 10.1007/s00384-012-1491-x
8. Jansen A, Hatenberg S, Grenova U, Elsing Ch. Risk factors for colonic diverticular bleeding: a westernized community based hospital study. *World J Gastroenterol*. 2009;15(4):457–461. DOI: 10.3748/wjg.15.457
9. Ríos A, Montoya MJ, Rodriguez JM, et al. Acute lower gastrointestinal hemorrhages in geriatric patients. *Dig Dis Sci*. 2005;50(5):898–904. DOI: 10.1007/s10620-005-2662-1
10. Rockey DC. Lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2006;130(1):165–171. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.042
11. Stollman N. Efficacy of delayed-release mesalamine in the prevention of GI symptoms following acute diverticulitis — results of the DIVA trial. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:S139.
12. Bass BL. *Acute gastrointestinal hemorrhage*. In: Sabiston Textbook of Surgery. The Biological Basis of Modern Surgical Practice. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. P. 1241–1264.
13. Farrell JJ, Graeme-Cook F, Kelsey PB. Treatment of Bleeding Colonic Diverticula by Endoscopic Band Ligation: an In-Vivo and Ex-Vivo Pilot Study. *Endoscopy*. 2003;35(10):823–829. DOI: 10.1055/s-2003-42611

14. Kim HS, Kim TI, Kim WH. Risk factors for immediate postpolypectomy bleeding of the colon: a multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(6):1333–1341. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00638.x
15. Rossetti A, Buchs NC, Breguet R, et al. Transarterial embolization in acute colonic bleeding: review of 11 years of experience and long-term results. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28(6):777–782. DOI: 10.1007/s00384-012-1621-5
16. Medina C, Vilaseca J, Videla S, et al. Outcome of patients with ischemic colitis: review of fifty-three cases. *Dis Colon Rectum.* 2004;47(2):180–184. DOI: 10.1007/s10350-003-0033-6
17. Ishii N, Hirata N, Omata F, et al. Location in the ascending colon is a predictor of refractory colonic diverticular hemorrhage after endoscopic clipping. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2012;76(6):1175–1181. DOI: 10.1016/j.gie.2012.07.040
18. Brandt LJ, Boley SJ, Mitsudo S. Clinical characteristics and natural history of colitis in the elderly. *Am J Gastroenterol.* 1982;77(6):382–386.
19. Peery AF, Sandler RS. Diverticular Disease: Reconsidering Conventional Wisdom. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(12):1532–1537. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.04.048
20. Bloomfield RS, Rockey DC, Shetzline MA. Endoscopic therapy of acute diverticular hemorrhage. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(8):2367–2372. DOI: 10.1111/g.1572-0241.2001.04048.x
21. Onnitsev IE, Bugaev SA, Ivanusa SYa, et al. Prevention of recurrent bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach among patients with decompensated liver cirrhosis. *Kazan Medical Journal.* 2019;100(2):333–339. (In Russ.). DOI: 10.17816/KMG2019-333
22. Green BT, Rockey DC, Portwood G, et al. Urgent colonoscopy for evaluation and management of acute lower gastrointestinal hemorrhage: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(11):2395–2402. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.00306.x
23. Suzuki K, Uchiyama Sh, Imajyo K, et al. Risk factors for colonic diverticular hemorrhage: Japanese multicenter study. *Digestion.* 2012;85(4):261–265. DOI: 10.1159/000336351
24. Young-Fadok TM, Roberts PL, Spencer MP, Wolf BG. Colonic diverticular disease. *Curr Prob Surg.* 2000;37(7):457–514. DOI: 10.1016/s0011-3840(00)80011-8
25. Chaudhry V, Hyser MG, Gracias VH, Gau FC. Colonoscopy: the initial test for acute lower gastrointestinal bleeding. *Am Surg.* 1998;64(8):723–728.
26. Yen EF, Ladabaum U, Muthusami VR, et al. Colonoscopic treatment of acute diverticular hemorrhage using endoclips. *Dig Dis Sci.* 2008;53(9):2480–2485. DOI: 10.1007/s10620-007-0151-4
27. Soltes M. Managing Complicated Diverticular Disease. *EMJ Gastroenterol.* 2014;3:103–108.
28. Khanna A, Ognibene SJ, Koniaris LG. Embolization as first-line therapy for diverticulosis related massive lower gastrointestinal bleeding: evidence from a meta analysis. *J Gastrointest Surg.* 2005;9(3):343–352. DOI: 10.1016/j.gassur.2004.09.039
29. Kwan V, Bourke VJ, Williams SJ, et al. Argon plasma coagulation in the management of symptomatic gastrointestinal vascular lesions: experience in 100 consecutive patients with long-term follow-up. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(1):58–63. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00370.x
30. Pilichos C, Pilichos C, Bobotis E. Role of endoscopy in the management of acute diverticular bleeding. *World J Gastroenterol.* 2008;14(13):1981–1983. DOI: 10.3748/wjg.14.1981
31. Bender JS, Wiencek RG, Bouwman DL. Morbidity and mortality following total abdominal colectomy for massive lower gastrointestinal bleeding. *Am Surg.* 1991;57(8):536–540; [discussion] 540–541.
32. Andress HJ, Mewes A, Lange V. Endoscopic hemostasis of a bleeding diverticulum of the sigma (sic) with fibrin sealant. *Endoscopy.* 1993;25(2):193. DOI: 10.1055/s-2007-1010286
33. Browder W, Cerise EJ, Litwin MS. Impact of emergency angiography in massive lower gastrointestinal bleeding. *Ann Surg.* 1986;204(5):530–536. DOI: 10.1097/0000658-198611000-00004
34. Chen CY, Chang-Chieh Wu, Shu-Wen Jao, et al. Colonic diverticular bleeding with comorbid diseases may need elective colectomy. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(3):516–520. DOI: 10.1007/s11605-008-0731-4
35. Sahin VT, Kryukov EV, Rukavicy OA. Anemiya hronicheskikh zabolevanij — osobennosti patogeneza i popytka klassifikacii. *Pacific Medical Journal.* 2019;(1):33–37. (In Russ.). DOI: 10.17238/Pmj1609-1175.2019.1.33-37

ОБ АВТОРАХ

***Егор Юрьевич Струков**, доктор медицинских наук;
e-mail: e.strukov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5041-1201

Борис Николаевич Шах, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник; e-mail: shahboris@rambler.ru;
ORCID: 0000-0002-8389-7516

Магомед Абдулаевич Абдулаев, доктор медицинских наук, профессор

Алексей Михайлович Авдеев, кандидат медицинских наук

Алексей Валерьянович Щеголев, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: alekseischegolev@gmail.com;
ORCID: 0000-0001-6431-439X

Владимир Анатольевич Волчков, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: volchkovva@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-5664-7386

AUTHORS INFO

***Egor Yu. Strukov**, doctor of medical sciences;
e-mail: e.strukov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5041-1201

Boris N. Shah, doctor of medical sciences, senior researcher;
e-mail: shahboris@rambler.ru;
ORCID: 0000-0002-8389-7516

Magomed A. Abdulaev, doctor of medical sciences, professor

Aleksey M. Avdeev, candidate of medical sciences

Aleksey V. Shchegolev, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: alekseischegolev@gmail.com;
ORCID: 0000-0001-6431-439X

Vladimir A. Volchkov, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: volchkovva@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-5664-7386

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Научная статья

УДК 617-089.844

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75485>

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ЭНДСКОПИЧЕСКИХ ГЕРНИОПЛАСТИК У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ВЕНТРАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

В.В. Семенов, С.А. Прудьева, Ал.А. Курыгин

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Предложен алгоритм диагностики и лечения инфекционно-воспалительных осложнений после эндовидеохирургических герниопластик у больных послеоперационными вентральными грыжами с использованием традиционных и малоинвазивных способов терапии. Исследование основано на результатах лечения 177 пациентов, прооперированных эндовидеохирургическим способом по поводу послеоперационных вентральных грыж. Несмотря на проведенную периоперационную антибиотикопрофилактику по принятой в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова протокольной схеме (цефалоспорины 1 поколения в дозе 1 г однократно парентерально за полчаса до операции с последующим повторным введением в случае продолжительности операции более 3 часов), течение раннего послеоперационного периода на 3–5 сутки у 8 (4,5%) больных после эндовидеохирургических герниопластик осложнилось нагноением в зоне вмешательства. При анализе причин развития инфекционно-воспалительных осложнений установлено, что как в основных, так и в контрольной группах наблюдений все нагноения в зоне оперативных вмешательств диагностированы у пациентов, страдающих метаболическим синдромом (ожирение II–III степени и сахарный диабет 2-го типа). Использование методики «терапии ран отрицательным давлением» приводило к очищению раны на $4,1 \pm 2,5$ день ($p < 0,05$) и было сопоставимым с традиционным методом лечения, однако в ране преобладал более активный рост грануляционной ткани, что способствовало ее ускоренному заживлению. Установлено, что методика «терапии ран отрицательным давлением» эффективна при тотальном инфекционно-воспалительном процессе, особенно после протезирующих герниопластик больших W3-послеоперационных грыж. Дренирование абсцессов под ультразвуковой навигацией возможно при небольших ($S \leq 10 \text{ см}^2$) отграниченных гнойных процессах в области полипропиленового имплантата с сохранением последнего.

Ключевые слова: послеоперационные грыжи; инфекционно-воспалительные осложнения; лапароскопическая герниопластика сетчатым имплантатом; расширенная тотальная экстраперитонеальная пластика; дренирование абсцессов под ультразвуковой навигацией; терапия ран отрицательным давлением; полипропиленовый имплантат.

Как цитировать:

Семенов В.В., Прудьева С.А., Курыгин Ал.А. Инфекционно-воспалительные осложнения после эндоскопических герниопластик у больных послеоперационными вентральными грыжами: особенности диагностики и тактики лечения // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 157–164. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75485>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75485>

INFECTIOUS AND INFLAMMATORY COMPLICATIONS AFTER ENDOSCOPIC HERNIOPLASTY IN PATIENTS WITH POSTOPERATIVE VENTRAL HERNIAS: FEATURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT STRATEGIES

V.V. Semenov, S.A. Prudieva, Al.A. Kurygin

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: An algorithm for the diagnosis and treatment of infectious and inflammatory complications after endovideosurgical hernioplasty in patients with postoperative ventral hernias using traditional and minimally invasive methods of therapy was proposed. The study was based on the treatment results of 177 patients who underwent endovideosurgery for postoperative ventral hernias. Despite the perioperative antibiotic prophylaxis according to the accepted at the S.M. Kirov Military Medical Academy, according to the protocol scheme (first-generation cephalosporin at a dose of 1 g once parenterally 30 min before the operation, followed by repeated administration in case of operation duration of > 3 h), course of the early postoperative period on days 3–5 in 8 (4,5%) patients after endovideosurgical hernioplasty was complicated by suppuration in the intervention area. When analyzing the causes of infectious and inflammatory complications, in both the main and control groups of observations, all suppuration in the area of surgical interventions was diagnosed in patients with metabolic syndrome (stages II–III obesity and type 2 diabetes mellitus). The use of the “negative pressure wound therapy” resulted in wound cleansing for 4.1 ± 2.5 days ($p < 0.05$) and was comparable with the traditional method of treatment, but more active growth of granulation tissue prevailed in the wound, which contributed to its accelerated healing. The “negative pressure wound therapy” is effective in the systemic infectious and inflammatory process, especially after prosthetic hernioplasty of large W3-postoperative hernias. Drainage of abscesses under ultrasound navigation is possible with small ($S \leq 10 \text{ cm}^2$) delimited purulent processes in the area of the polypropylene implant with the preservation of the latter.

Keywords: postoperative hernias; infectious and inflammatory complications; laparoscopic hernioplasty with a mesh implant Intraperitoneal onlay mesh; Enhanced view total extraperitoneal plasty; drainage of abscesses under ultrasound navigation; Negative pressure wound treatment; polypropylene implant.

To cite this article:

Semenov VV, Prudieva SA, Kurygin AlA. Infectious and inflammatory complications after endoscopic hernioplasty in patients with postoperative ventral hernias: features of diagnosis and treatment strategies. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):157–164. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75485>

ВВЕДЕНИЕ

Лечение больных послеоперационными вентральными грыжами является одной из актуальных и сложных проблем в общехирургической практике. Частота развития послеоперационных вентральных грыж после традиционных плановых оперативных вмешательств колеблется в пределах 20–25% [1, 2]. Среди пациентов, страдающих вентральными грыжами, у каждого пятого выпячивание передней брюшной стенки сформировалось после какого-либо оперативного вмешательства. В 10–15% случаев у пациентов, перенесших колостомию, формируются послеоперационные и параколостомические грыжи [2, 3]. После экстренных лапаротомий, особенно в условиях распространенного перитонита, частота послеоперационных вентральных грыж возрастает до 45–50% [1, 3].

После широкого внедрения эндовидеохирургических методик оперирования частота послеоперационных грыж значительно снизилась, а последующее внедрение малоинвазивных способов их устранения должно было закрепить данное положение. Так, в 90-х гг. XX в. появляется лапароскопическая методика герниопластики: интраперитонеальная установка сетчатого протеза (intraperitoneal onlay mesh — IPOM), а во второй декаде XXI в. — полностью предбрюшинные методики эндоскопическая малоинвазивная ретромускулярная герниопластика (endoscopic mini less open sublay — EMILOS) и расширенная тотальная экстраперитонеальная пластика (enhanced view total extraperitoneal plasty — e-TEP) [3–6]. Однако отдаленные результаты данных вмешательств в настоящее время мало изучены, а слабое знание топографо-анатомических особенностей передней брюшной стенки, несовершенство хирургической техники при выполнении герниопластик и необоснованный выбор вида протезирующего материала постоянно поддерживают долю инфекционно-воспалительных осложнений, и, следовательно, рецидивов грыжеобразования на достаточно высоком уровне. При этом

поздняя диагностика данных осложнений и малоэффективная терапия значимо ухудшают результаты лечения больных послеоперационными грыжами передней брюшной стенки [4, 7, 8].

Цель исследования — разработать алгоритм диагностики и лечения инфекционно-воспалительных осложнений после эндовидеохирургических герниопластик у больных послеоперационными вентральными грыжами с использованием традиционных и малоинвазивных способов терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование основано на результатах лечения 177 пациентов, прооперированных эндовидеохирургическим способом по поводу послеоперационных вентральных грыж в клинике факультетской хирургии имени С.П. Федорова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и Ленинградской областной клинической больницы в период с 2014 по 2020 г.

С целью стратификации больных послеоперационными вентральными грыжами нами использована классификация Европейского общества герниологов (European Hernia Society — EHS) 2009 г. и рекомендуемая в национальных отечественных клинических рекомендациях 2017 г. (табл. 1, рис. 1).

Все 177 пациентов (84 (47,5%) мужчины и 93 (52,5%) женщины) были разделены на две основные группы в зависимости от характера перенесенной малоинвазивной герниопластики (табл. 2). Первую основную группу больных, которым выполнена лапароскопическая герниопластика по методике IPOM, составил 151 человек. Во вторую основную группу вошли 26 пациентов, прооперированных с использованием предбрюшинной методики e-TEP. Контрольную группу составили 200 больных послеоперационными вентральными грыжами, которым выполнена традиционная (открытая) герниопластика:

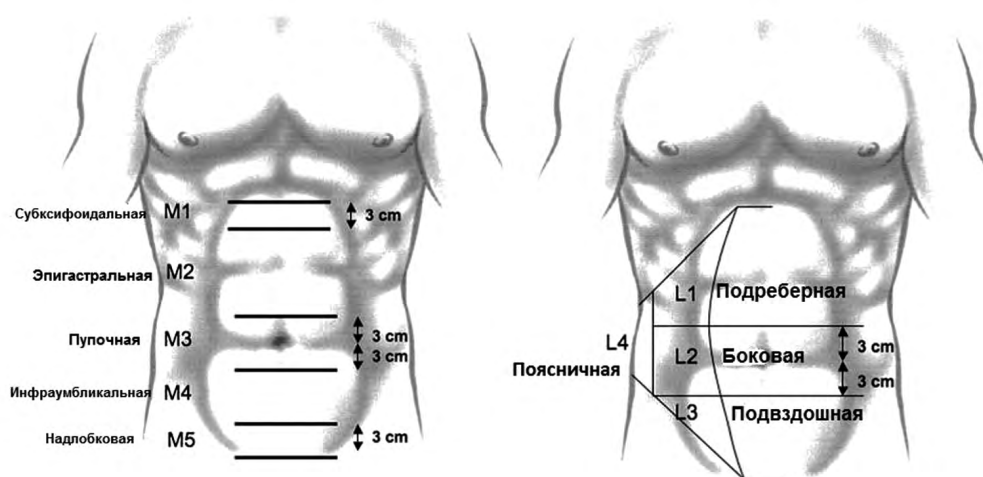


Рис. 1. Схема локализации срединных и латеральных грыж передней брюшной стенки
Fig. 1. Localization scheme of median and lateral hernias of the anterior abdominal wall

Таблица 1. Классификация послеоперационных вентральных грыж Европейского герниологического общества
Table 1. Classification of postoperative ventral hernias of the European Society of Cardiology

Срединная	Субксифоидальная M1 Эпигастральная M2 Пупочная M3 Инфраумбиликальная M4 Надлобковая M5		
Латеральная	Подреберная L1 Боковая L2 Подвздошная L3 Поясничная L4		
Рецидивная послеоперационная грыжа?		Да	Нет
Ширина, см	W1 < 4 см	W2 ≥ 4–10 см	W3 ≥ 10 см

Таблица 2. Локализация и размеры грыжевых ворот (в соответствии с классификацией EHS)
Table 2. Localization and dimensions of hernial gates (according to the EHS classification)

Группа	Локализация послеоперационного грыжевого дефекта		Количество больных
1-я	Малые срединные грыжи	M1-2W1	33
		M3W1	57
		M4-5W1	14
	Средние срединные грыжи	M1-2W2	4
		M3W2	11
		M4-5W2	6
	Большие срединные грыжи	M1-3W3	2
		M2-4W3	4
		M3-5W3	3
	Боковые средние грыжи	L1W2	4
L2W2		8	
L3W2		5	
2-я	Малые срединные грыжи	M1-2W1	3
		M3W1	9
		M4-5W1	2
	Средние срединные грыжи	M1-2W2	2
		M2-3W2	3
		M4-5W2	2
	Большие срединные грыжи	M1-3W3	2
M2-4W3		3	
3-я	Малые срединные грыжи	M1-2W1	25
		M3-5W1	32
		M4-5W1	21
	Средние срединные грыжи	M1-2W2	17
		M2-3W2	27
		M3W2	11
		M4-5W2	12
	Большие срединные грыжи	M1-3W3	15
		M2-4W3	12
		M3-5W3	18
Средние боковые грыжи	L1W2	2	
	L2W2	1	
	L3W2	4	
	L4W2	3	

с использованием методики надмускульной (onlay) — 73 пациента, межмускульной (inlay) — 12, ретрому-
скульной (sublay) — 115. По полу, возрасту и степени
операционно-анестезиологического риска основные
и контрольная группы были сопоставимы.

Все е-ТЕР герниопластики выполнены в плановом
порядке. Из 151 лапароскопической операции IPOM
11 (7,3%) герниопластик выполнены в неотложном по-
рядке по поводу ущемленной срединной послеопера-
ционной вентральной грыжи без некроза содержимого
грыжевого мешка. В большинстве наблюдений обе-
их основных групп характер и локализация грыж были
диагностированы на дооперационном этапе, и показа-
ния к малоинвазивному вмешательству сформулированы
и обоснованы с учетом всех результатов обследования
и степени операционно-анестезиологического риска
по классификации Американского общества анесте-
зиологов (American Society of Anesthesiologists — ASA). В 4 из
11 клинических наблюдений у больных с сопутствующей
III стадией ожирения на фоне метаболического синдрома
при выполнении диагностической лапароскопии во вре-
мя неотложного вмешательства интраоперационно были
дополнительно диагностированы малые ($n = 3$) и средняя
($n = 1$) бессимптомные вентральные грыжи, которые были
устранены симультанно по методике лапароскопической
IPOM. Предоперационное обследование перед плановой
малоинвазивной герниопластикой включало традици-
онные лабораторные и инструментальные исследования.
Исключением были пациенты, страдающие ожирением
II–III стадии, а также больные с большой послеопера-
ционной грыжей. У данной группы больных в 100% случаев вы-
полнялась мультиспиральная компьютерная томография

с целью исключения бессимптомных грыж, верификация
которых значимо ограничивалась в условиях выражен-
ной подкожной жировой клетчатки и объективными
трудностями визуализации при выполнении ультразву-
кового исследования. Кроме того, оценивались архитек-
тоника грыжевых ворот, окружающих сосудов, тканей
и содержимое грыжевого мешка [9–13]. Выполнялось
компьютерное моделирование вариантов герниопласти-
ки, что было особенно актуально у больных с редукцией
объема брюшной полости (loss of domain — «потерянный
объем») на фоне длительно существующей большой
или гигантской грыжи при планировании сепарационно-
го варианта герниопластики [5, 8, 14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на проведенную периоперационную анти-
биотикопрофилактику (ПАП) по принятой в Военно-ме-
дицинской академии им. С.М. Кирова протокольной
схеме (цефалоспорины 1 поколения в дозе 1 г однократно
парентерально за полчаса до операции с последующим
повторным введением в случае продолжительности опе-
рации более 3 ч), течение раннего послеоперационного
периода на 3–5 сутки у 8 (4,5%) больных после эндовидеохирургических герниопластик осложнилось нагное-
нием в зоне вмешательства. После открытых операций
инфекционно-воспалительные осложнения развились
у 17 (8,5%) больных (табл. 3).

Установлено, что как в основных, так и в контрольной
группах все нагноения в зоне оперативных вмешательств
диагностированы у пациентов, страдающих метаболическим синдромом (ожирение II–III стадии и сахарный

Таблица 3. Инфекционно-воспалительные осложнения после протезирующих герниопластик у больных послеоперационными вентральными грыжами

Table 3. Infectious and inflammatory complications after prosthetic hernioplasty in patients with postoperative ventral hernias

Группа	Вид оперативного вмешательства	Характер осложнения	Количество больных
1-я	Устранение средней (M3W2) послеоперационной вентральной грыжи	Нагноение в области троакарных ран	1
	Устранение средней боковой (L2W2) послеоперационной вентральной грыжи	Нагноение в области троакарных ран	1
	Устранение большой (M2-4W3) послеоперационной вентральной грыжи	Нагноение в области троакарных ран	1
		Локальное нагноение в области сетчатого протеза	2
2-я	Устранение средней (M2-3W2) послеоперационной вентральной грыжи	Нагноение в области троакарных ран	1
	Устранение средней (M4-5W2) послеоперационной вентральной грыжи	Локальное нагноение в области сетчатого протеза	1
	Устранение большой (M2-4W3) послеоперационной вентральной грыжи	Тотальное нагноение в области сетчатого протеза	1
3-я	Устранение большой (M1-3W3) послеоперационной вентральной грыжи	Нагноение в верхней трети послеоперационной раны	5
		Тотальное нагноение в области сетчатого протеза	2
	Устранение большой (M2-4W3) послеоперационной вентральной грыжи	Нагноение в средней трети послеоперационной раны	3
	Устранение большой (M3-5W3) послеоперационной вентральной грыжи	Тотальное нагноение в области сетчатого протеза	7

диабет 2-го типа). После лапароскопической IPOM герниопластики средних ($n = 2$) и большой ($n = 1$) послеоперационных вентральных грыж, а также в одном клиническом наблюдении после e-TER герниопластики M2-3W2 послеоперационной грыжи диагностированы локальные нагноения в области троакарных ран ($n = 4$). В трех случаях после эндоскопических герниопластик абсцесс сформировался в области верхней трети сетчатого протеза. У одного больного после e-TER герниопластики в комбинации с сепарацией поперечной мышцы живота (transversus abdominis muscle release — TAR) большой (M2-4W3) послеоперационной вентральной грыжи развилось тотальное нагноение в области сетчатого имплантата вследствие интраоперационного десерозирования тонкой кишки с последующим формированием свища. После традиционных вмешательств у больных большими послеоперационными вентральными грыжами инфекционно-воспалительные осложнения развились в 17 случаях, из них после методики onlay у 8, inlay — 6 и sublay — 3 больных. В 9 (52,9%) случаях из 17 клинических наблюдений после открытой герниопластики нагноение носило тотальный характер, в отличие от эндоскопических герниопластик, где преобладали отграниченные воспалительные очаги у 7 (87,5%) из 8 пациентов.

Алгоритм диагностики инфекционно-воспалительных осложнений включал местные объективные признаки (отек, гипертермия, гиперемия, болевой синдром, нарушение функции), стандартные лабораторные изменения. К факторам, свидетельствующим о возможном формирующемся гнойном очаге, относили постепенно нарастающий лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы, увеличение скорости оседания эритроцитов, постепенно увеличивающийся уровень тромбоцитов со снижающимся в динамике уровнем гемоглобина на фоне интоксикации. К специфическому показателю инфекционно-воспалительного процесса в ране относили прогрессивно нарастающий уровень С-реактивного белка. Инструментальная диагностика включала ежедневное выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) как свободной брюшной полости, так и передней брюшной стенки в зоне операции. УЗИ являлось скрининговым для выявления местных раневых инфекционных осложнений с оценкой их распространенности и было эффективно в большинстве случаев. Однако у лиц, страдающих ожирением, зачастую имеются технические трудности визуализации очага инфекции, в связи с чем возможна запоздалая диагностика осложнений, что в свою очередь сказывается на эффективности последующего лечения. У данной категории пациентов УЗИ необходимо сочетать с более чувствительными и высокотехнологичными инструментальными методами, такими как компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) [5, 8]. В нашем исследовании больным, страдающим морбидным ожирением или тотальным нагноением, в зоне вмешательства

выполнялись ежедневные УЗИ, которые дополнялись еженедельной КТ/МРТ по показаниям. Интервальный характер диагностики позволил в динамике, наряду с другими объективными критериями, контролировать эффективность проводимой терапии у данной категории больных. Особенностью послеоперационного ведения больных с инфекционно-воспалительными осложнениями после эндовидеохирургических вмешательств была невозможность полноценной ревизии раны со снятием швов, что было достаточно эффективно в контрольной группе больных после открытых вмешательств. Лечение гнойных очагов после операции IPOM или e-TER разделяли на 3 варианта: локальная лапаротомия над зоной абсцесса с традиционным (открытым) ведением гнойной раны; малоинвазивное дренирование под УЗ-навигацией или лапаротомия с установкой вакуумной системы (vacuum — Vac) и лечением раны по основным принципам методики «терапии ран отрицательным давлением» (Negative pressure wound treatment — NPWT). Все случаи локального нагноения в зоне троакарных ран лечили из местного доступа. При наличии отграниченного гнойного очага в зоне сетчатого имплантата осуществлялось его дренирование под УЗ-навигацией с использованием специализированных дренажей Pigtail («свиной хвостик»). Во всех случаях локального инфицирования полипропиленовый имплантат был сохранен, что соответствует стандартам лечения гнойных осложнений после протезирующих пластик послеоперационных грыж [1]. При тотальном нагноении раны, по данным УЗИ или КТ/МРТ, использованы два варианта лечения: традиционная широкая лапаротомия в пределах передней брюшной стенки с последующим открытым ведением раны или установка VAC-системы по принципам NPWT. Диагностика кишечных свищей после герниопластики требовала формирования лапаростомы и использования методики «Открытого живота» (open abdomen) с интервальной сменой VAC-системы. В этом случае полипропиленовый имплантат был удален, а закрытие раны после ее санации осуществлялось путем поэтапного наложения фасциально-мышечных швов.

Анализ микробного пейзажа в раневом отделяемом осуществлялся путем регулярной бактериоскопии (ежедневно) и выполнением бактериологических посевов (один раз в трое суток) с оценкой чувствительности раневой микрофлоры к проводимой антибиотикотерапии, что соответствует мировым стандартам лечения гнойных ран и протоколам Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. В 75% случаев микробный пейзаж характеризовался наличием микроорганизмов *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*, а комбинация фармакологических препаратов определялась исходя из результатов оптимальной чувствительности раневой микрофлоры по результатам бактериологических посевов, а также индивидуальной переносимости пациентом проводимого лечения (табл. 4).

Таблица 4. Микрофлора гнойных ран и ее чувствительность к антибактериальным препаратам**Table 4.** Characteristics of microflora in purulent wounds and their sensitivity to antibacterial drugs

Возбудитель	Антибактериальная терапия с учетом чувствительности (по результатам бактериальных посевов)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Цефепим, гентамицин, имипенем
<i>Klebsiella mobiles</i>	Инванз, имипенем
<i>Staphylococcus aureus</i>	Цефтриаксон, цефепим, инванз, имипенем
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Гентамицин, инванз, имипенем, цефепим, гентамицин
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	Цефепим, гентамицин, имипенем
<i>Enterobacter cancerogenes</i>	Инванз, имипенем

Установлено, что открытое ведение значительно ускорило процесс очищения раны ($3,5 \pm 1,3$ дня, $p < 0,05$), активный рост грануляций появлялся на 4-й день после вскрытия абсцесса. Выраженность болевого синдрома составила 4–5 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Дренирование отграниченных гнойных затеков небольшой площадью ($S \leq 10 \text{ см}^2$) под УЗ-навигацией сопровождалось сохранением микробного пейзажа в ране в течение 7–10 дней. При более обширном абсцессе ($S > 10 \text{ см}^2$) лечение раны с помощью малоинвазивного дренирования приводило к более длительному сохранению микрофлоры (12–15 дней), что заставляло увеличивать кратность промываний, а также комбинировать фракционный и проточный режимы. Кроме того, визуализировать характер грануляционной ткани в ране не представлялось возможным, а эффективность ее заживления оценивали по уменьшению объема полости при выполнении интервальных фистулографий. При этом методика сопровождалась минимальным болевым синдромом по сравнению с другими способами лечения — 1–2 балла по ВАШ.

Использование NPWT приводило к очищению раны на $4,1 \pm 2,5$ день ($p < 0,05$) и было сопоставимым с традиционным методом лечения, однако в ране отмечался более активный рост грануляционной ткани, что способствовало ее ускоренному заживлению, в том числе у пациента в условиях функционирующего интестинального

свища. Больные занимали промежуточное положение при оценке болевого синдрома (3–4 балла по ВАШ). Однако высокая стоимость расходного материала для NPWT значительно удорожала лечение больного (на $52\,000 \pm 3500$ рублей в условиях «открытого живота», без учета стоимости VAC-аппарата, при $p < 0,05$), в связи с чем данная методика применялась в наиболее сложных ситуациях.

ВЫВОДЫ

1. Традиционное ведение гнойной раны, а также методика NPWT эффективны при тотальном инфекционно-воспалительном процессе, особенно после протезирующих герниопластик больших W3-послеоперационных грыж.

2. Дренирование абсцессов под УЗ-навигацией возможно при небольших ($S \leq 10 \text{ см}^2$) отграниченных гнойных процессах в области полипропиленового имплантата с сохранением последнего.

3. Лечение ран отрицательным давлением позволяет ускорить репаративные процессы и сопровождается незначительным болевым синдромом. Однако методика NPWT требует существенных дополнительных затрат, в связи с чем может быть использована в наиболее трудных случаях и в обязательном порядке должна быть в арсенале альтернативного лечения у хирурга-герниолога профильного стационара.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоконов В.И., Гогия Б.Ш., Горский В.А., и др. Национальные клинические рекомендации по герниологии. Раздел «Послеоперационные вентральные грыжи». М., 2017. 55 с.
2. Белоконов В.И., Пушкин С.Ю., Федорина Т.А. Биомеханическая концепция патогенеза послеоперационных вентральных грыж // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2004. № 5. С. 23–27.
3. Бурдаков В.А. Эндоскопический экстраперитонеальный подход в лечении пациентов с первичными и послеоперационными вентральными грыжами // Эндоскопическая хирургия. 2019. Т. 25, № 4. Р. 34–40. DOI: 10.17116/endoskop20192504134
4. Курыгин Ал.А., Ромашенко П.Н., Семенов В.В., и др. Лапароскопическое устранение ущемленной большой пупочной грыжи и грыжи белой линии по методике IPOM // Вест-

ник хирургии им. И.И. Грекова. 2018. Т. 177, № 4. С. 73–75. DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-4-73-75

5. Ромашенко П.Н., Курыгин Ал.А., Майстренко Н.А., Семенов В.В., и др. Случай успешного хирургического лечения триады Сейнта в сочетании с большими послеоперационными вентральными грыжами (2534-е заседание Хирургического общества Пирогова 23.10.2019 г.) // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2020. Т. 179, № 1. С. 113–119. DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-1-113-119
6. Ромашенко П.Н., Курыгин Ал.А., Семенов В.В. Лапароскопическая герниопластика по методике IPOM в лечении больших вентральных грыжами. Материалы XX Съезда Общества эндоскопических хирургов России // Альманах института хирургии имени Вишневского А.В. М., 2017. С. 1033–1034.

7. Ромашченко П.Н., Курыгин Ал.А., Семенов В.В., Полушин С.Ю., и др. Клинико-экономическое обоснование эндоскопических герниопластик по методикам TAPP и TEP // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019. № 1. С. 125–128.
8. Самарцев В.А., Гаврилов В.А., Паршаков А.А., Кузнецова М.В. Задняя сепарационная герниопластика TAR при послеоперационных грыжах W3 // Пермский медицинский журнал. 2017. Т. 34, № 1. С. 35–42.
9. Семенов В.В., Курыгин Ал.А., Ромашченко П.Н., и др. Эндоскопическое лечение большого ущемленной грыжей Амианда // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2017. Т. 176, № 2. С. 112–114.
10. Ansari M.M. Surgical preperitoneal space: holy plane of dissection between transversalis fascia and preperitoneal fascia for TEPP inguinal hernioplasty // *MOJ Surg*. 2018. Vol. 6, No. 1. P. 26–33. DOI: 10.15406/mojs.2018.06.00119

11. Awaiz A., Rahman F., Hossain M.B., et al. Meta-analysis and systematic review of laparoscopic versus open mesh repair for elective incisional hernia // *Hernia*. 2015. Vol. 19, No. 3. P. 449–463. DOI: 10.1007/s10029-015-1351-z
12. Belyansky I., Daes J., Radu V.G., et al. A novel approach using the enhanced view totally extraperitoneal (eTEP) technique for laparoscopic retromuscular hernia repair // *Surg Endosc*. 2018. Vol. 32, No. 3. P. 1525–1532. DOI: 10.1007/s00464-017-5840-2
13. Carbonell A.M. Rives-Stoppa retromuscular repair // *Hernia Surg: Springer Int Publ Switz*. 2016. P. 107–115. DOI: 10.1007/978-3-319-27470-6_12
14. Novitsky Y.W., Elliott H.L., Orenstein S.B., et al. Transversus abdominis muscle release: a novel approach to posterior component separation during complex abdominal wall reconstruction // *Am J Surg*. 2012. Vol. 204, No. 5. P. 709–716. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2012.02.008

REFERENCES

1. Belokonev VI, Gogiya BSH, Gorskiy VA, et al. *Nacional'nye klinicheskie rekomendacii po gerniologii*. Razdel Posleoperacionnye ventral'nye gryzhi. Moscow: 2017. 55 p. (In Russ.).
2. Belokonev VI, Pushkin SYU, Fedorina TA. Biomekhanicheskaya koncepciya patogeneza posleoperacionnyh ventral'nyh gryzh. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2004;5:23–27. (In Russ.).
3. Burdakov VA. Endoscopic extraperitoneal subspecies v lechenii patsientov s primary and postoperative ventral hernia. *Endoscopic surgery*. 2019;25(4):34–40. (In Russ.). DOI: 10.17116/endoskop20192504134
4. Kurygin ALA, Romashchenko PN, Semenov VV, et al. Laparoscopic elimination of large strangulated umbilical hernia and hernia of the white line on the ipom technique. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2018;177(4):73–75. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-4-73-75
5. Romashchenko PN, Kurygin ALA, Majstrenko NA, Semenov VV, et al. Sluchaj uspehnogo hirurgicheskogo lecheniya triady Sejnta v sochetanii s bol'shimi posleoperacionnymi ventral'nymi gryzhami (2534-e zasedanie Hirurgicheskogo obshchestva Pirogova 23.10.2019 g.). *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2020;179(1):113–119. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-1-113-119
6. Romashchenko PN, Kurygin ALA, Semenov VV. Laparoskopicheskaya gernioplastika po metodike IPOM v lechenii bol'nyh ventral'nymi gryzhami. Materialy XX S'ezda Obshchestva endoskopicheskikh hirurgov Rossii. *Al'manah instituta hirurgii imeni Vishnevskogo AV*. 2017:1033–1034. (In Russ.).
7. Romashchenko PN, Kurygin ALA, Semenov VV, Polushin SYU, et al. Justification and direct results of endoscopic gynrioplastics

with tapp and tep techniques. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;(1):125–128. (In Russ.).

8. Samarcev VA, Gavrilov VA, Parshakov AA, Kuznecova MV. Posterior separation hernioplasty tar in treatment of postoperative ventral hernias W3. *Perm Medical Journal*. 2017;34(1):35–42. (In Russ.).
9. Semenov VV, Kurygin ALA, Romashchenko PN, et al. Endovascular Treatment of Patient with Strangulated Amyand's Hernia. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2017;176(2):112–114. (In Russ.).
10. Ansari MM. Surgical preperitoneal space: holy plane of dissection between transversalis fascia and preperitoneal fascia for TEPP inguinal hernioplasty. *MOJ Surg*. 2018;6(1):26–33. DOI: 10.15406/mojs.2018.06.00119
11. Awaiz A, Rahman F, Hossain MB, et al. Meta-analysis and systematic review of laparoscopic versus open mesh repair for elective incisional hernia. *Hernia*. 2015;19(3):449–463. DOI: 10.1007/s10029-015-1351-z
12. Belyansky I, Daes J, Radu VG, et al. A novel approach using the enhanced view totally extraperitoneal (eTEP) technique for laparoscopic retromuscular hernia repair. *Surg Endosc*. 2018;32(3):1525–1532. DOI: 10.1007/s00464-017-5840-2
13. Carbonell AM. Rives-Stoppa retromuscular repair. *Hernia Surg: Springer Int Publ Switz*. 2016;107–115. DOI: 10.1007/978-3-319-27470-6_12
14. Novitsky YW, Elliott HL, Orenstein SB, et al. Transversus abdominis muscle release: a novel approach to posterior component separation during complex abdominal wall reconstruction. *Am J Surg*. 2012;204(5):709–716. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2012.02.008

ОБ АВТОРАХ

***Валерий Владимирович Семенов**, кандидат медицинских наук; e-mail: semvel-85@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1025-332X; SPIN-код: 1481-2592

Александр Анатольевич Курыгин, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: kurygin60@gmail.com

Софья Андреевна Прудьева, врач-хирург; e-mail: sofia.prudieva@yandex.ru; SPIN-код: 4453-2100

AUTHORS INFO

***Valery V. Semenov**, candidate of medical sciences; e-mail: semvel-85@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1025-332X; SPIN code: 1481-2592

Alexander A. Kurygin, doctor of medical sciences, professor; e-mail: kurygin60@gmail.com

Sofya A. Prudieva, doctor-surgeon; e-mail: sofia.prudieva@yandex.ru; SPIN code: 4453-2100

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Научная статья

УДК: 616-089.168.1(075.8)

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma70960>

РАЗРАБОТКА И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ ДЛЯ ЗАЩИТЫ ВЫПАВШИХ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ НА МОДЕЛИ ЭВЕНТРАЦИИ

В.Н. Адаменко¹, К.П. Головкин^{1, 3}, Т.Н. Суборова¹, Я.Г. Торопова², Д.А. Зайчиков⁴

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. На экспериментальной модели эвентрации у мелких и крупных животных (94 крысы и 12 свиней) оценивалась безопасность и эффективность образцов асептических защитных повязок из наноматериалов с пропитками, используемых с целью предотвращения развития осложнений со стороны органов и тканей брюшной полости в сравнении с контрольными — марлевыми медицинскими стерильными. Через 3 ч, 3 и 7 суток после операции оценивали жизнеспособность кишечной стенки и наличие осложнений на основании лабораторных, экспериментальных, инструментальных и морфологических методик. Оценку микроциркуляции (перфузии) кишки проводили с помощью аппарата «ЛАКК-02». Установлено, что по комплексу клинико-лабораторных, микробиологических, морфологических, микроциркуляторных данных и экспертной оценке наиболее безопасной и эффективной для защиты органов брюшной полости была асептическая повязка из нетканого материала спанбонд с пропиткой винилин + силикон. Исходные значения параметров микроциркуляции в группах свиней составили: 18,4 [17,1; 19] перфузионных единиц в опытной и 15,6 [6,8; 17,7] перфузионных единиц в контрольной группе. После применения повязки в опытной группе уровень микроциркуляции значимо не изменялся. В контрольной группе после 3-часового воздействия повязки наблюдалось снижение уровня микроциркуляции до 6,5 [5,1; 8] перфузионных единиц ($p < 0,05$ по сравнению с исходным и аналогичным этапом в опытной группе). Таким образом, асептическая повязка из наноматериала спанбонд с пропиткой винилин+силикон сохраняет необходимую влажность и защищает эвентрированные органы живота, демонстрирует безопасные адгезивные свойства и предотвращает развитие местных и общих осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: догоспитальная помощь; защитные абдоминальные повязки; комплектно-табельное оснащение; лабораторные животные; микроциркуляция; перитонит; проникающие ранения живота; спаечный процесс; эвентрация; эвисцерация; наноматериалы.

Как цитировать:

Адаменко В.Н., Головкин К.П., Суборова Т.Н., Торопова Я.Г., Зайчиков Д.А. Разработка и экспериментальная оценка медицинских изделий для защиты выпавших органов брюшной полости на модели эвентрации // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 165–176. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma70960>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma70960>

THE DEVELOPMENT AND EXPERIMENTAL ASSESSMENT OF MEDICAL DEVICES PROTECTING EVISCERATED ABDOMINAL ORGANS USING THE EVENTRATION MODEL

V.N. Adamenko¹, K.P. Golovko^{1, 3}, T.N. Suborova¹, Ya.G. Toropova², D.A. Zaichikov⁴

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

⁴ State Institute for Experimental Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: On an experimental model of eventration in small and large animals (94 rats and 12 pigs), the safety and effectiveness of samples of aseptic protective dressings made of nanomaterials with impregnations used to prevent the development of complications from abdominal organs and tissues in comparison with control ones — gauze medical sterile ones were evaluated. After 3 hours, 3 and 7 days after surgery, the viability of the intestinal wall and the presence of complications were assessed on the basis of laboratory, experimental, instrumental and morphological techniques. The assessment of microcirculation (perfusion) of the intestine was carried out using the apparatus “LAKK-02”. It was found that according to the complex of clinical and laboratory, microbiological, morphological, microcirculatory data and expert assessment, the safest and most effective for the protection of abdominal organs was an aseptic bandage made of non-woven material spunbond impregnated with vinylin + silicone. The initial values of microcirculation parameters in the pig groups were: 18.4 [17.1; 19] perfusion units in the experimental group and 15.6 [6.8; 17.7] perfusion units in the control group. After applying the bandage in the experimental group, the level of microcirculation did not significantly change. In the control group, after 3-hour exposure to the bandage, a decrease in the level of microcirculation was observed to 6.5 [5.1; 8] perfusion units ($p < 0.05$ compared to the initial and similar stage in the experimental group). Thus, an aseptic bandage made of spunbond nanomaterial impregnated with vinylin + silicone retains the necessary moisture and protects the eventrated abdominal organs, demonstrates safe adhesive properties and prevents the development of local and general complications in the early postoperative period.

Keywords: prehospital care; protective abdominal bandages; complete service equipment; laboratory animals; microcirculation; peritonitis; penetrating abdominal wounds; adhesive process; eventration; evisceration; nanomaterials.

To cite this article:

Adamenko VN, Golovko KP, Suborova TN, Toropova YaG, Zaichikov DA. The development and experimental assessment of medical devices protecting eviscerated abdominal organs using the eventration model. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):165–176. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma70960>

Received: 25.05.2021

Accepted: 30.07.2021

Published: 12.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

Встречаемость эвентрации при ранениях живота в военных конфликтах составляет от 10,8 до 24,4% [1, 4], а при колото-резаных ранениях живота в мирное время достигает 68% [4]. Ранение в живот с эвентрацией внутренних органов сопровождается инфицированием, что приводит к развитию перитонита, который, по данным литературы, более чем у 50% раненых является причиной летального исхода [1, 5].

На передовых этапах медицинской эвакуации при ранениях живота с эвентрацией для предотвращения развития инфекционных осложнений выпавшие органы покрывают стерильной повязкой, пропитанной вазелиновым маслом, а для предотвращения сдавления органов по их периметру укладывают ватно-марлевый «бублик» и фиксируют к телу циркулярной повязкой [2]. В условиях скорой медицинской помощи в процессе транспортировки ограничиваются наложением повязки, смоченной стерильным 0,9% раствором натрия хлорида (NaCl) [3]. Специальные асептические и компрессионные повязки для защиты выпавших органов живота применяются в разных странах [6, 7], но они отсутствуют как во вложениях комплектно-табельного оснащения медицинской службы Вооруженных сил Российской Федерации (РФ), так и на снабжении у бригад скорой медицинской помощи в гражданском здравоохранении.

Цель исследования — на экспериментальной модели эвентрации у мелких (крысы) и крупных (свиньи) животных оценить безопасность и эффективность образцов асептических защитных повязок, используемых с целью предотвращения развития осложнений со стороны органов и тканей брюшной полости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведена серия хронических экспериментов по применению традиционных и опытных повязок для защиты эвентрированных петель кишечника. Для создания моделей эвентрации органов брюшной полости

использовали 94 самца крыс линии Wistar из питомника «Рапполово» Ленинградской области и 12 разнополых свиней светлогорской породы из общества с ограниченной ответственностью (ООО) «Агростандарт» Новгородской области массой $352,3 \pm 36,8$ г и $39,25 \pm 9,1$ кг соответственно. Экспериментальное исследование выполняли в условиях вивария на крысах (Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург) и на свиньях (Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Минздрава РФ, Санкт-Петербург). Температура содержания животных в помещениях составляла от +19 до +23 °С. Накануне эксперимента животных не кормили, оставляя свободный доступ к воде. При постановке опытов руководствовались «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» [8]. На этапе скрининга в работе с крысами использовали повязки из наноматериалов, предоставленные лабораторией Московского физико-технического института (государственный университет) (МФТИ), а для сравнения — традиционные повязки марлевые медицинские стерильные размерами 14 × 16 см (ГОСТ 16427-93). В условиях операционной марлевые салфетки перед применением пропитывали препаратами с помощью стерильного шприца объемом 5 мл (табл. 1) [2, 3].

В экспериментах на свиньях использовали повязки из материала спандбонд с пропиткой винилин + силикон (асептическая повязка-абдоминальная — АП-А), предоставленные МФТИ, а для контроля — штатное средство оказания догоспитальной помощи — индивидуальный перевязочный пакет (ИПП), ГОСТ 1179-70, который накануне применения с помощью шприца объемом 50 мл пропитывали стерильным 0,9% NaCl.

Для получения экспериментальной модели эвентрации у мелких животных с применением асептических повязок для защиты органов брюшной полости исследование выполнялось на наркотизированных крысах (золетил™ 100, 5 мг/кг, внутримышечно) в соответствии с оригинальной методикой, описанной ранее [9]. Крысы были

Таблица 1. Виды повязок для защиты органов брюшной полости

Table 1. Types of bandages for the protection of abdominal organs

Группа	Экспериментальная повязка	
	основа	пропитка
1-я	Марлевая повязка	0,9% раствор натрия хлорида
2-я	Марлевая повязка	Вазелиновое масло
3-я	Спанлейс-референт	Без пропитки
4-я	Спандбонд-референт	Силикон
5-я	Спандбонд-референт	Винилин
6-я	Спандбонд-референт	Винилин + силикон
7-я	Спандбонд-референт	Вазелиновое масло + силикон

разделены на 7 групп в соответствии с исследуемыми образцами повязок: 1 и 2-я — контрольные с марлевой повязкой и 3–7-я — с повязками из нетканых материалов и пропиткой разного состава (см. табл. 1). После моделирования эвентрации оценивали фоновые параметры микроциркуляции кишки, затем ее покрывали защитной повязкой, а по истечении 4 ч повязку удаляли и эвентрированные петли погружали в брюшную полость. Рану ушивали, животных оставляли под наблюдением. Спустя 2 и 7 суток в условиях наркотизации золазепамом выполняли релапаротомию для оценки параметров микроциркуляции и изменений со стороны брюшной полости. Отбор образцов для лабораторных и инструментальных исследований проводили перед проведением оперативного вмешательства, через 4 ч после наложения повязок и спустя 2 и 7 суток в процессе релапаротомии. Оценивали летальность животных в группах. Выведение животных из эксперимента осуществляли введением золетила™ 100 в летальной дозе, после чего выполняли резекцию кишки для гистологического исследования.

Для получения экспериментальной модели эвентрации у крупных животных с применением асептических повязок для защиты органов брюшной полости в день исследования свиньям проводили премедикацию внутримышечным введением золетила™ 100, 20 мг/кг и ксилазина 3 мг/кг. После принятия животным бокового положения на операционном столе и исчезновения роговичного рефлекса выполнялась интубация трахеи для проведения искусственной вентиляции легких с помощью аппарата Mindray WATO EX-35 (Китай). Поддержание анестезии проводили переводом животного на дыхание газовой смесью с содержанием 2–4 об.% севофлурана фирмы Baxter Healthcare Corp. (Соединенные Штаты Америки — США). После моделирования эвентрации петли тонкой кишки покрывали повязкой в виде конверта, затем для предотвращения сдавливания выпавших петель по периметру органов укладывали ватно-марлевый валик. Животные были разделены на 2 группы: в контрольной ($n = 5$) применяли ИПП, в опытной ($n = 7$) — повязку АП-А. Для остановки наружного кровотечения и профилактики ущемления выпавших петель

тонкой кишки в опытной группе накладывали компрессионную бандажную повязку-абдоминальную (КБП-А) (рис. 1), а в контрольной группе — туры из бинта, входящего в состав ИПП (рис. 2).

Под контролем гемодинамических параметров осуществляли наблюдение в течение 3 ч, после чего снимали повязки, оценивали степень адгезии асептической повязки к выпавшим органам. Далее погружали петли тонкой кишки в брюшную полость, ушивали рану, помещали животное в индивидуальное стойло и проводили наблюдение. Через 3 суток выполняли релапаротомию с использованием общей анестезии по параметрам, указанным выше.

Клинический анализ крови, инструментальные исследования (параметры микроциркуляции — ПМ) выполняли перед моделированием эвентрации, через 3 ч после снятия повязки и в процессе релапаротомии. С целью объективизации степени выраженности воспалительного процесса со стороны брюшной полости использовали методику экспертных оценок. Безопасность и эффективность применения АП-А оценивали по сравнению со штатным перевязочным средством в соответствии с разработанными критериями. На заключительном этапе проводили забор материала для гистологического исследования и осуществляли выведение животных из эксперимента путем передозировки 10% хлоридом калия (KCl).

Образцы содержимого брюшной полости животных для бактериологического исследования отбирали в соответствии с методическими указаниями (МУ 4.2.2039-05) [10] при первичной операции и релапаротомии. Для выделения и идентификации бактерий использовали классические методики. Безопасность и эффективность повязок для защиты органов брюшной полости изучали по опубликованной ранее методике [11].

Анализ воздействия повязок на микроциркуляцию кишечной стенки проводился с помощью неинвазивного лазерного доплер-флоуметрического зондирования. Аппаратное обеспечение — лазерный анализатор капиллярного кровообращения «ЛАКК-02» производства ООО научно-производственное предприятие (НПП)



Рис. 1. Вид КБП-А с АП-А
Fig. 1. View of KBP-A with AP-A



Рис. 2. Вид ИПП с марлевой повязкой
Fig. 2. View of PPI with gauze bandage

«Лазма» (Россия). Установка представлена блоком анализатора и многожильным световодным зондом, благодаря которому осуществляется взаимодействие между областью зондирования и каналами прибора. Непосредственно перед применением осуществляли калибровку лазерного анализатора капиллярного кровотока. Использовали методику лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Длительность регистрации составляла 8 мин. Регистрацию параметров функционирования сосудов микроциркуляторного русла кишки проводили с помощью поверхностного датчика (диаметр 10 мм) ЛДФ. Запись и обработка данных производилась на персональном компьютере посредством программы LDF 3.1.LASMA 3.2.0.439. Определяли основные параметры базального кровотока и показатели микроциркуляции при 4-часовом воздействии повязок. Статистические показатели ПМ: М (постоянный показатель микроциркуляции, перфузионные единицы — п. е.), σ (среднеквадратичное отклонение амплитуды колебания перфузии, п. е.) и Kv (коэффициент вариации, %) предоставили возможность провести анализ общего состояния микроциркуляции крови в стенке кишки [12]. У всех наркотизированных животных регистрацию ПМ осуществляли на маркированных участках эвентрированных петель тонкой кишки до воздействия, сразу после 4-часового воздействия повязки, а затем на 2-е и 7-е сутки у крыс и 3-и сутки у свиней.

Всем животным выполняли морфологическое исследование микропрепаратов, изготовленных из участков эвентрированных петель тонкой кишки. Для определения очаговых реактивных изменений стенки кишки и состояния однослойного плоского эпителия, покрывающего серозную оболочку кишки крыс и свиней, в каждом фрагменте на гистологических препаратах исследовали по 10 случайно выбранных полей зрения. Оценку проводили на гистологических срезах толщиной

5 мкм, выполненных на ротационном микротоме Leica RM2125 RTS фирмы Leica Instruments GmbH (Германия) и окрашенных гематоксилином и эозином по общепринятой методике, на микроскопе Zeiss Axio Imager Z2 фирмы Carl Zeiss Microscopy GmbH (Германия), при помощи программного обеспечения ZEN 2 (blue), в соответствии с нормативными документами.

Двумя хирургами проводилась экспертная оценка в 2 этапа: через 4 ч после воздействия повязки и во время релапаротомии. Критериями оценки являлись адгезия повязки к эвентрированной петле тонкой кишки через 4 ч после воздействия повязок, гиперемия и отек петель кишки, состояние стенки кишки, спаечный процесс, наличие выпота и других осложнений.

Для сравнительного анализа использовали непараметрические методы статистики. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Использовали программу Microsoft® Excel 2010 (Microsoft Corp., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В образцах крови крыс воспалительный процесс проявлялся в виде роста числа лейкоцитов на 2-е сутки в 1-й, 2-й, 4-й и 7-й группах от 16 до 21%. К 7-м суткам в 1-й и 7-й группах уровень лейкоцитов продолжил повышаться, в 4-й группе вернулся к исходному, во 2-й группе не изменился. В 3-й, 5-й и 6-й группах колебания уровня лейкоцитов были незначительными (рис. 3).

Выживаемость животных в 1-й и 2-й группах с использованием марлевой салфетки составила 80–86%. При использовании повязок из нетканого материала в 3–6-й группах отмечена 100% выживаемость. Исключение составила 7-я группа с материалом повязки спанбонд и пропитками вазелин + силикон, где была

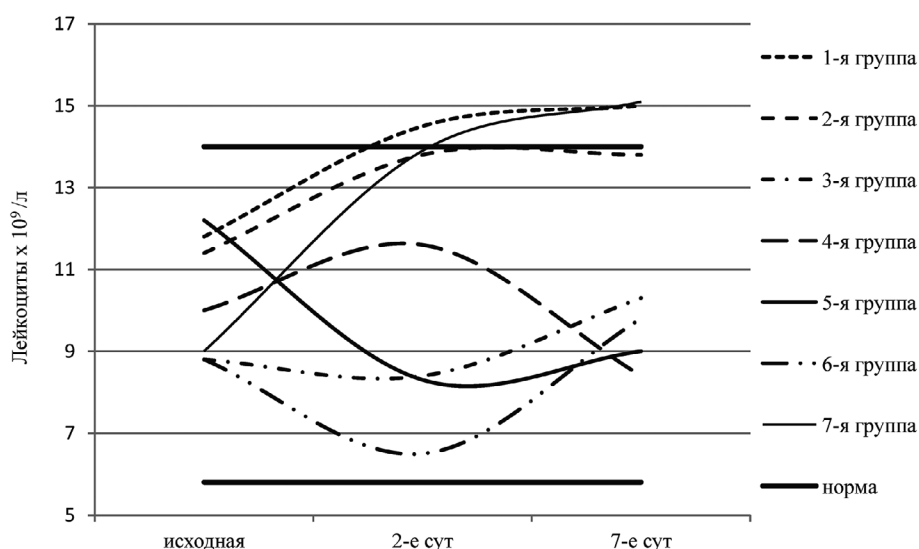


Рис. 3. Динамика уровня лейкоцитов в исследуемых группах (крысы) в процессе эксперимента
Fig. 3. Dynamics of the level of leukocytes in the studied groups (rats) during the experiment

отмечена наиболее низкая (61,5%) выживаемость, что дает основание предположить негативное влияние данной пропитки на стенку кишки и в целом на организм животного (табл. 2).

При бактериологическом исследовании образцов, полученных после окончания операции, установлена их стерильность. При исследовании материала, полученного при релапаротомии через 2 суток после операции, бактерии были выделены из 80–83% проб животных всех групп, за исключением 6-й, где инфицированными оказались только 28,6% образцов. У животных 1-й и 2-й групп в основном выделялись ассоциации бактерий, каждая из которых могла привести к развитию инфекционного осложнения, в 7-й группе доминировали монокультуры. Наконец, в 6-й группе, где было обнаружено наименьшее количество микроорганизмов, отмечено лишь по одному случаю выделения монокультуры и ассоциации бактерий. К 7-м суткам после операции бактерии были выделены из 30% образцов животных 1-й и 57% — 7-й группы. За период проведения эксперимента было выделено 55 штаммов бактерий, среди которых преобладали *S. aureus* (47%), *E. coli* (16%) и *Enterococcus spp.* (13%). Общее число изолятов, полученных от животных 6-й группы ($n = 4$), было наименьшим среди всех образцов. Таким образом, повязка в 6-й группе (спанбонд с пропиткой винилин + силикон) показала наибольшую профилактическую эффективность при предотвращении развития раневой инфекции в брюшной полости.

Наложение защитной повязки с целью сохранения анатомической целостности эвентрированных органов сопровождается высоким риском нарушения микроциркуляции в кишечной стенке. На сегодняшний день все более широкое применение в изучении микроциркуляции находит ЛДФ [13, 14]. Накоплены данные об эффективном использовании данной методики исследования при острых и хронических заболеваниях брюшной полости, в онкоурологических и ряде других заболеваний [13–17]. Нами для оценки микроциркуляции тонкой кишки на модели эвентрации у крыс и свиней также использовалась ЛДФ. Динамика ПМ (М, σ , Kv) тонкой кишки крыс всех экспериментальных групп представлена на рис. 4.

Исходные значения уровней перфузии во всех группах статистически не различались и составили: 24,6 [19,8; 28,6] п. ед. в 1-й группе; 24,2 [24,2; 34,8] — во 2-й группе; 25 [21,3; 26,4] — в 6-й группе; 27,4 [22,9; 28] — в 7-й группе. Kv и σ во всех группах также были близки по значениям (см. рис. 4). В динамике изменения σ не носили значимого характера по сравнению с исходными и между группами. На 2-е сутки в 1-й и 2-й группах наблюдалось снижение уровня перфузии, о чем свидетельствовала тенденция к снижению микроциркуляции в 1-й группе и достоверное ($p < 0,05$) снижение данного показателя во 2-й группе по сравнению с исходным. Так, на данном этапе уровень микроциркуляции составил 20 [17,3; 24] п. ед. в 1-й группе; 18,9 [15,3; 20,3] — во 2-й группе.

Показатель Kv продемонстрировал тенденцию к повышению относительно исходных значений и составил 28,1 [24,5; 29,3] % в 1-й группе и 29,1 [24; 30,1] % во 2-й группе, что являлось косвенным свидетельством интенсификации вазомоторных механизмов модуляции тканевого кровотока. На аналогичном этапе эксперимента в 6-й и 7-й группах уровень микроциркуляции тонкой кишки соответствовал исходным значениям и составил: 28,1 [24,6; 29,1] п. ед. и 23,1 [22,1; 27] п. ед. соответственно. Через 7 суток после воздействия ПМ во всех исследуемых группах возвращались к исходному уровню.

При гистологическом исследовании нормой считали микропрепарат тонкой кишки крысы, взятый у отдельного животного, которое не подвергалось специальным хирургическим манипуляциям. Наиболее выраженные по сравнению с нормой изменения в виде базофилии ядер мезотелиоцитов, нарушения цитоархитектоники пласта мезотелия, отложения нитей фибрина на поверхности кишки наблюдались в 1-й и 2-й группах. На 7-е сутки в микропрепаратах животных 1-й и 2-й групп отмечалась организация фибрина, появление соединительнотканых тяжей (спаечный процесс), набухание эндотелиоцитов, выраженное полнокровие органа (тощей кишки) и дезорганизация оболочек кишки (рис. 5). Эти патологические изменения были наименее выраженными у животных 6-й группы (рис. 6.).

Таблица 2. Выживаемость крыс по группам, абс. (%)

Table 2. The survival rate of rats by groups, abs. (%)

Группа	Количество животных в группе	Погибло	Выжило
1-я	20	4 (20)	16 (80)
2-я	21	3 (14,3)	18 (85,7)
3-я	8	0	8 (100)
4-я	8	0	8 (100)
5-я	8	0	8 (100)
6-я	15	0	15 (100)
7-я	13	5 (38,5)	8 (61,5)

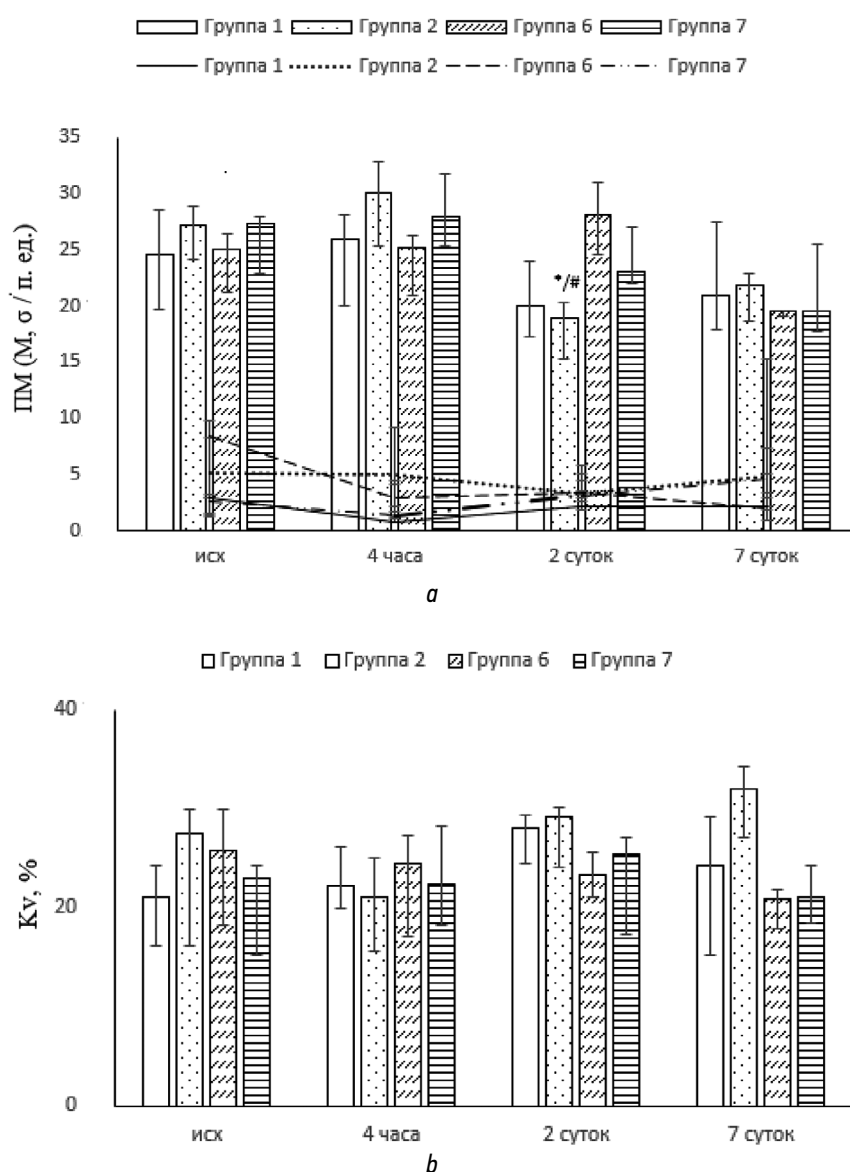


Рис. 4. Параметры микроциркуляции: *a* — *M* — диаграмма, *σ* — линейный график; *b* — *Kv* тонкой кишки крыс на различных этапах эксперимента). * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными; # — $p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой

Fig. 4. Microcirculation parameters: *a* — *M* — diagram, *σ* — line graph; *b* — *Kv* of the small intestine of rats at different stages of the experiment). * — $p < 0,05$ compared to the initial data; # — $p < 0,05$ compared to group 1

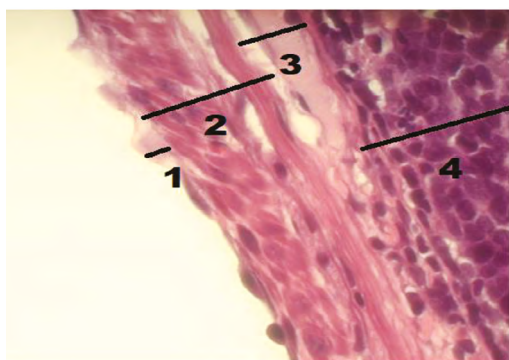


Рис. 5. Микропрепарат кишки крысы (2-я группа). Оболочки: 1 — серозная; 2 — мышечная; 3 — подслизистая основа; 4 — слизистая. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. ×630

Fig. 5. Micropreparation of rat intestine (group 2). Sheaths: 1 — serous; 2 — muscular; 3 — submucosa; 4 — mucous membrane. Staining: hematoxylin and eosin. Mag. ×630

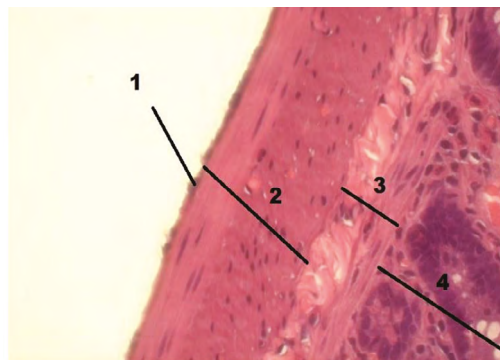


Рис. 6. Микропрепарат кишки крысы (6-я группа). Оболочки: 1 — серозная; 2 — мышечная; 3 — подслизистая основа; 4 — слизистая. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. ×630

Fig. 6. Micropreparation of rat intestine (group 6). Sheaths: 1 — serous; 2 — muscular; 3 — submucosa; 4 — mucous membrane. Staining: hematoxylin and eosin. Mag. ×630

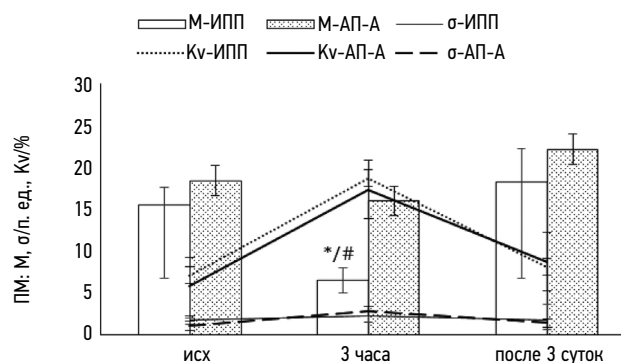


Рис. 7. Параметры микроциркуляции тонкой кишки свиней на различных этапах эксперимента. * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными; # — $p < 0,05$ по сравнению с группой АП-А

Fig. 7. Parameters of microcirculation of the small intestine of pigs at different stages of the experiment. * — $p < 0,05$ compared to the initial data; # — $p < 0,05$ compared to AP-A group

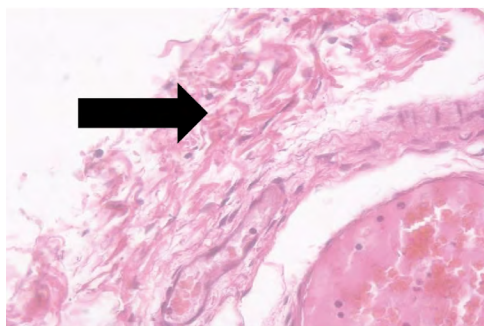


Рис. 8. Микропрепарат кишки свиньи контрольной группы. Дезорганизация серозной и мышечной оболочек. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. $\times 400$

Fig. 8. Control group pig intestine micropreparation. Disorganization of the serous and muscular membranes. Staining: hematoxylin and eosin. Mag. $\times 400$

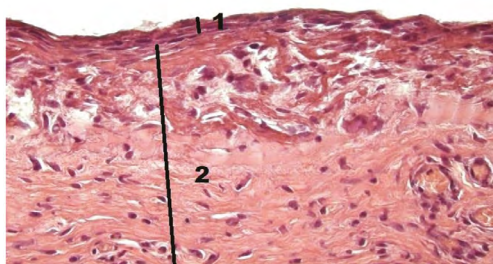


Рис. 9. Микропрепарат тонкой кишки свиньи опытной группы. Оболочки: 1 — серозная; 2 — мышечная. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. $\times 400$

Fig. 9. Micropreparation of the small intestine of a pig of the experimental group. Sheaths: 1 — serous; 2 — muscular. Staining: hematoxylin and eosin. Mag. $\times 400$

При оценке эффективности повязок с помощью экспериментальных критериев у крыс после 4-часового наблюдения в 1-й и 2-й группах адгезия повязки отмечена в 100 и 62%, при этом эрозии стенки кишки наблюдались в 50 и 24% случаев соответственно. Наибольшую эффективность показал опытный образец № 6.

Через 2 суток в брюшной полости отмечались налеты фибрина у 30% животных из 1-й группы и 27% у крыс 2-й группы, спаечный процесс различной степени выраженности — у 40 и 45% соответственно. Кроме того, в 1-й группе в 10% случаев наблюдалась перфорация кишки, во 2-й группе в 9% наблюдений — перитонит. В 3-5-й группах фибрин не обнаружен, в 6-й группе он наблюдался в 12,5% случаев, в 7-й — в 14% случаев.

Спаечный процесс разной степени выраженности обнаружен во всех группах. На 7-е сутки налеты фибрина образовались в 10% случаев в 1-й и 7-й группах, распространенный перитонит отмечен в 1-й и 2-й группах в 10 и 14% соответственно. Острая кишечная непроходимость отмечена в 1-й и 2-й группах (по 10%), и 7-й — в 14% случаев. В остальных группах послеоперационные осложнения на 2-е и 7-е сутки были менее выражены либо отсутствовали. Наиболее низкое число осложнений отмечено при использовании повязок № 3 и № 6. По результатам скрининга был отобран наиболее соответствующий требованиям безопасности образец (повязка № 6 из материала спанбонд с пропиткой винилин+силикон) и защищен патентом РФ как «Асептическая повязка для защиты и увлажнения эвентрированных (выпавших) органов, индекс изделия АП-А» [18].

Для оценки эффективности опытного образца АП-А проводился эксперимент на свиньях. При посеве образцов, взятых в день операции, у трех животных были выявлены грамотрицательные бактерии *Pseudomonas spp.*, *S. maltophilia* и *E. coli*, при релапаротомии у одного животного обнаружили *P. mirabilis*, у второго — ассоциацию из *E. coli* и *P. mirabilis*. При этом изменения параметров клинического анализа крови свиней диагностического значения не имели, а признаки инфекционно-воспалительного процесса на коже и в брюшной полости животных ни при первичном, ни при повторном исследовании не выявлены.

Исходные значения ПМ в контрольной группе (ИПП) и опытной (АП-А) были близки и составили: М — 18,4 [17,1; 19] п. ед., σ — 1,1 [1; 1,7] п. ед., Kv — 5,8 [5; 11,4] % в опытной группе; М — 15,6 [6,8; 17,7] п. ед., σ — 1,8 [1,3; 2] п. ед., Kv — 7,1 [5,7; 8,5] % — в контрольной группе (рис. 7).

На фоне воздействия повязки АП-А уровень микроциркуляции значимо не изменялся, оставаясь близким к исходным значениям. В контрольной группе после 3-часового воздействия повязок наблюдалось снижение уровня микроциркуляции, который на указанном этапе исследования составил 6,5 [5,1; 8] п. ед. ($p < 0,05$ по сравнению с исходным и аналогичным этапом в опытной группе). В динамике эксперимента наблюдалось восстановление уровня перфузии. На момент окончания исследования (3-и сутки) показатели ПМ в группах статистически не различались. В обеих группах отмечалась тенденция к повышению Kv через 3 ч после наложения повязок, что может быть обусловлено интенсификацией

как активных, так и пассивных механизмов контроля микрокровотока в экспериментальных условиях. Значения σ в обеих группах в динамике эксперимента также оставались на исходном уровне.

При гистологическом исследовании микропрепаратов свиней контрольной группы отмечались значительные повреждения мезотелия, покрывающего серозную оболочку кишки свиньи: тотальное разрушение слоя, формирование фибриновых пленок на поверхности серозной оболочки и дезорганизация оболочек кишки, присутствие фибробластов вплоть до подслизистой основы. Изменения наблюдались также в сосудистом русле, тканевых элементах серозной оболочки и подслизистой основы в виде набухания эндотелиоцитов, резкого полнокровия сосудов и разволокнения подслизистой основы за счет отека (рис. 8).

При исследовании микропрепаратов кишки свиньи во всех препаратах опытной группы отмечались лишь реактивные изменения клеток мезотелия, покрывающего серозную оболочку тонкой кишки, и прилежащих кровеносных капилляров (полнокровие, пристеночное положение лейкоцитов) (рис. 9).

И.М. Самохвалов и др. [9], А.А. Польшинский, Т.М. Чернышов [19] указывают на то, что патологические процессы развиваются в брюшной полости в послеоперационном периоде и после устранения эквентрации внутренних органов. Часто встречаемые: отек кишечной стенки, десерозирование участка кишки с последующим некрозом и перфорацией, спаечная кишечная непроходимость, межкишечные абсцессы и перитонит. Результаты экспертной оценки состояния эквентрированной кишки животных представлены в таблице 3.

В опытной группе безопасные адгезивные свойства исследуемая повязка сохраняла в 6 наблюдениях, в 1 случае выявлены эрозии кишечной стенки. Спаечный процесс и налеты фибрина наблюдался в 1 случае, отек и гиперемия кишки — в 3 случаях. Перитонит отсутствовал у всех животных. По сумме осложнений эффективность применения повязки в опытной группе составила 15 баллов.

В то же время после 3 ч воздействия повязки на эквентрированные петли кишки в контрольной группе, безопасные адгезивные свойства она сохраняла в 2 наблюдениях, в 3 случаях выявлены эрозии кишечной стенки.

Таблица 3. Оценка эффективности применения АП-А в сравнении с марлевой повязкой (ИПП)

Table 3. Evaluation of the effectiveness of AP-A in comparison with a gauze bandage (PPI)

Оценка эффективности повязок			Прооперированные животные с повязками			
критерий	параметр	балл	ИПП		АП-А	
			<i>n</i>	балл	<i>n</i>	балл
Адгезия повязки к эквентрированной петле тонкой кишки через 3 ч после наложения	Прилипания нет	0	0	0	1	0
	Прилипание без повреждения серозной оболочки	1	2	2	5	5
	Прилипание с нарушением целостности серозной оболочки (эрозии)	2	3	6	1	2
	Прилипание с повреждением серозно-мышечного слоя кишки	3	0	0	0	0
	Всего баллов	0	0	8	0	7
Гиперемия и отек петель	Отсутствует	0	1	0	4	0
	Присутствует	1	4	4	3	3
	Всего баллов	0	0	4	0	3
Состояние стенки кишки	Стенка не отличается от нормы	0	0	0	6	0
	Налеты фибрина на участке эквентрированной кишки	1	1	1	1	1
	Налеты фибрина вне участка эквентрированной кишки	2	2	4	0	0
	Наличие перфорации стенки кишки	3	0	0	0	0
	Перитонит	4	2	8	0	0
	Всего баллов	0	0	13	0	1
Спаечный процесс	Петли и сальник предлежат к ране	0	0	0	4	0
	Рыхлые сращения между петлями	1	0	0	3	3
	Распространенный спаечный процесс без кишечной непроходимости	2	5	10	0	0
	Спаечный процесс с кишечной непроходимостью	3	0	0	0	0
	Всего баллов	0	0	10	0	3
Выпот	Отсутствует	0	1	0	4	0
	Присутствует	1	4	4	1	1
	Всего баллов	0	0	4	0	1

На 3-и сутки наблюдения при релапаротомии у всех животных наблюдались отек и гиперемия кишки, распространенный спаечный процесс, а в 2 случаях налеты фибрина присутствовали вне участка выведенной кишки. Серозно-фибринозный перитонит был выявлен у 4 животных. По сумме осложнений повязка в контрольной группе набрала 39 баллов против 15 в опытной группе.

Результаты исследования эффективности и безопасности образцов защитной повязки на экспериментальной модели эвентрации внутренних органов у свиней показали, что опытный образец (АП-А) более эффективен, чем контрольный (ИПП), поскольку не оказывает повреждающего воздействия на стенку кишки и предотвращает развитие перитонита (возникновение спаечного процесса и образование воспалительного выпота).

ВЫВОДЫ

1. Разработаны экспериментальные биологические модели истинной эвентрации (эвисцерации) у животных, которые позволяют достоверно воссоздать картину патологического состояния и провести оценку эффективности образцов медицинских изделий для защиты и увлажнения выпавших (эвентрированных) органов.

2. В ходе экспериментального исследования от мелких животных (крыс) было выделено 55 штаммов бактерий, среди которых преобладали *S. aureus* (47%), *E. coli* (16%) и *Enterococcus spp.* (13%). Общее число изолятов, полученных от животных 6-й группы

с повязкой, выполненной из нетканого материала спанбонд с пропиткой винилин + силикон ($n = 4$), было наименьшим среди всех образцов. При релапаротомии спустя 2 суток после операции бактерии были выделены из 80% проб животных всех групп, за исключением 6-й, где инфицированными оказались только 28,6% образцов.

3. При гистологическом исследовании кишечной стенки наименьшие патологические изменения наблюдались в 6-й группе крыс с повязкой, выполненной из наноматериала спанбонд с пропиткой винилин + силикон. При исследовании образцов кишечной стенки свиней контрольной группы отмечались значительные повреждения мезотелия, тотальное разрушение слоя и дезорганизация оболочек кишки. В опытной группе отмечались лишь реактивные изменения клеток мезотелия.

4. Применение ЛДФ при использовании ИПП с целью защиты эвентрированной кишки, пропитанной вазелином и 0,9% раствором NaCl, приводит к достоверному ($p < 0,05$) снижению уровня перфузии стенки кишки на 22% в сравнении с исходным, тогда как при использовании АП-А показатель перфузии соответствовал исходным значениям.

5. Опытные образцы (АП-А) в сравнении с контрольными (ИПП) демонстрируют более высокую эффективность, сохраняют необходимую влажность органов брюшной полости и снижают развитие местных и общих осложнений в раннем послеоперационном периоде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алисов П.Г., Самохвалов И.М. Огнестрельные ранения живота. Особенности, диагностика и лечение в современных условиях. СПб.: Синтез Бук, 2018. 320 с.
- Указания по военно-полевой хирургии / под ред. А.Н. Бельских, И.М. Самохвалова; Министерство обороны Российской Федерации. М.: МО РФ, 2013. 474 с.
- Кудрявцев Б.П., Саввин Ю.Н., Краснов С.А., и др. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пострадавшим с повреждениями живота и органов брюшной полости в чрезвычайных ситуациях // Клинические рекомендации по политравме. М., 2016. С. 69–90.
- Масляков В.В., Барсуков В.Г., Куркин К.Г., и др. Объем оказания первичной доврачебной медико-санитарной помощи лицам из населения с огнестрельными ранениями в условиях локального вооруженного конфликта // Медицина Катастроф. 2018. № 2. С. 30–33.
- Бялик В.Л. Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. Т. 35. М.: Медгиз, 1955. С. 117–126.
- Emergency War Surgery: Third United States Revision. Borden Institute Walter Reed Army Medical Center. Szul A.C., Davis L.B., eds. Washington, DC, 2004. 488 p.
- Tactical Combat Casualty Care and Wound Treatment. U.S. Department of Defense. New York City: Skyhorse Publishing, 2016. 176 p.
- Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755). Режим доступа: <https://www.alppp.ru/law/hozajstvennaja-dejatelnost/selskoe-hozajstvo/64/prikaz-minzdrava-sssr-ot-12-08-1977--755.html> Дата обращения: 06.10.21.
- Самохвалов И.М., Головкин К.П., Денисов А.В., и др. Сравнительная оценка эффективности применения специальных повязок для защиты и увлажнения эвентрированных органов живота в эксперименте // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2017. № 4(60). С. 95–100.
- Методические указания МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» (утв. и введены в действие Главным государственным санитарным врачом РФ 23 декабря 2005 г.). М.: 2019. 78 с.
- Головкин К.П., Адаменко В.Н., Бояринцев В.В., и др. Результаты апробации новой асептической абдоминальной повязки для защиты и увлажнения эвентрированных органов на экспериментальной модели открытой травмы живота // Политравма. 2019. № 2. С. 83–94.

12. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М., 2005. 123 с.
13. Печникова Н.А., Торопова Я.Г. Центральная гемодинамика, микроциркуляция и окислительный метаболизм отделов тонкого кишечника при экспериментальном моделировании ишемии-реперфузии // Смоленский медицинский альманах. 2018. № 4. С. 120–123.
14. Рыбка М.М. Острое ишемическое повреждение кишечной стенки // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2016. Т. 17, № 5. С. 11–18.
15. Бархатов И.В. Оценка системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии // Клиническая медицина. 2013. Т. 91, № 11. С. 21–27.
16. Тимербулатов Ш.В., Сагитов Р.Б., Султанбаев А.У., и др. Диагностика ишемических повреждений кишечника при

острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости // Клиническая и экспериментальная хирургия. 2012. № 3. С. 40–52.

17. Hoff D.A., Gregersen H., Hatlebakk J.G. Mucosal blood flow measurements using laser Doppler perfusion monitoring // *World J. Gastroenterol.* 2009. No. 15. P. 198–203. DOI: 10.3748/wjg

18. Патент РФ на изобретение № 184147/ 17.10.18. Бюл. № 29. Головкин К.П., Адаменко В.Н., Бояринцев В.В., и др. Асептическая повязка для защиты и увлажнения эвентрированных органов брюшной полости. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU184147U1_20181017 Дата обращения: 06.10.21.

19. Полинский А.А., Чернышов Т.М. Эвентрация. Принципы диагностики и лечения // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2014. № 2 (46). С. 10–14.

REFERENCES

1. Alisov PG, Samohvalov IM. *Ognestrel'nye ranenija zhivota. Osobennosti, diagnostika i lechenie v sovremennyh uslovijah.* Saint Peterburg: Sintez Buk; 2018. 320 p. (In Russ.).
2. *Ukazaniya po voenno-polevoj hirurgii.* Bel'skih AN, Samohvalova IM, eds. Ministerstvo oborony Rossijskoj Federacii. Moscow: MO RF; 2013. 474 p. (In Russ.).
3. Kudrjavcev BP, Savvin JuN, Krasnov SA, et al. Klinicheskie rekomendacii po okazaniyu medicinskoj pomoshhi postradavshim s povrezhdenijami zhivota i organov brjushnoj polosti v chrezvychajnyh situacijah. *Klinicheskie Rekomendacii po politravme.* Moscow; 2016:69–90. (In Russ.).
4. Masljakov VV, Barsukov VG, Kurkin KG, et al. Scope of provision of primary medical and sanitary care to members of population with gunshot wounds in local armed conflict environment. *Disaster Medicine.* 2018;(2):30–33. (In Russ.).
5. Bjalik VL. Opyt sovetskoj mediciny v Velikoj Otechestvennoj vojne 1941–1945 gg. Vol. 35. Moscow: Medgiz; 1955. P. 117–126. (In Russ.).
6. *Emergency War Surgery: Third United States Revision.* Borden Institute Walter Reed Army Medical Center. Szul AC, Davis LB, eds. Washington, DC; 2004. 488 p.
7. *Tactical Combat Casualty Care and Wound Treatment.* U.S. Department of Defense. New York City: Skyhorse Publishing; 2016. 176 p.
8. *Pravila provedenija rabot s ispol'zovaniem jeksperimental'nyh zhivotnyh* (Prilozhenie k prikazu Ministerstva zdravoohraneniya SSSR ot 12.08.1977 g. № 755). Available from: <https://www.alppp.ru/law/hozjajstvennaja-dejatel'nost/selskoe-hozjajstvo/64/prikaz-minzdrava-sssr-ot-12-08-1977--755.html>
9. Samohvalov IM, Golovko KP, Denisov AV, et al. Comparative assessment of a special protective and moistening bandages for everted abdominal organs in experiment. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2017;60(4):95–100. (In Russ.).
10. *Methodological guidelines of MU 4.2.2039-05* "Technique of collecting and transporting biomaterials to microbiological laboratories" (approved and put into effect by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on 23 December 2005 g.). Moscow; 2019. 78 p. (In Russ.).
11. Golovko KP, Adamenko VN, Bojarincev VV, et al. Testing outcomes for a new aseptic abdominal dressing to protect and hydrate everted organs using experimental model of the open abdominal trauma. *Polytrauma.* 2019;(2):83–94. (In Russ.).
12. Krupatkin AI, Sidorov VV. Lazernaja dopplerovskaja floumetrija mikrocirkuljacii krovi. Moscow; 2005. 123 p. (In Russ.).
13. Pechnikova NA, Toropova JaG. Central hemodynamics, microcirculation and oxidative metabolism of divine intestine divisions in experimental modeling of ischemia reperfusion. *Smolensk Medical Almanac.* 2018;(4):120–123. (In Russ.).
14. Rybka MM. Acute ischemic injure of the intestinal wall. *The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases.* 2016;17(5): 11–18. (In Russ.).
15. Barhatov IV. Assessment of the microcirculation system by laser doppler flowmetry. *Clinical Medicine.* 2013;91(11):21–27. (In Russ.).
16. Timerbulatov ShV, Sagitov RB, Sultanbaev AU, et al. Diagnostics of the intestine ischemic damages in some acute surgical diseases of abdominal cavit. *Klinicheskaja i jeksperimental'naja hirurgija.* 2012;(3):40–52. (In Russ.).
17. Hoff DA, Gregersen H, Hatlebakk JG. Mucosal blood flow measurements using laser Doppler perfusion monitoring. *World J. Gastroenterol.* 2009;(15):198–203. DOI: 10.3748/wjg
18. Patent RUS № 184147/ 17.10.18. Byul. № 29. Golovko KP, Adamenko VN, Bojarincev VV, et al. *Asepticheskaja povjazka dlja zashity i uvlazhnenija jeventirovannyh organov brjushnoj polosti.* Available from: https://yandex.ru/patents/doc/RU184147U1_20181017 (In Russ.).
19. Polynskij AA, Chernyshov TM. Eventration. Principles of diagnosis and medical treatment. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2014;46(2):10–14. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Валерий Николаевич Адаменко**, старший научный сотрудник; e-mail: adavalnik@mail.ru

Константин Петрович Головкин, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: labws@mail.ru

Татьяна Николаевна Суборова, доктор биологических наук; e-mail: microbiologma@list.ru

Яна Геннадьевна Торопова, кандидат биологических наук; e-mail: yana.toropova@mail.ru

Денис Александрович Зайчиков, кандидат медицинских наук; e-mail: dazai@list.ru

AUTHORS INFO

***Valeriy N. Adamenko**, senior staff scientist; e-mail: adavalnik@mail.ru

Konstantin P. Golovko, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: labws@mail.ru

Tatiana N. Suborova, doctor of biological science; e-mail: microbiologma@list.ru

Yana G. Toropova, candidate of biology sciences; e-mail: yana.toropova@mail.ru

Denis A. Zaichikov, candidate of medical science; e-mail: dazai@list.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Научная статья

УДК 614.27:336.56:351.71:334.72:658.71

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71353>

ПОДХОДЫ К ОБОСНОВАНИЮ ЦЕЛЕВОЙ СУБСИДИИ НА ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ В ВОЕННО-МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

Ю.В. Мирошниченко, М.П. Щерба, А.В. Меркулов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Приведены результаты анализа механизмов финансирования лекарственного обеспечения прикрепленных контингентов при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях в военно-медицинских организациях. Рассмотрены существующие подходы к определению и отдельные методы оптимизации потребности в лекарственных препаратах. Приводятся подходы к формированию формулярного перечня лекарственных препаратов военно-медицинской организации. Показана возможность применения фармакоэкономической оценки при обосновании целевой субсидии на лекарственное обеспечение. Подчеркивается актуальность анализа структуры ассортимента на предмет вхождения в утвержденный перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Представлен возможный алгоритм обоснования целевой субсидии на лекарственное обеспечение при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях в рамках военного здравоохранения, предполагающий 8 этапов. На первом этапе проводится анализ заболеваемости прикрепленных контингентов, имеющих право на лекарственное обеспечение за счет Минобороны России при амбулаторном лечении. На втором этапе предусматривается определение номенклатуры лекарственных препаратов путем сопоставления структуры заболеваемости прикрепленных контингентов с перечнем лекарственных препаратов, представленных в стандартах оказания медицинской помощи и клинических рекомендациях. На третьем этапе выделяются группы лекарственных препаратов нормируемого потребления, специфического и широкого спектра действия, особенности потребления которых необходимо учитывать при прогнозировании (планировании) потребности. На четвертом этапе предполагается формирование потребности в лекарственных препаратах с использованием нормативного метода, методов моделирования, логико-экономических и других вышеописанных методов определения потребности с учетом особенностей их применения в конкретных медико-социальных и экономических условиях функционирования военно-медицинской организации. На пятом этапе оптимизируется сформированный перечень лекарственных препаратов на основе совокупного ABC-VEN-анализа. На шестом этапе предусматривается оптимизация формулярного перечня военно-медицинской организации путем учета результатов фармакоэкономических исследований по лечению конкретных заболеваний. На седьмом этапе проводится анализ структуры ассортимента по отношению к перечню жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов с целью дополнительного обоснования экономической, клинической и фармакоэкономической эффективности. На восьмом этапе производится расчет целевой субсидии на лекарственное обеспечение и формирование заявки, содержащей расчеты планируемых расходов с приложением перечня планируемых к приобретению лекарственных препаратов, а также коммерческие предложения, обосновывающие его стоимость.

Ключевые слова: военное здравоохранение; военно-медицинские организации; лекарственное обеспечение; перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов; прикрепленные контингенты; фармакоэкономика; федеральное государственное бюджетное учреждение; формулярный перечень; целевая субсидия.

Как цитировать:

Мирошниченко Ю.В., Щерба М.П., Меркулов А.В. Подходы к обоснованию целевой субсидии на лекарственное обеспечение при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях в военно-медицинских организациях. 2021. Т. 23, № 3. С. 177–187. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71353>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71353>

APPROACHES TO THE JUSTIFICATION OF TARGETED SUBSIDIES FOR DRUGS IN PROVIDING MEDICAL CARE IN AMBULATORY CONDITIONS IN MILITARY MEDICAL ORGANIZATIONS

Yu.V. Miroshnichenko, M.P. Shcherba, A.V. Merkulov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: This study presents the results of the analysis of the funding mechanisms for drug supply of assigned contingents in the provision of outpatient medical care in military medical organizations. Existing approaches to determining methods for optimizing the need for drugs are considered. In addition, this paper presented approaches to the formation of a formulary list of medicinal products of a military medical organization. This study also showed the possibility of using pharmacoeconomic assessment in justifying targeted subsidies for drug supply. The relevance of the analysis of the assortment structure for entry into the approved list of vital and essential medicines is emphasized. A possible algorithm for substantiating a targeted subsidy for drug supply in the provision of outpatient medical care within the framework of military health care involved eight stages. First, the incidence of attached contingents entitled to drug supply at the expense of the Russian Ministry of Defense for outpatient treatment was analyzed. Second, the nomenclature of medicines was determined by comparing the incidence pattern of attached contingents with the list of medicines presented in the standards of medical care and clinical recommendations. Third, groups of drugs (with specific and wide spectrum of action) normally used are distinguished, considering the uniqueness of consumption when predicting (planning) demand. Fourth, the need for medicines were formulated using the normative method, modeling method, and logicoeconomic and other methods for determining the need, taking into account the peculiarities of their application in medical, social, and economic conditions of the military medical organization. Fifth, the created drug list was optimized based on the combined ABC-VEN analysis. Sixth, the formal list of the military medical organization was optimized by taking into account the results of pharmacoeconomic research on the treatment of specific diseases. Seventh, an analysis of the assortment structure in relation to the list of vital and essential drugs was performed to further substantiate their economic, clinical, and pharmacoeconomic effectiveness. Eighth, a targeted subsidy for drug supply was calculated, and application was filed, which contained calculations of planned costs with the appendix of the list of planned drugs for purchase, as well as commercial proposals justifying its cost.

Keywords: military health care; military medical organizations; drug supply; list of vital and essential drugs; assigned contingents; pharmacoeconomics; federal state budgetary institution; formulary list; targeted subsidy.

To cite this article:

Miroshnichenko YuV, Shcherba MP, Merkulov AV. Approaches to the justification of targeted subsidies for drugs in providing medical care in ambulatory conditions in military medical organizations. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):177–187. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71353>

Received: 07.06.2021

Accepted: 10.08.2021

Published: 15.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

Важным аспектом повышения эффективности лекарственного обеспечения (ЛО) является соответствие номенклатурыкупаемых лекарственных препаратов (ЛП) реальной нуждаемости в них пациентов. Объективизация определения потребности в ЛП и прогнозирования планируемых затрат денежных средств на ЛО играет ключевую роль при планировании закупок. Помимо этого, становится возможным обоснование размеров соответствующих целевых субсидий, которые должны формироваться на научно-обоснованных причинах, с учетом требований законодательных и нормативных правовых актов (НПА) и подушевых нормативов финансирования.

В военном здравоохранении (ВЗ) механизм финансирования обеспечения ЛП военнослужащих и приравненных к ним граждан зависит от организационно-правовой формы (ОПФ) военно-медицинской организации (ВМО). Так, с 2020 г. финансирование мероприятий по ЛО указанных контингентов при оказании медицинской помощи (МП) в амбулаторных условиях (АУ) осуществляется за счет предоставления из федерального бюджета субсидий ВМО с ОПФ федерального государственного бюджетного учреждения (ФГБУ). В свою очередь ВМО для определения объема целевой субсидии представляет в орган военного управления заявку с перечнем планируемых к закупке ЛП и обоснованием планируемых расходов денежных средств.

Таким образом, рассмотрение подходов к формированию потребности в ЛП, а также выработка алгоритма обоснования целевой субсидии на ЛО прикрепленных к ВМО с ОПФ ФГБУ контингентов, является важной и актуальной организационно-управленческой задачей.

Цель исследования — обосновать подходы к определению объема денежных средств на ЛО военнослужащих и приравненных к ним контингентов при оказании МП в АУ в ВМО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования выступали федеральные законы (ФЗ) Российской Федерации (РФ), НПА федеральных органов исполнительной власти (ФОИВ), а также НПА и служебные документы Министерства обороны (МО) РФ, регламентирующие организацию ЛО; научные труды в сфере управления и экономики здравоохранения и фармации.

При проведении исследования использовались следующие методологические подходы: системный, процессный, ситуационный, функциональный и комплексный. Реализация последних была осуществлена с использованием таких методов, как контент-анализ, структурно-функциональный, системный, логический анализ, методы сравнения и описания, методы структурно-функционального моделирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ механизмов финансирования ЛО военнослужащих и приравненных к ним контингентов, прикрепленных к ВМО с ОПФ ФГБУ. Известно, что к настоящему времени на ряд услуг в сфере здравоохранения не установлены нормативы затрат, в том числе на «Услуги по обеспечению при амбулаторном лечении ЛП лиц, для которых соответствующее право гарантировано законодательством РФ». Для соблюдения прав граждан на обеспечение ЛП схему движения потоков денежных средств и материальных ресурсов пришлось перестраивать с привлечением ВМО, являющихся государственными казенными учреждениями [1]. Это привело в ряде случаев к увеличению сроков обеспечения граждан необходимыми ЛП и росту социальной напряженности.

Для решения сложившейся проблемной ситуации с 2020 г. (приказами МО РФ от 30 января 2020 г. № 25 и от 23 ноября 2020 г. № 620) установлено, что «обеспечение ЛП при амбулаторном лечении военнослужащих и членов их семей, и граждан, уволенных с военной службы» осуществляется за счет выделения из федерального бюджета субсидий подведомственным учреждениям¹. В свою очередь формирование потребности в денежных средствах осуществляется на основании требований ФЗ и НПА ФОИВ, служебных и иных документов МО РФ.

Для выделения целевой субсидии ВМО представляет в орган военного управления заявку, содержащую расчеты планируемых расходов с приложением необходимых материалов (перечень планируемых к закупке ЛП, коммерческие предложения потенциальных поставщиков и др.). Заявка рассматривается в соответствующих органах военного управления, после чего принимается решение о выделении субсидии. Предоставление субсидий осуществляется на основании соглашений, заключаемых между МО РФ и ВМО (рис. 1).

При этом механизмы обоснования целевой субсидии ВМО, определения перечня планируемых к закупке ЛП, расчета планируемых расходов в настоящее время не регламентированы. В связи с этим актуальным является рассмотрение возможных подходов к обоснованию целевой субсидии на ЛО, а также способов формирования потребности в ЛП и определение количества необходимых денежных средств.

Определение потребности в ЛП. Научное обоснование потребности в ЛП остается одной из фундаментальных проблем фармацевтической отрасли. Методики, используемые в настоящее время, можно распределить по таким признакам, как продолжительность планового периода, особенности групп ЛП, сущность метода,

¹ Приказ Министра обороны РФ от 23.11.2020 г. № 620 «Об утверждении Правил предоставления субсидий из федерального бюджета федеральным бюджетным и автономным учреждениям, находящимся в ведении Министерства обороны РФ, в соответствии с абзацем вторым пункта 1 статьи 78.1 Бюджетного кодекса РФ».



Рис. 1. Порядок предоставления субсидии (на обеспечение ЛП при амбулаторном лечении) ФГБУ, находящимся в ведении МО РФ
Fig. 1. Procedure for granting subsidies for the provision of drugs for the outpatient treatment by the Federal State Budgetary Institution under the jurisdiction of the Ministry of Defense of the Russian Federation

который используется при анализе потребления, определении потребности и др. [2–4].

Так, при прогнозировании (планировании) потребности отдельно рекомендуется учитывать специфику расходования следующих групп ЛП: с нормируемым расходом (потреблением); специфического действия; общетерапевтического действия.

Определение потребности в ЛП с нормируемым потреблением осуществляется нормативным методом с учетом данных о фактическом расходе при строгом соблюдении правил назначения и отпуска [3, 4]:

$$P = N \times K (1),$$

$$P = (N \times K) / 1000 (2),$$

где P — потребность в препарате; N — норматив расхода на одного пациента: в 1-м варианте — в соответствии с утвержденными нормативными документами, во 2-м варианте — норматив потребления на 1000 пациентов (1000 рецептов); K — планируемое (по опыту прошлых лет) количество пациентов (рецептов).

Преимущество нормативного метода определяется его простотой, доступностью, возможностью использования дифференцированных нормативов и др. Это определило высокую степень распространения метода и при прогнозировании потребности в ЛП специфического действия.

Для определения потребности в ЛП, потребление которых зависит от характера заболевания и вида

оказываемой МП, используются статистические показатели заболеваемости, а также стандарты МП² [3, 4].

Расчет потребности на специфические ЛП целесообразно осуществлять с привлечением главных медицинских специалистов. Используя данные персонализированного учета отпуска следует проводить сопоставление расчетной потребности в ЛП с реальным расходом. В случае большого расхождения между анализируемыми величинами необходимо проводить детальный разбор возникшей проблемной ситуации и определять оптимальную величину потребности. При этом ведение регистров (списков) пациентов по отдельным социально значимым и затратным нозологиям выступает одним из важных направлений оптимизации определения потребности.

Прогнозирование потребности в препаратах указанной группы осуществляется также нормативным методом:

$$P = R \times K_k \times K_p (3),$$

где R — расход ЛП в соответствии со стандартом (протоколом или методикой) лечения на одного пациента на курс лечения; K_k — количество курсов в год; K_p — количество пациентов в год.

Так как потребление ЛП зависит от многочисленных факторов, то прогнозирование потребности в ЛП

² Федеральный закон РФ от 05.04.2013 г. № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд».

по отношению к одному выбранному показателю только лишь нормативным методом зачастую оказывается недостаточным.

При определении потребности в ЛП общетерапевтического действия основой объективизации показателей потребности в ЛП на плановый период (для ВМО — как правило, 1 год) выступает использование данных об объеме и структуре фактического потребления за предшествующий период, для чего можно использовать данные по персонифицированному отпуску. При прогнозировании потребности в таких ЛП рекомендуется использовать прогноз на базе однофакторных моделей и многофакторный корреляционно-регрессионный анализ. При этом следует учитывать, что на потребление ЛП могут воздействовать трудно учитываемые или количественно неизмеримые факторы (сложившаяся практика, предложения главных медицинских специалистов, непрогнозируемый рост заболеваемости, пандемия и др.).

Универсальными по возможности прогнозирования являются логико-экономические методы, основанные на обобщении аргументированных мнений компетентных по решаемой проблеме экспертов. Зачастую экспертный прогноз применяется для определения потребности в инновационных ЛП.

Корректное определение потребности в ЛП способствует эффективному управлению их ресурсами, а в итоге — их оптимальному расходованию и улучшению качества ЛО в ВЗ. В настоящее время порядок определения потребности в ЛП в ВМО ФЗ РФ и НПА ФОИВ не регламентируется. При этом формируемую потребность необходимо обосновывать объективно подтвержденными данными.

Опираясь на результаты современной научно-практической деятельности при прогнозировании потребности в ЛП следует учитывать такие данные, как [5]:

- потребление ЛП по каждому наименованию за предыдущие периоды;
- остатки и остаточные сроки годности ЛП;
- количество пролеченных пациентов за учетный период времени по нозологиям;
- количество пациентов за учетный период времени по группам прикрепленных контингентов;
- результаты фармакоэкономического анализа и др.

Потребность в ЛП можно сформировать несколькими методами: эвристическим (интуитивным), расчетно-нормативным и приоритетно-затратным. Как правило, при определении потребности и при планировании закупок ЛП применяются все они.

Суть эвристического или интуитивного метода заключается в оценке потребности на основе опыта медицинских и фармацевтических работников. При его простоте (не нужны сложные расчеты или специальное программное обеспечение) он является самым ненадежным, поскольку в деятельность по определению потребности и впоследствии в закупочную деятельность

вносится стихийный элемент: можно не учесть необходимость определенной группы ЛП; определить потребность в ЛП в большем или меньшем количестве, чем требуется; высока вероятность ошибок; невозможно проверить составленный план. Несмотря на все указанные недостатки, этот метод широко применяется, ввиду постоянно возникающей «срочности» при оказании медицинской помощи и, в первую очередь, по жизненным показаниям. Однако при обосновании объема целевой субсидии на ЛО применение данного метода достаточно рискованно.

Расчетно-нормативный метод определения потребности заключается в расчете количества необходимых ЛП исходя из среднего числа пациентов в год (например, методом экстраполяции) и потребности в соответствующих препаратах. В итоге формируется сводная заявка на ЛП, которую калькулируют исходя из сложившегося уровня цен. Итоговая величина подвергается анализу на предмет финансовой целесообразности, и при необходимости потребность корректируется. Также рекомендуется закладывать по каждому источнику финансирования не менее чем 5-10% резерв для контрактов срочного характера.

Расчет количества ЛП, необходимого для оказания МП пациентам с определенной нозологией, рассчитывается по соотношению:

$$K_{\text{уп}} = (СКД \times K_{\text{п}}) / (Д \times K_{\text{ед}}) \quad (4),$$

где $K_{\text{уп}}$ — количество упаковок (флаконов и т. д.) ЛП на указанный период; $СКД$ — средняя курсовая доза (согласно стандарту оказания МП); $K_{\text{п}}$ — среднее количество пациентов с данным заболеванием в год; $Д$ — доза ЛС в лекарственной форме (единице); $K_{\text{ед}}$ — количество единиц в упаковке.

Однако применение таких расчетов на практике достаточно затруднительно, особенно на этапе становления подобной системы. Выявить потребность на основе всех имеющихся стандартов по всем заболеваниям — непростая и трудоемкая задача. При этом расчеты осложняются в современных условиях изменения правового статуса клинических рекомендаций и порядка разработки стандартов МП. Считается, что приведенный способ целесообразнее использовать в ограниченном количестве случаев. В частности, указанный способ является рекомендуемым при формировании потребности в дорогостоящих ЛП, ЛП для лечения орфанных и высокозатратных нозологий, ЛП, закупка которых финансируется в рамках отдельных целевых программ. Отмечается, что данный способ особенно востребован в случае, когда МП оказывается адресно или же когда имеется небольшое число стандартов оказания МП, необходимых для выполнения расчетов [5].

Однако при цифровизации деятельности ВМО расчетно-нормативный метод интегрируется в медицинскую информационную систему, что дает возможность

вести персонифицированный учет расхода ЛП и периодическое обновление данных. Это значительно упрощает и оптимизирует процесс определения потребности в ЛП.

Для формирования потребности в ЛП достаточно часто используется метод экстраполяции. При этом рассчитывается индекс приведения показателей в сопоставимый вид [5]:

$$I_n = P_2 / P_1 \quad (5),$$

где I_n — индекс приведения показателей в сопоставимый вид; P_2 — показатель последующего года; P_1 — показатель текущего или базисного года.

Указанные выше вычисления для достижения статистической достоверности корректируются путем расчета соответствующих индексов с учетом количества пациентов, структуры заболеваемости и других факторов. Далее рассчитанный показатель умножается на количество упаковок ЛП:

$$I_{total} = I_1 \times I_2 \times \dots \times I_n, \\ P_{total} = P_{2020} \times I_{total}.$$

В итоге рассчитывается скорректированная потребность на следующий год.

На основании данных по остаткам ЛП в ВМО и выделяемым объемам денежных средств сформированная потребность корректируется, кроме того, закладывается резерв для проведения срочных закупок. При этом остатки ЛП необходимо определять по международному непатентованному наименованию (МНН) с учетом лекарственной формы, дозировок и других характеристик. Далее необходимо вычесть количество ЛП, срок годности которых истекает до планируемого времени поставки.

Приоритетно-затратный метод предусматривает определение потребности в ЛП по так называемой защищенной номенклатуре, которая составляет большую часть расходов (более 50% от общего объема денежных средств), и последующую закупку других ЛП исходя из оставшихся ресурсов [5].

Данный способ легче в применении и заключается в получении сводных данных по всемкупаемым ЛП по каждому источнику финансирования (работа с оборотной ведомостью за предыдущие периоды с указанием расхода и остатков). Далее методом экстраполяции определяется планируемый расход в следующем финансовом году, полученные значения соотносятся с имеющимися остатками, а их разница формирует потребность на следующий год. Однако данный способ плохо учитывает изменение количественной потребности и не учитывает качественные изменения (изменения ассортимента).

Таким образом, наиболее приемлемым является расчетно-нормативный (стандартный) способ с последующей корректировкой, позволяющий обосновать сформированную потребность в соответствии с действующими ФЗ РФ и НПА ФОИВ. Сформированная

потребность, как правило, представляется в виде единого перечня с указанием количества и ориентировочных цен на каждое наименование ЛП. На следующем этапе работы рекомендуется оптимизация сформированного ассортиментного перечня.

Оптимизация потребности в ЛП и формирование формулярного перечня ЛП ВМО. На начальном этапе оптимизации проводится ассортиментный анализ сформированного перечня. Для оптимизации потребности в ЛП необходима группировка в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификацией и по МНН. Это позволяет корректно определять ценовой диапазон планируемых для закупки препаратов, выбрать приемлемую цену и сократить общую сумму расходов [5].

Далее рационально применение АВС-анализа и VEN-анализа, при которых ассортимент ЛП делится на определенные группы и категории [5].

При проведении АВС-анализа в группу А, как показывает практика, включается 20% из ассортимента ЛП, на которые расходуется до 80% объема выделяемых на ЛО денежных средств. К группе относятся в основном оригинальные и дорогостоящие ЛП. В ходе ассортиментного анализа рекомендуется увеличивать долю ЛП группы А, однако законодательство ограничивает это положение, что в итоге приводит к вымыванию оригинальных и большого количества дорогостоящих ЛП из ассортимента государственных закупок. Группа В включает ЛП из средней величины годового объема ассортимента. Данную группу рекомендуется расширять путем указания основных требований к ЛП. ЛП группы С составляют до 80% ассортимента и 5% годового объема расходов. Так как зачастую препараты данной группы являются наиболее дешевыми аналогами в рамках своего МНН, в настоящее время отмечается тенденция к увеличению их доли в структуре государственных закупок.

VEN-анализ является анализом гармоничности ассортимента в зависимости от видов заболеваний и заключается в том, что перечень ЛП, применяемых по какому-либо направлению лечения, подвергается пересмотру по критериям «необходимости», «важности» и «доказанной эффективности». Далее каждому препарату присваивается категория: V — Vital (жизненно важные ЛП), E — Essential (необходимые ЛП) или N — Non-Essential (второстепенные ЛП). При формировании потребности рекомендуется увеличивать количество препаратов группы V, которые характеризуются доказанной эффективностью и высокой частотой назначений при терапии конкретного заболевания. Применение таких препаратов должно регламентироваться стандартом оказания МП и клиническими рекомендациями. Количествомкупаемых препаратов группы E, необходимость применения которых должна также закрепляться в клинических рекомендациях и стандартах оказания МП, можно варьировать в зависимости от изменения количества

препаратов группы V. Препараты группы N нецелесообразно включать в состав ассортимента закупки, а расходы на их закупку рекомендуется свести к минимуму.

VEN-анализ может проводиться в ВМО при помощи метода экспертной оценки с обязательным привлечением главных медицинских специалистов. Для повышения качества оценки к этой работе могут привлекаться специалисты из других медицинских организаций.

Определенный ЛП для одного направления терапии может входить в группу V, а для другого — в группу N. В этом случае рекомендуется разделить общее количество планируемого к закупке ЛП на части, рассчитать потребность отдельных направлений терапии, для которых препарат относится к группе V и E, определить суммарный итог, который будет выступать итоговой потребностью в препарате.

Далее проводится комбинированный ABC/VEN-анализ и нивелируется группа N. Из препаратов приоритетных групп (AV и BV) формируется перечень ЛП с указанием торговых наименований (ТН) для дальнейшей подготовки технического задания [5]. Для групп AE и BE необходимо указать существенные для проведения терапии особенности применения.

Таким образом, по итогам комбинированного ABC/VEN-анализа становится возможным качественно и количественно оптимизировать ассортимент ЛП, сформировать их рациональный перечень, в том числе для обоснования объема целевой субсидии.

По итогам проведенных анализов целесообразно сформировать формулярный перечень ЛП для конкретной ВМО при оказании МП в АУ, который не должен выходить за рамки Формуляра ЛС медицинской службы Вооруженных Сил (ВС) РФ. Формулярный перечень ВМО должен быть предназначен для обоснования и расчета субсидии на ЛО и для осуществления закупок ЛП.

Формулярный перечень, сформированный в соответствии с приведенной выше методикой, может стать основополагающим документом при обосновании субсидии на ЛО и для проведения закупок ЛП.

Применение фармакоэкономической оценки при обосновании целевой субсидии на ЛО. При формировании формулярного перечня ВМО желательно руководствоваться результатами фармакоэкономических исследований по лечению конкретного заболевания.

Целью фармакоэкономики, базирующейся на доказательной медицине, является предоставление лицам, принимающим решения (ЛПР), достаточного объема необходимой информации об экономических последствиях применения ЛП и их взаимосвязи с клиническими исходами [6]. В рамках рассматриваемой проблемы ЛПР — руководящий состав ВМО, ответственный за рациональное планирование закупок и обоснование размеров целевой субсидии на ЛО.

Результаты фармакоэкономических исследований позволяют определить при обосновании и формировании

бюджета затраты на ЛО в условиях конкретной экономической ситуации [6, 7]. Клинико-экономическая оценка важна для принятия решений при выборе конкретных медицинских технологий, формировании формулярного перечня и закупках ЛП, а также может быть применима при обосновании целевой субсидии на ЛО, в том числе при оказании МП в АУ.

При фармакоэкономической оценке используется ряд научно обоснованных методов (*BIA* — анализ «влияния на бюджет»; *CEA* — анализ «затраты-эффективность»; *ICEA* — инкрементальный анализ «затраты-эффективность»; *CUA* — анализ «затраты-полезность»; *ICUA* — инкрементальный коэффициент «затраты-полезность»; *CMA* — анализ «минимизации затрат»; *Col* — анализ «стоимости болезни»; *M* (modeling) — метод моделирования).

Следует отметить, что экономия затрат без снижения качества лечебно-диагностического процесса достигается только в случае снижения расходов на «ненужные» ЛП и высвобождения денежных средств на приобретение более эффективных и безопасных ЛП. Поэтому выбор ЛП должны определять не только клинико-фармакологические параметры, но и фармакоэкономические.

Таким образом, при обосновании целевой субсидии на ЛО при оказании МП в АУ в ВЗ учет результатов фармакоэкономических исследований ЛП должен являться необходимым условием.

Однако при применении фармакоэкономической экспертизы в практической деятельности ВМО может возникнуть ряд проблемных вопросов. Так, достоверные и значимые фармакоэкономические исследования проведены не для всех ЛП, а значительная часть результатов во многих случаях недоступна для специалистов.

Учитывая специфику деятельности медицинской службы, важно рассмотреть вопрос о рациональности проведения фармакоэкономических исследований в рамках ВЗ. Флагманом проведения таких исследований должна выступить Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова. Более того, реализация системы оценки медицинских технологий представляется достаточно перспективным направлением оптимизации оказания МП в условиях ВЗ, так как будет способствовать рациональному распределению ресурсов МО РФ [8, 9].

Анализ структуры ассортимента по отношению к перечню жизненно необходимых и важнейших ЛП. В настоящее время результаты фармакоэкономических исследований учитываются на разных уровнях управления здравоохранением и в том числе используются для определения федеральных и региональных льготных перечней ЛП, оценки влияния на бюджет здравоохранения и экономику региона различных стратегий лекарственного обеспечения. Официальной датой внедрения клинико-экономического анализа

в государственную систему ЛО можно считать 28 августа 2014 г., когда в Правилах формирования перечней ЛП для медицинского применения впервые закрепляется требование к наличию фармакоэкономической оценки при решении вопросов о включении ЛП в перечень³. При этом реализованный в РФ подход является уникальным опытом практического использования достаточно строгого требования к фармакоэкономической профилю ЛП [10, 11].

Так, в настоящее время реализация федеральных программ обеспечения ЛП при оказании МП в АУ ограничена перечнями, сформированными на основе результатов фармакоэкономических исследований:

- в рамках программы обеспечения необходимыми ЛП, а также в рамках программ ЛО лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (в том числе в сочетании с вирусами гепатитов В и С), и ЛО лиц, больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, осуществляется обеспечение ЛП, включенными в «перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП для медицинского применения (ЖНВЛП)»⁴;
- в рамках программы обеспечения ЛС лиц, страдающих высокочастотными нозологиями, осуществляется обеспечение ЛП, включенными в «перечень ЛП, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолизико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта — Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей»⁵.

В свою очередь в рамках ВЗ ЛО прикрепленных контингентов при оказании МП в АУ законодательно ограничено только стандартами оказания МП, которые в настоящее время утверждены не для всех заболеваний и не обновляются с требуемой периодичностью. Однако изменение правового статуса клинических рекомендаций,

на основе которых разрабатываются стандарты МП, оказывает положительное влияние на возможность своевременного пересмотра и обновления перечня нормируемых ЛП⁶.

Одним из механизмов регулирования ЛО в ВЗ является формулярная система, в рамках которой в настоящее время действует Формуляр ЛС медицинской службы ВС РФ, устанавливающий перечень ЛС для обеспечения приоритетных потребностей медицинских подразделений соединений, воинских частей и ВМО, а также предназначенный для регулирования ЛО и определения номенклатуры ЛП при организации и проведении закупок [2]. Тем не менее Формуляр ЛС ВС РФ носит рекомендательный характер и не может служить легитимным ограничением перечня ЛП или полноценным инструментом выбора ЛП для обеспечения прикрепленных контингентов при оказании МП в АУ. Кроме того, Формуляр ЛС ВС РФ не обновляется с той периодичностью, которая продиктована современными и динамично изменяющимися требованиями законодательных и нормативных правовых актов в сфере ЛО, а также современными предложениями и возможностями фармацевтического рынка.

В этой связи представляется рациональным в рамках обоснования объема целевой субсидии на ЛО проводить анализ структуры ассортимента по отношению к перечню ЖНВЛП, который формируется с учетом стандартов МП, результатов клинической апробации и клинических рекомендаций (протоколов лечения) по вопросам оказания МП, из ЛП для медицинского применения. При этом перечень ЖНВЛП является основой при формировании других законодательно определенных перечней, однако в отличие от последних не ограничен бюджетными ассигнованиями, выделяемыми на отдельные федеральные и региональные программы льготного ЛО. Кроме того, перечень ЖНВЛП изначально выступает как один из ключевых элементов, посредством которого реализуется государственное регулирование цен на ЛП⁷. В итоге ЛП, входящие в перечень ЖНВЛП, с экономической точки зрения рационально использовать при формировании потребности, так как их цена регулируется и ограничивается на государственном уровне, обеспечивая возможность более точного планирования расходов на ЛО. Наряду с этим перечень формируется с учетом результатов фармакоэкономических исследований и пересматривается не реже, чем один раз в год [9].

Таким образом, перечень ЖНВЛП может выступать своеобразным фильтром по идентификации экономически, клинически и фармакоэкономически эффективных ЛП, которые целесообразно включать в перечень ЛП соответствующей ВМО для получения целевой субсидии.

⁶ Федеральный закон РФ от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ».

⁷ Статья 60 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

³ Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней ЛП для медицинского применения и минимального ассортимента ЛП, необходимых для оказания медицинской помощи».

⁴ Приложение № 1 распоряжения Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших ЛП, а также перечней ЛП для медицинского применения и минимального ассортимента ЛП, необходимых для оказания медицинской помощи».

⁵ Приложение № 3 распоряжения Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших ЛП, а также перечней ЛП для медицинского применения и минимального ассортимента ЛП, необходимых для оказания медицинской помощи».

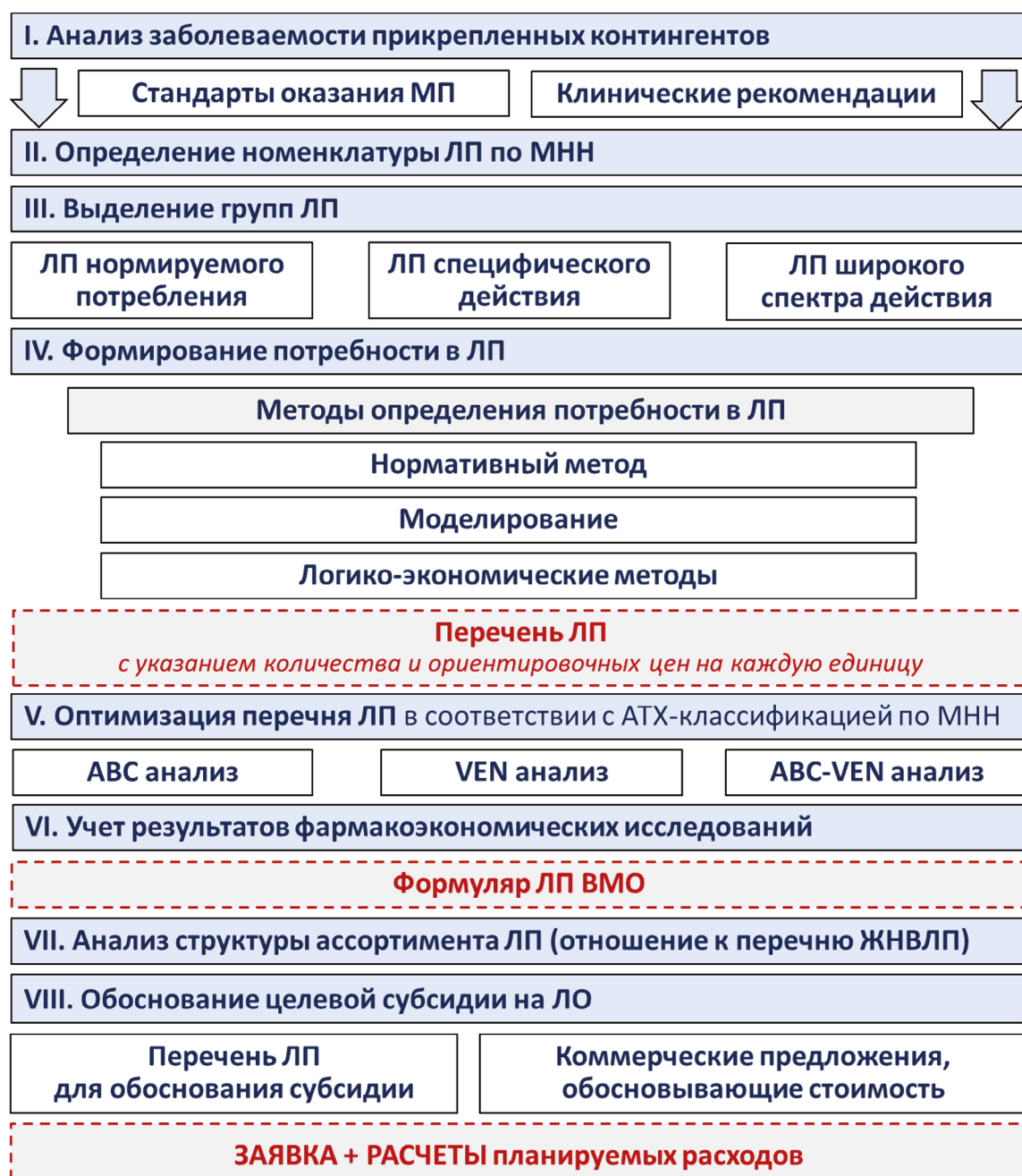


Рис. 2. Алгоритм обоснования целевой субсидии на ЛО при оказании МП в АУ в ВЗ

Fig. 2. Algorithm for justifying a subsidy for drug supply in the provision of outpatient medical care in military health care

Возможный алгоритм обоснования целевой субсидии на ЛО при амбулаторном лечении. Исходя из вышеизложенных теоретических положений нами был сформирован алгоритм обоснования целевой субсидии на ЛО при оказании МП в АУ (рис. 2).

На первом этапе проводится анализ заболеваемости прикрепленных к ВМО контингентов, имеющих право на ЛО за счет МО РФ при амбулаторном лечении. Несмотря на кажущуюся простоту, на достоверность и полноту анализа негативно влияет ряд проблемных факторов. Так, например, данные медицинских отчетов ВМО 2/МЕД (отчет военной поликлиники) структурированы без учета

отдельных категорий граждан, имеющих право на ЛО за счет МО РФ. Вместе с тем существующие медицинские информационные системы ВМО, содержащие базы данных прикрепленных контингентов, также не рассчитаны на возможность выведения необходимых результатов по пациентам, финансовое обеспечение которых ЛП предусмотрено в рамках целевой субсидии. Таким образом, представляется целесообразным ведение регистра прикрепленных к ВМО контингентов, которые имеют право на ЛО за счет МО РФ при оказании МП в АУ. При этом рационально дополнение указанного регистра базой данных об оказанной МП, включая информацию

по заболеваемости, назначениях и отпуске ЛП конкретному пациенту.

На втором этапе предусматривается определение номенклатуры ЛП по МНН путем сопоставления структуры заболеваемости прикрепленных к ВМО контингентов с перечнем ЛП, представленных в стандартах оказания МП и клинических рекомендациях. При этом следует учитывать, что на протяжении ряда лет Минздравом России предлагается пересмотреть принцип, на основе которого предоставляется МП. На сегодняшний день медицинские работники следуют четким стандартам, которые предлагается поменять на клинические рекомендации, правовой статус и юридическая сила которых остаются предметом политических и профессиональных дискуссий. На современном этапе завершается реализация одного из приоритетных направлений в сфере здравоохранения — внедрение системы клинических рекомендаций (протоколов лечения) для обеспечения единых подходов к оказанию МП и оптимизации организации контроля качества и безопасности медицинской деятельности. Так, в соответствии с внесенными в 2018 г. изменениями в законодательство об основах охраны здоровья граждан МП с 1 января 2022 г. организуется и оказывается на основе клинических рекомендаций и с учетом стандартов. Считается, что стандарты МП при этом сохраняют свой юридический статус в основном как «прейскуранты», на основе которых может быть рассчитана финансовая потребность программ государственных гарантий.

На третьем этапе выделяются группы ЛП нормируемого потребления, специфического и широкого спектра действия, особенности потребления которых необходимо учитывать при прогнозировании (планировании) потребности в ЛП.

На четвертом этапе предполагается формирование потребности в ЛП с использованием нормативного метода, методов моделирования, логико-экономических и других методов определения потребности с учетом особенностей их применения в конкретных медико-социальных и экономических условиях функционирования ВМО.

Результатом третьего и четвертого этапов алгоритма обоснования целевой субсидии на ЛО выступает предварительно сформированный Перечень ЛП с указанием их количества и ориентировочных цен.

Пятый этап предполагает оптимизацию сформированного Перечня ЛП на основе ABC-VEN-анализа.

На шестом этапе предусматривается оптимизация формулярного перечня ВМО на основе фармакоэкономических исследований по лечению конкретных заболеваний.

На седьмом этапе проводится анализ структуры ассортимента ЛП по отношению к перечню ЖНВЛП для дополнительного обоснования экономической, клинической и фармакоэкономической эффективности ЛП, включенных в формулярный перечень ВМО.

Восьмой этап заключается в непосредственном обосновании целевой субсидии на ЛО и формировании заявки с приложением перечня планируемых к приобретению ЛП, а также коммерческие предложения, обосновывающие его стоимость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время законодательно не регламентированы процедуры формирования заявки ВМО для получения субсидии на ЛО, способы определения перечня планируемых к приобретению ЛП, порядок расчета планируемых расходов на обеспечение граждан ЛП при амбулаторном лечении. В связи с этим представленный алгоритм может выступать одним из научно обоснованных решений проблемы планирования и прогнозирования ЛО военнослужащих и приравненных к ним граждан, прикрепленных к ВМО с ОПФ ФГБУ, при оказании МП в АУ на этапе обоснования целевой субсидии.

При этом представленный алгоритм целесообразно реализовывать на базе медицинской информационной системы ВМО, обеспечивающей своевременное обновление и, при необходимости, корректировку базы данных, допускающей проведение экспертной оценки анализируемой информации, а также предоставляющей возможность мониторинга ЛО прикрепленных контингентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фисун А.Я., Мирошниченко Ю.В., Щерба М.П., Голубенко Р.А. Оценка перспектив внедрения в военное здравоохранение лекарственного страхования в рамках проектной деятельности // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020. № 2. С. 125–133.
2. Мирошниченко Ю.В., Бунин С.А., Горячев А.Б., Голубенко Р.А. Лекарственное обеспечение в военном здравоохранении Рос-

сии: методология и практика. СПб., Изд-во Политехнического ун-та, 2016.

3. Мнушко З.Н., Дихтярева Н.М. Менеджмент и маркетинг в фармации. Часть 2. Маркетинг в фармации. 2-е изд. Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2008.
4. Мищенко М.А. Теоретические основы фармацевтического маркетинга. Методы определения потребности и спроса на

лекарственные средства // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2014. Т. 4. № 8. С.1005–1017.

5. Александров Г.А. Закупка лекарственных препаратов: инструкция по применению. М.: Учебный центр «ПРОГОСЗАКАЗ.РФ», 2018.

6. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Куликов А.Ю. Фармакоэкономика для организаторов здравоохранения. Алгоритм принятия решений на основе фармакоэкономической оценки // Фармакоэкономика: теория и практика. 2014. Т. 2, № 1. С. 5–20. DOI: 10.30809/phe.1.2014.47

7. Garrido MV, Kristensen FB, Nielsen CP, Busse R. Health Technology Assessment and Health Policy-Making in Europe: Current Status, Challenges, and Potential. European Observatory for Health Systems and Policies. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2008. Режим доступа: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/90426/E91922.pdf. Дата обращения: 08.07.21.

8. Мирошниченко Ю.В., Щерба М.П., Голубенко Р.А., Меркулов А.В. Обоснование возможных форм организации оценки медицинских технологий в условиях военного здравоохра-

нения // Фармакоэкономика: теория и практика. 2019. Т. 7, № 1. С. 60. DOI: 10.30809/phe.1.2019.33

9. Мирошниченко Ю.В., Щерба М.П., Костенко Н.Л. и др. Оценка медицинских технологий в условиях военного здравоохранения: предпосылки и перспективы реализации // Фармакоэкономика: теория и практика. 2019. Т. 7, № 1. С. 59. DOI: 10.30809/phe.1.2019.32

10. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г., Костина Е.О. Сравнительный анализ методологии клиникоэкономической (фармакоэкономической) оценки согласно исходной (от 28.08.2014) и действующей (от 29.10.2018) редакции постановления Правительства РФ № 871 // Фармакоэкономика: теория и практика. 2019. Т. 7, № 1. С. 7–16. DOI: 10.30809/phe.1.2019.53

11. Блинов Д.В., Акарачкова Е.С., Орлова А.С., и др. Новая концепция разработки клинических рекомендаций в России // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2019. Т. 12, № 2. С. 125–144. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144

REFERENCES

1. Fisun AY, Miroshnichenko YuV, Shcherba MP, Golubenko RA. Assessment of the prospects for introducing drug insurance into military healthcare as part of project activities. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;(2):125–133. (In Russ.).

2. Miroshnichenko YuV, Bunin SA, Goryachev AB, Golubenko RA. *Lekarstvennoye obespecheniye v voyennom zdравookhranении Rossi: metodologiya i praktika*. Saint Petersburg: Izd-vo Politehnicheskogo un-ta; 2016. (In Russ.).

3. Mnushko ZN, Dikhtyareva NM. Menedzhment i marketing v farmatsii. Chast' 2. *Marketing v farmatsii*. 2nd ed. Khar'kov: Izd-vo NFAU: Zolotyie stranitsy; 2008. (In Russ.).

4. Mishchenko MA. Teoreticheskiye osnovy farmatsevticheskogo marketinga. Metody opredeleniya potrebnosti i sprosa na lekarstvennyye sredstva. *Bulletin of medical internet conferences*. 2014;4(8):1005–1017. (In Russ.).

5. Aleksandrov GA. *Zakupka lekarstvennykh preparatov: instruktsiya po primeneniyu*. Moscow: Uchebnyy tsentr PROGOSZAKAZ.RF; 2018. (In Russ.).

6. Yagudina RI, Serpik VG, Kulikov AY. Pharmacoeconomics for the health care managers: decisionmaking algorithm based on pharmacoeconomic assessments. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2014;2(1):5–20. (In Russ.). DOI: 10.30809/phe.1.2014.47

7. Garrido MV, Kristensen FB, Nielsen CP, Busse R. Health Technology Assessment and Health Policy-Making in Europe:

Current Status, Challenges, and Potential. European Observatory for Health Systems and Policies. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2008. Available from: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/90426/E91922.pdf

8. Miroshnichenko YuV, Shcherba MP, Golubenko RA, Merkulov AV. Justification of possible forms of organization of assessment of medical technologies in the conditions of military health care. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2019;7(1):60. (In Russ.). DOI: 10.30809/phe.1.2019.33

9. Miroshnichenko YuV, Shcherba MP, Kostenko NL, et al. Justification of possible forms of organization of assessment of medical technologies in the conditions of military health care. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2019;7(1):59. (In Russ.). DOI: 10.30809/phe.1.2019.32

10. Yagudina RI, Kulikov AY, Serpik VG, Kostina EO. Comparative analysis of the methodology of pharmacoeconomic assessment according to the original (dated 08.28.2014) and the current (dated 10.29.2018) version of the government decree of the Russian Federation N871. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2019;7(1):7–16. (In Russ.) DOI: 10.30809/phe.1.2019.53

11. Blinov DV, Akarachkova ES, Orlova AS, et al. New framework for the development of clinical guidelines in Russia. *Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2019; 12(2): 125–144. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144

ОБ АВТОРАХ

***Мария Петровна Щерба**, кандидат фармацевтических наук, доцент; e-mail: marya.scherba@yandex.ru; SPIN-код: 9840-4740

Юрий Владимирович Мирошниченко, доктор фармацевтических наук, профессор; e-mail: miryv61@gmail.com; SPIN-код: 9723-1148

Андрей Владимирович Меркулов, кандидат фармацевтических наук; e-mail: prowizzor@yandex.ru; SPIN-код: 1514-9910

AUTHORS INFO

***Maria P. Shcherba**, candidate of pharmaceutical sciences, associate professor; e-mail: marya.scherba@yandex.ru; SPIN code: 9840-4740

Yuri V. Miroshnichenko, doctor of pharmaceutical sciences, professor; e-mail: miryv61@gmail.com; SPIN code: 9723-1148

Andrey V. Merkulov, candidate of pharmaceutical sciences; e-mail: prowizzor@yandex.ru; SPIN code: 1514-9910

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Обзорная статья

УДК 616.98-084:615.281

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma65107>

ПЕРСПЕКТИВЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.В. Степанов¹, В.А. Мясников¹, В.Я. Апчел^{2, 3}¹ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург, Россия² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия³ Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Показана перспективность и значимость использования «комплексных вакцинальных систем» в плане совершенствования иммунопрофилактики преимущественно опасных инфекционных заболеваний различной этиологии и генеза. Традиционно используемые для этой цели иммунобиологические лекарственные препараты наряду с преимуществами не лишены недостатков, в частности, повышенной реактогенности, иногда развития поствакцинальных реакций и осложнений. Наличие подобных неблагоприятных эффектов во многом является серьезным препятствием для проведения иммунопрофилактики в массовом масштабе. Данное обстоятельство послужило поводом для совершенствования средств иммунопрофилактики, основным направлением которого явилось создание химических, рекомбинантных, субъединичных вакцин, однако по сравнению с традиционными препаратами упомянутые вакцины уступают им по эффективности, хотя являются практически ареактогенными и не вызывают развития поствакцинальных реакций и осложнений. Рассмотрены основные подходы к созданию эффективных и безопасных средств иммунопрофилактики, основанные на разработке «комплексных вакцинальных систем», компонентами которых могут быть протективные антигены, биологические активные субстанции соответствующих микроорганизмов, адъюванты, нанесенные или встроенные в соответствующие биологически активные и безопасные биотехнологические платформы. Среди последних наиболее приспособленными для конструирования «комплексных вакцинальных систем» признаются наночастицы и микрочастицы полилактогликолиевой кислоты, липосомы, липиды, различные сополимеры и др. Выделены новые направления в разработке указанных средств иммунопрофилактики, их преимущества в сравнении с традиционно используемыми иммунобиологическими препаратами. Охарактеризованы перспективы и приведены примеры разработанных вакцинных препаратов. Описаны механизмы действия поствакцинального иммунитета и факторы, влияющие на его формирование.

Ключевые слова: адъюванты; биотехнология; иммунобиологические лекарственные препараты; иммунопрофилактика; комплексные вакцинальные системы; микрочастицы; наночастицы; опасные инфекционные заболевания; реактогенность.

Как цитировать:

Степанов А.В., Мясников В.А., Апчел В.Я. Перспективы совершенствования иммунопрофилактики опасных инфекционных заболеваний // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 189–194. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma65107>

Overview article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma65107>

PROSPECTS FOR IMPROVING IMMUNOPROPHYLAXIS OF INFECTIOUS DISEASES

A.V. Stepanov¹, V.A. Myasnikov¹, V.Ya. Apchel^{2, 3}¹State Scientific-research Test Institute of Military Medicine, Saint-Petersburg, Russia²Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia³A.I. Herzen Russian State Pedagogical University of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: This study described the perspective and significance of using “complex vaccine systems” in improving immunoprophylaxis of major infectious diseases of various etiologies and genesis. Immunobiological drugs traditionally used for this purpose, along with the advantages, have disadvantages, such as increased reactogenicity and development of post-vaccine reactions and complications in some cases. Such adverse effects are serious obstacles to immunoprophylaxis on a mass scale. This circumstance was the reason for the improvement of immunoprophylaxis, and the main focus was the creation of chemical, recombinant, and subunit vaccines. However, compared with traditional drugs, these vaccines have inferior effectiveness, even if they are practically reactogenic and do not lead to the development of post-vaccine reactions and complications. The main approaches to the development of effective and safe methods of immunoprophylaxis are considered based on the development of “complex vaccine systems”, and the components can be protective antigens, biologically active substances of the corresponding microorganisms, adjuvants applied or embedded in the corresponding biologically active, and safe biotechnological platforms. Among the latter, nanoparticles and microparticles of polylactoglycolic acid, liposomes, lipids, and copolymers are recognized as the most suitable for the construction of “complex vaccine systems”. This paper highlighted new trends in the development of these methods of immunoprophylaxis and their advantages in comparison with traditionally used immunobiological drugs. Moreover, prospects are characterized and examples of developed vaccine preparations are presented. The mechanisms of action of postvaccination immunity and factors that influence its formation are described.

Keywords: adjuvants; biotechnology; immunobiological drugs; immunoprophylaxis; complex vaccine systems; microparticles; nanoparticles; dangerous infectious diseases; reactogenicity.

To cite this article:

Stepanov AV, Myasnikov VA, Apchel VYa. Prospects for improving immunoprophylaxis of infectious diseases. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):189–194. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma65107>

Received: 15.04.2021

Accepted: 10.08.2021

Published: 18.09.2021

Известно, что возбудители опасных инфекционных заболеваний, обладая высокой вирулентностью и контагиозностью, достаточно быстро распространяются в человеческой популяции и могут вызвать заболевания, способные нанести серьезный урон национальной безопасности и здравоохранению государств. Примерами являются возникающие с периодической частотой эпидемии лихорадки Эбола в Африке, особенно в Западной Африке, лихорадки Зика в Бразилии и других странах Латинской Америки, птичьего и свиного гриппа в Юго-Восточной Азии и Китае, лихорадки Западного Нила в Юго-Восточной Азии и Волгоградской области России, лихорадки денге в Юго-Восточной Азии, сибиреязвенной инфекции на полуострове Ямал и др.

Иммунопрофилактика является наиболее эффективным мероприятием в плане повышения устойчивости организма к различным по этиологии и патогенезу инфекциям. Однако традиционно используемые для этой цели иммунобиологические лекарственные препараты (ИПЛ) наряду с преимуществами не лишены недостатков, в частности, повышенной реактогенности и нередко после их применения развитием поствакцинальных реакций (ПВР) и осложнений. Возможно, именно наличие подобных неблагоприятных эффектов во многом является серьезным препятствием для проведения иммунопрофилактики в массовом масштабе. Данное обстоятельство послужило поводом для совершенствования средств иммунопрофилактики, основным направлением которого явилось создание химических, рекомбинантных, субъединичных вакцин, однако по сравнению с традиционными препаратами упомянутые вакцины уступают им по эффективности, хотя являются практически ареактогенными и не вызывают развития поствакцинальных реакций и осложнений. Поэтому вопросам профилактики и лечения опасных инфекционных заболеваний (ОИЗ) уделялось и продолжает уделяться пристальное внимание эпидемиологов и инфекционистов, причем приоритет отдается иммунопрофилактике как наиболее действенному мероприятию в отношении данной группы инфекций.

В последнее время внимание исследователей приковано к так называемым «комплексным вакцинальным системам» (КВС), которые призваны стать альтернативой существующих средств иммунопрофилактики (ИП). В структурном отношении КВС представляют собой наночастицы различной природы, нагруженные наиболее активными в иммунологическом отношении детерминантами возбудителей инфекций [1–3]. Основным принципом конструирования КВС является повышение защищенности иммуогенных субстанций от воздействия ферментных систем организма и, как следствие, их стабильности и биодоступности в отношении иммунокомпетентных клеток [4]. В структуре КВС наночастицы являются своеобразными биологическими платформами, вокруг которых происходит конструирование самой

системы, при этом наиболее часто используемыми среди них являются полимеры, сополимеры, липосомы и липиды [5–7].

Созданные к настоящему времени КВС в основном проходят доклиническую оценку, результаты которой уже можно признать положительными, а сам подход перспективным для использования в плане совершенствования ИП ОИЗ. Так, иммунизация экспериментальных животных КВС в отношении ОИЗ бактериальной природы показала их способность не только стимулировать клеточный и гуморальный иммунные ответы, но и обеспечивать формирование надежного уровня защиты в отношении вирулентных штаммов возбудителей сибирской язвы [8, 9], чумы [9, 10], туляремии [11], бруцеллеза [12, 13], сальмонеллез [14, 15], шигеллез [14], эшерихиозов [16], холеры [6], сапа и мелиоидоза [17, 18]. Известно, что КВС в отношении ОИЗ бактериальной природы в основном разрабатываются на основе нано- или микрочастиц сополимеров и коллоидного золота, а также липосом, нагруженных протективными антигенами или биологически активными субстанциями, выделенными из штаммов соответствующих возбудителей, ответственными за формирование специфической иммунологической резистентности. Нередко в составе таких КВС присутствуют молекулы адъювантов, причем наиболее часто липополисахариды (ЛПС) клеточной стенки микробов, цитокины или гидрат окиси алюминия.

Не менее обнадеживающие результаты получены в настоящее время при оценке разработанных КВС в отношении ОИЗ вирусной природы. При этом в качестве платформы для создания КВС используют в основном вирусоподобные частицы (ВПЧ). Такой подход обусловлен тем, что нередко при применении векторных вакцин на основе вирусных векторов (вирус везикулярного стоматита, аденовирус и др.), несущих соответствующие вирусные гликопротеины (ГП) возбудителей, в отношении которых должна создавать иммунитет вакцина, упомянутые векторы могут генерировать более сильный иммунный ответ, даже вызывать виремию, чем в отношении несущего специфического антигена [3, 19]. Поэтому современные биотехнологические конструкции противовирусных КВС включают ВПЧ, вирусный ГП, индуктор эндогенного интерферона (ИФН) [3]. Перспективность их применения доказана в исследованиях на экспериментальных моделях филовирусных [1, 3, 14], флавивирусных и альфавирусных ОИЗ.

Применительно к флавивирусным ОИЗ, в частности, показано, что эффективность разрабатываемых КВС во многом определяется формой частиц, определяющих их платформу. При этом отмечается, что если при создании КВС в качестве платформы используются ВПЧ палочковидной формы, то препарат преимущественно воздействует на клетки фагоцитарной системы, а если сферической формы, как правило, диаметром не менее

40 нм, то препарат преимущественно активирует анти-телогенез. Комплексные вакцинальные системы в отношении альфавирусных ОИЗ в основном разрабатываются с применением существующих инактивированных вакцин, которыми нагружают биологические платформы, состоящие из микрочастиц полилактогликолиевой кислоты (polylactoglycolic acid, PLGA) [3, 7]. Разработанная в связи с этим КВС оценивалась в условиях двукратной с интервалом 21 сутки иммунизации, причем первоначально КВС иммунизировали мышей подкожно или интратрахеально, а повторно – перорально, подкожно или интратрахеально. Наиболее эффективной оказалась КВС при повторной иммунизации интратрахеально, в результате чего регистрировались максимальные титры секреторных иммуноглобулинов (Ig) G и IgA, а также практически 100% уровень защиты в сравнении с использованием КВС при повторном введении перорально или подкожно.

Наконец, КВС активно разрабатываются в качестве средств ИП патологических воздействий биологическими токсинами, которых насчитывается бесчисленное множество, однако наибольшую опасность среди них представляют ботулотоксины, стафилококковый энтеротоксин В (СЭВ), шигатоксин, веротоксин, рицин и др. При этом в отношении интоксикаций ботулотоксинами определенные перспективы имеет КВС на основе нетоксичной субъединицы ботулинического токсина в составе наногельной системы с полисахаридным комплексом, модифицированным холестерином и аминокислотами. Препарат при интраназальном применении способствует образованию повышенных титров секреторных IgA и системных IgG, обеспечивая тем самым 100% защиту животных от нейротоксина *Clostridium botulinum*, введенного внутрибрюшинно или интраназально [20]. Основной платформой КВС в отношении СЭВ являются частицы PLGA, нагруженные инактивированным СЭВ. Препарат зарекомендовал себя как высокоэффективный при интратрахеальной иммунизации лабораторных животных (приматы) и последующим аэрогенным заражением СЭВ (выживаемость до 90%) в сравнении с внутримышечным или пероральным применением КВС.

В отношении интоксикаций рицином КВС разрабатываются с использованием биологических платформ на основе PLGA и липосом. В первом случае однократная подкожная иммунизация микрочастицами PLGA, нагруженными инактивированным токсином, способствовала выраженной индукции антирициновых IgG в сыворотке крови и 80% защите при однократном парентеральном применении КВС, причем длительность формируемого гуморального иммунитета составила более 1 года. Более того, препарат оказался достаточно эффективным в условиях аэрогенной интоксикации рицином. Комплексная вакцинальная система на основе липосом, нагруженных инактивированным токсином, вводимая интратрахеально, вызывала близкий гуморальный иммунный ответ и более высокий уровень защиты от аэрозольного

заражения рицином в сравнении с вышеописанной КВС на основе PLGA. Кроме того, липосомальный препарат уменьшал инфильтрацию нейтрофилами легочной ткани и отек легких.

Следовательно, совершенствование ИП ОИЗ путем использования КВС может существенно повысить устойчивость организма к данным инфекциям, а их применение является практически ареактогенным и не вызывает развитие ПВР и осложнений в сравнении с традиционными ИЛП. Кроме того, они способны формировать высокий уровень невосприимчивости к ОИЗ после однократного применения, что обеспечивается, по-видимому, равноэффективным влиянием КВС на иммунокомпетентные клетки и процессы синтеза и секреции ими специфических антител. Перспективность применения КВС в вакцинологии заключается в их структурности, основа которой — биodeградирующие материалы (PLGA, фосфолипиды и др.), которые достаточно широко исследованы в фармации, обладают защитным и адъювантным действием в отношении иммуногена. Более того, наличие в структуре КВС биологически активной платформы существенно усиливает длительность нахождения иммуногена в организме в активном состоянии, тем самым пролонгируя иммунный ответ и снижая кратность ИП [2, 21].

Таким образом, КВС — это будущее вакцинологии и создания ИЛП нового поколения. Большинство созданных к настоящему времени КВС находятся на доклиническом этапе изучения и тестируются преимущественно на мелких лабораторных животных. Вместе с тем нельзя не признать, что положительные результаты, полученные на мышах, не всегда оказываются такими при оценке препарата, в том числе вакцины, например, на приматах. Кроме того, мыши не могут быть в естественных условиях инфицированы многими возбудителями ОИЗ. Патогенез, прививочные дозы ИЛП и инфицирующие дозы возбудителей, а также типы иммунных ответов, выявляемые на мышах, могут не коррелировать с таковыми у естественных хозяев, включая человека. Следовательно, исследования на мелких лабораторных животных ИЛП, в том числе КВС, следует рассматривать в качестве скрининговых, позволяющих лишь констатировать перспективность практического использования той или иной разработки. Более объективную характеристику вновь разрабатываемого ИЛП следует давать только после оценки его на адекватной биологической модели.

Учитывая вышеизложенное, дальнейшие исследования в области разработки и практического использования КВС в вакцинологии должны быть направлены на совершенствование биотехнологического процесса их создания, а именно повышение эффективности, стабильности и биодоступности иммуногенов в составе подобных систем, целенаправленности воздействия иммуногенов на иммунокомпетентные клетки в месте введения КВС, а также повышение тропности компонентов вакцинальных систем в отношении гуморального иммунного ответа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fan Y., Sahdev P., Ochyl L.J., et al. Cationic liposome-hyaluronic acid hybrid nanoparticles for intranasal vaccination with subunit antigens // *J Control Rel.* 2015. Vol. 208. P. 121–129. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.04.010
2. Haughney S.L., Ross, K.A., Boggiatto P.M., et al. Effect of nanovaccine chemistry on humoral immune response kinetics and maturation // *Nanoscale.* 2014. Vol. 6. P. 13770–13778. DOI: 10.1039/c4nr03724c
3. Irvine D.J., Hanson M.C., Rakhra K., & Tokatlian T. Synthetic Nanoparticles for Vaccines and Immunotherapy // *Chem. Rev.* 2015. Vol. 115, No. 19. P. 11109–11146. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00109
4. Sahdev P., Ochyl L.J., Moon J.J. Biomaterials for nanoparticle vaccine delivery systems // *Pharm. Res.* 2014. Vol. 31, No. 10. P. 2563–2582. DOI: 10.1007/s11095-014-1419-y
5. Kuai R. Lipid-based nanoparticles for vaccine applications. In: Jo H, Jun HW, Shin J, Lee SH, editors. *Biomedical Engineering: Frontier Research and Converging Technologies.* Springer, 2015. P. 177–197.
6. Marasini N., Skwarczynski M., Toth I. Oral delivery of nanoparticle-based vaccines // *Expert Rev. Vaccines.* 2014. Vol. 13, No. 11. P. 1361–1376. DOI: 10.1586/14760584.2014.936852
7. Yue H., Ma G. Polymeric micro/nanoparticles: Particle design and potential vaccine delivery applications // *Vaccine.* 2015. Vol. 33, No. 44. P. 5927–5936. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.100
8. Bento D., Staats H. F., Borges O. Effect of particulate adjuvant on the anthrax protective antigen dose required for effective nasal vaccination // *Vaccine.* 2015. Vol. 33, No. 31. P. 3609–3613. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.06.037
9. Tao P., Mahalingam M., Zhu J., et al. A bacteriophage T4 nanoparticle-based dual vaccine against anthrax and plague // *MBio.* 2018. Vol. 9, No. 5. P. e01918–e01926. DOI: 10.1128/mbio.01926-18
10. Huang S., Li I.H., Po-da Hong M.Y. Development of *Yersinia pestis* F1 antigen-loaded microspheres vaccine against plague // *Int J Nanomedicine.* 2014. Vol. 9. P. 813–822. DOI: 10.2147/IJN.S56260
11. Richard K., Mann B.J., Stocker L., et al. Novel cationic surfactant vesicle vaccines protect against *Francisella tularensis* LVS and confer significant partial protection against *F. tularensis* Schu S4 strain // *Clin Vaccine Immunol.* 2014. Vol. 21, No. 2. P. 212–226. DOI: 10.1128/CI.00738-13
12. Afley P., Dohre S.K., Prasad G.B., et al. Prediction of T cell epitopes of *Brucella abortus* and evaluation of their protective role in mice // *Appl Microbiol Biotechnol.* 2015. Vol. 99, No. 18. P. 7625–7637. DOI: 10.1007/s00253-015-6787-7
13. Singh D., Goel D., Bhatnagar R. Recombinant L7/L12 protein entrapping PLGA (poly lactide-co-glycolide) micro particles protect BALB/c mice against the virulent *B. abortus* 544 infection // *Vaccine.* 2015. Vol. 33, No. 24. P. 2786–2792. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.04.030
14. Davitt C.J.H., Lavelle E.C. Delivery strategies to enhance oral vaccination against enteric infections // *Adv Drug Deliv Rev.* 2015. Vol. 91. P. 52–69. DOI: 10.1016/j.addr.2015.03.007
15. MacLennan C.A., Martin L.B., Micoli F. Vaccines against invasive *Salmonella* disease: current status and future directions // *Hum Vaccin Immunother.* 2014. Vol. 10, No. 6. P. 1478–1493. DOI: 10.4161/hv.29054
16. Garcia-Angulo V.A., Kalita A., Torres A.G. Advances in the development of enterohemorrhagic *Escherichia coli* vaccines using murine models of infection // *Vaccine.* 2013. Vol. 31, No. 32. P. 3229–3235. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.05.013
17. Gregory A.E., Judy B.M., Qazi O. et al. A gold nanoparticle-linked glycoconjugate vaccine against *Burkholderia mallei* // *Nanomedicine.* 2015. Vol. 11, No. 2. P. 447–456. DOI: 10.1016/j.nano.2014.08.005
18. Johnson M.M., Ainslie K.M. Vaccines for the Prevention of Melioidosis and Glanders // *Curr Trop Med Rep.* 2017. Vol. 4, No. 3. P. 136–145. DOI: 10.1007/s40475-017-0121-7
19. Li X., Aldayel A.M., Cui Z. Aluminum hydroxide nanoparticles show a stronger vaccine adjuvant activity than traditional aluminum hydroxide microparticles // *J Control Rel.* 2014. Vol. 173. P. 148–157. DOI: 10.1016/j.jconrel.2013.10.032
20. Lebeda F.J., Adler M., Dembek Z.F. Yesterday and Today: The Impact of research conducted at camp detrick on botulinum toxin // *Mil. Med.* 2018. Vol. 183(5–6). P. 85–95. DOI: 10.1093/milmed/usx047
21. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., et al. Safety and immunogenicity of an rad26 and rad5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia // *Lancet.* 2020. Vol. 396(10255). P. 887–897. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3

REFERENCES

1. Fan Y, Sahdev P, Ochyl LJ, et al. Cationic liposome-hyaluronic acid hybrid nanoparticles for intranasal vaccination with subunit antigens. *J Control Rel.* 2015;208:121–129. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.04.010
2. Haughney SL, Ross, KA, Boggiatto PM, et al. Effect of nanovaccine chemistry on humoral immune response kinetics and maturation. *Nanoscale.* 2014;6:13770–13778. DOI: 10.1039/c4nr03724c
3. Irvine DJ, Hanson MC, Rakhra K, Tokatlian T. Synthetic Nanoparticles for Vaccines and Immunotherapy. *Chem Rev.* 2015;115(19):11109–11146. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00109
4. Sahdev P, Ochyl LJ, Moon JJ. Biomaterials for nanoparticle vaccine delivery systems. *Pharm. Res.* 2014;31(10):2563–2582. DOI: 10.1007/s11095-014-1419-y
5. Kuai R. *Lipid-based nanoparticles for vaccine applications.* In: Jo H, Jun HW, Shin J, Lee SH, editors. *Biomedical Engineering: Frontier Research and Converging Technologies.* Springer; 2015. P. 177–197.
6. Marasini N, Skwarczynski M, Toth I. Oral delivery of nanoparticle-based vaccines. *Expert Rev. Vaccines.* 2014;13(11):1361–1376. DOI: 10.1586/14760584.2014.936852
7. Yue H, Ma G. Polymeric micro/nanoparticles: Particle design and potential vaccine delivery applications. *Vaccine.* 2015;33(44):5927–5936. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.100
8. Bento D, Staats HF, Borges O. Effect of particulate adjuvant on the anthrax protective antigen dose required for

effective nasal vaccination. *Vaccine*. 2015;33(31):3609–3613. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.06.037

9. Tao P, Mahalingam M, Zhu J, et al. A bacteriophage T4 nanoparticle-based dual vaccine against anthrax and plague. *MBio*. 2018;9(5):e01918–e01926. DOI: 10.1128/mBio.01926-18

10. Huang S, Li IH, Po-da Hong MY. Development of *Yersinia pestis* F1 antigen-loaded microspheres vaccine against plague. *Int J Nanomedicine*. 2014;9:813–822. DOI: 10.2147/IJN.S56260

11. Richard K, Mann BJ, Stocker L, et al. Novel cationic surfactant vesicle vaccines protect against *Francisella tularensis* LVS and confer significant partial protection against *F. tularensis* Schu S4 strain. *Clin Vaccine Immunol*. 2014;21(2):212–226. DOI: 10.1128/CVI.00738-13

12. Afley P, Dohre SK, Prasad GB, et al. Prediction of T cell epitopes of *Brucella abortus* and evaluation of their protective role in mice. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2015;99(18):7625–7637. DOI: 10.1007/s00253-015-6787-7

13. Singh D, Goel D, Bhatnagar R. Recombinant L7/L12 protein entrapping PLGA (poly lactide-co-glycolide) micro particles protect BALB/c mice against the virulent *B. abortus* 544 infection. *Vaccine*. 2015;33(24):2786–2792. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.04.030

14. Davitt CJH, Lavelle EC. Delivery strategies to enhance oral vaccination against enteric infections. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015;9: 52–69. DOI: 10.1016/j.addr.2015.03.007

15. MacLennan CA, Martin LB, Micoli F. Vaccines against invasive *Salmonella* disease: current status and future

directions. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(6):1478–1493. DOI: 10.4161/hv.29054

16. Garcia-Angulo VA, Kalita A, Torres AG. Advances in the development of enterohemorrhagic *Escherichia coli* vaccines using murine models of infection. *Vaccine*. 2013;31(32):3229–3235. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.05.013

17. Gregory AE, Judy BM, Qazi O, et al. A gold nanoparticle-linked glycoconjugate vaccine against *Burkholderia mallei*. *Nanomedicine*. 2015;11(2):447–456. DOI: 10.1016/j.nano.2014.08.005

18. Johnson MM, Ainslie KM. Vaccines for the Prevention of Melioidosis and Glanders. *Curr Trop Med Rep*. 2017;4(3):136–145. DOI: 10.1007/s40475-017-0121-7

19. Li X, Aldayel AM, Cui Z. Aluminum hydroxide nanoparticles show a stronger vaccine adjuvant activity than traditional aluminum hydroxide microparticles. *J Control Rel*. 2014;173:148–157. DOI: 10.1016/j.jconrel.2013.10.032

20. Lebeda FJ, Adler M, Dembek ZF. Yesterday and Today: The Impact of research conducted at camp detrick on botulinum toxin. *Mil Med*. 2018;183(5–6):85–95. DOI: 10.1093/milmed/usx047

21. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rad26 and rad5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020;396(10255):887–897. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3

ОБ АВТОРАХ

***Александр Валентинович Степанов**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: alexander_58@mail.ru; SPIN-код: 7279-7055

Вадим Александрович Мясников, кандидат медицинских наук; SPIN-код: 5084-2723

Василий Яковлевич Апчел, доктор медицинских наук, профессор; ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; RESEARCHER: E-8190-2019; SCHOLAR: g9EKlssAAAAJ&hl; SPIN-код: 4978-0785

AUTHORS INFO

***Alexander V. Stepanov**, doctor of medical sciences, professor; e-mail: alexander_58@mail.ru; SPIN code: 7279-7055

Vadim A. Myasnikov, candidate of medical sciences; SPIN code: 5084-2723

Vasiliy Ya. Apchel, doctor of medical sciences, professor; ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; RESEARCHER: E-8190-2019; SCHOLAR: g9EKlssAAAAJ&hl; SPIN code: 4978-0785

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Overview article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma73198>

DEVELOPMENT OF MINE-BLAST TRAUMA SEVERITY SCORE FOR LOWER EXTREMITIES IN MEN

A.V. Denisov, B.B. Khominets, S.M. Logatkin, A.V. Anisin, A.P. Bozhchenko

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: This study presented the results of the analysis of existing approaches to the assessment of the severity of lower extremity injuries protected with explosion-proof shoes in case of mine-explosive ammunition explosion. An increasing number of mine explosives are used in modern local wars and armed conflicts. At present, more than 110 million mines are planted and activated. Every year, nearly 10 thousand individuals are killed by explosive demolitions, and more than 20 thousand civilians sustain injuries. The necessity to clear minefields and to destroy located ammunition increases the risks of mine clearance specialists to mine-blast trauma of the lower extremities. To reduce the likelihood of severe trauma in this population, developing effective blast protective equipment, such as anti-mine boots, is necessary. The effectiveness evaluation of protective boots requires special methodology that should comprise relevant methods of mine-blast trauma severity estimation. Mine-blast trauma is a special type of surgical pathology where the injured individual has extremity avulsion or multiple injuries to extremity tissues accompanied by severe impairment of body functions. Almost all available domestic classifications of mine-explosive wounds have a pronounced clinical orientation, and foreign ones have terminologies that are not accepted in Russia and cannot be fully used for assessment purposes. The modified working classification, in the form of a rating scale, showed not only the characteristics of a given blast trauma but also the criteria of trauma severity estimation and feasibility of exposure to blast trauma. The results of the study demonstrated the potential for its use to estimate the protective features of mine clearance specialist boots when exposed to charge explosion, as well as recommendations to include this classification in documenting the science and technology that deal with the general specifications of protective equipment for specialists at the project stage.

Keywords: servicemen; anti-mine boots for specialists; contact detonation; mine-blast trauma; lower extremities; trauma severity estimation; anti-personnel mine; individual protective means; forensic medicine.

To cite this article:

Denisov AV, Khominets BB, Logatkin SM, Anisin AV, Bozhchenko AP. Development of mine-blast trauma severity score for lower extremities in men. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):195–204. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma73198>

Received: 30.06.2021

Accepted: 10.08.2021

Published: 15.09.2021

Обзорная статья

УДК 355: 541.11

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma73198>

РАЗРАБОТКА ШКАЛЫ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ МИННО-ВЗРЫВНЫХ РАНЕНИЙ ЗАЩИЩЕННЫХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ЧЕЛОВЕКА

А.В. Денисов, В.В. Хоминец, С.М. Логаткин, А.В. Анисин, А.П. Божченко

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Рассмотрены результаты анализа существующих подходов к оценке тяжести повреждений нижних конечностей человека, защищенных взрывозащитной обувью, при подрыве на минно-взрывном боеприпасе. Известно, что в современных локальных войнах и вооруженных конфликтах наблюдается все более широкое применение минно-взрывных боеприпасов. В настоящее время в мире установлено и находится в боевом положении свыше 110 млн мин. Ежегодно при подрывах на взрывоопасных предметах погибает около 10 тыс. человек и более 20 тыс. мирных жителей получают увечья. Необходимость проведения разминирования территории и уничтожения обнаруженных боеприпасов несут риски получения специалистами минно-взрывной травмы конечностей. Для снижения вероятности тяжелого поражения саперов требуется разработка эффективных средств защиты от взрыва, к числу которых относится защитная обувь сапера. Оценка ее защитной эффективности требует использования особого методического аппарата, который должен включать соответствующие методы оценки тяжести полученных минно-взрывных повреждений. Минно-взрывные ранения являются особым видом боевой хирургической патологии, когда у пострадавших отмечаются отрывы и множественные повреждения тканей конечностей, сопровождающиеся тяжелыми нарушениями функционального состояния организма. Выявлено, что практически все имеющиеся отечественные классификации минно-взрывных ранений имеют выраженную клиническую направленность, а зарубежные — не принятую в России терминологию и не могут быть в полной мере использованы в испытательных целях. Предложен вариант рабочей классификации в виде оценочной шкалы, не только отражающей особенности данного вида минно-взрывной травмы, но и содержащей критерии оценки тяжести и допустимости полученных минно-взрывных повреждений. Показана возможность ее применения для оценки защитных свойств обуви сапера при подрыве под ней зарядов взрывчатого вещества с рекомендацией включения данной методики в соответствующую научно-техническую документацию системы общих технических требований к средствам индивидуальной защиты сапера при ее разработке.

Ключевые слова: военнослужащие; защитная обувь сапера; контактный подрыв; минно-взрывная травма; нижние конечности; оценка тяжести повреждения; противопехотная мина; средства индивидуальной защиты; судебно-медицинская экспертиза.

Как цитировать:

Денисов А.В., Хоминец В.В., Логаткин С.М., Анисин А.В. Разработка шкалы оценки тяжести минно-взрывных ранений защищенных нижних конечностей человека // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 195–204. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma73198>

Mine-explosive munitions are used increasingly in modern local wars and armed conflicts. If, at the beginning of the last century, during the Russo-Japanese war, the share of explosive injuries did not exceed 20%, then in modern armed conflicts, it accounted for at least 69% of all combat injuries [1–3].

This problem remains relevant in areas where, at the end of active hostilities, a considerable number of minefields, mined objects, unexploded ballistic projectiles, and bombs persist. At the same time, most explosive munitions do not lose their combat qualities for many decades. According to the United Nations, more than 110 million mines are currently installed and combating with the territories (in almost 60 countries). Every year, about 10,000 people die, and more than 20,000 civilians are injured in explosions of explosive objects [4–6].

All this necessitates mine clearance of the territory and destruction of discovered munitions with the involvement of specialists whose working conditions carry the risk of mine-blast trauma (MBT) to their limbs. The development of personal protective equipment against explosions is required to reduce the probability of a severe sapper injury, which includes sapper safety footwear (SSF). The evaluation of its protective efficiency requires using a special methodological apparatus, including appropriate methods for assessing the severity of mine-explosive damage (MED), which is only possible with the active participation of medical professionals [7, 8].

Mine-explosive wounds (MEW) are considered a special type of combat surgical pathology. Regardless of the mechanism of detonation, all victims with the severe contusion-commotion syndrome and blood loss have avulsions or multiple damages to limb tissues, accompanied by severe impairment of the functional state of the body. It is the severity of primary injuries and the course of traumatic disease in this group of wounded patients, accompanied by a large number of infectious complications and a high degree of disability, which require diversified studies to develop an effective system of pathogenetically substantiated therapeutic and preventive measures [9–11].

Several Russian authors propose dividing the whole variety of MBT into two main clinical variants: MEW, which arises mainly as a result of the contact mechanism of detonation in unshielded (unprotected) personnel, and MED, characterized, as a rule, by an indirect (non-contact) mechanism of exposure to explosion factors (usually in protected personnel). At the same time, MEW is mainly characterized by a combination of explosive destruction and avulsion of limbs with a predominantly closed craniocerebral injury, closed injuries and/or wounds, including penetrating ones, of the chest, abdomen, and pelvis. MED is characterized by closed (mainly) and open injuries of the musculoskeletal system (multiple comminuted fractures, dislocations, bruises) and internal organs, combined with a general concussion-commotion syndrome [12, 13].

In practice, it is not always possible to distinguish MEW and MED. If the efficiency of the protective equipment and the power of the explosive device do not correspond to each other, the clinical manifestations of MEW will often prevail. In this regard, for military field surgeons, in our opinion, the therapeutic-tactical classification proposed by E.K. Gumanenko [14] is more suitable. It correlates with the general classification of combat trauma and determines the surgical approach. In this classification, all injuries that occur in the wounded from exposure to explosion factors are proposed to be divided into three groups: namely, MEW that occurs in the zone of direct damage and is necessarily accompanied by explosive destruction of tissues and avulsion of limb segments; explosive injuries (EI) arising from the action of all explosion factors in the absence of direct contact with an explosive device, taking into account the propelling effect of the explosion, the impact of surrounding objects and armor damage; shrapnel wounds outside the affected area by other factors of explosion.

In the range of the Russian methods for assessing the severity of a combat gunshot injury, the scale for assessing the severity of gunshot injuries, “Military Field Surgery — Injuries (gunshot wounds) — MFS-I (GW),” developed by specialists from the Department of Military Field Surgery of the S.M. Kirov Military Medical Academy, based on the analysis of the experience of providing surgical care to the wounded in local wars and armed conflicts of recent decades [15], is most widely used by military doctors.

The severity of all cumulative injuries in a wounded person is assessed by assigning an appropriate score to each injury identified. At the same time, for ease of use, the authors divided possible injuries by body regions, which are presented in separate Tables. The proposed assessment of the severity of gunshot injuries to the limbs is presented in Table 1.

The scores obtained are summarized with a subsequent gradation of the severity of the injury into mild (0.05–0.4), moderate (0.5–0.9), severe (1–12), and extremely severe (> 12) with a mortality rate of 0%, < 1%, 1–50%, and > 50%, respectively.

It should be noted that this scale is intended for the battlefield surgeon to make a medical and evacuation decision regarding the wounded with a gunshot wound. Accordingly, it does not fully consider all the local and general aspects of the MBT.

Based on the experience of medical support for the Soviet contingent in Afghanistan, V.M. Shapovalov [16] proposed his classification of explosive wounds and injuries. According to this classification, MEW and MBT are particular types of blast wounds and injuries, divided by the nature of the injury, concomitant tissue damage, the presence of associated injuries, and the nature, type, and localization of fractures and articular injuries. A shaped charge, a grenade, and a primer are separately identified as a source of explosive wounds. In addition to describing the morphological manifestations of EI

of the extremities, this classification included the possibility of simultaneous assessment of emerging functional disorders in the form of determining the degree of blood loss and the severity of the developing shock.

In addition, the classification considered all kinds of injuries received by patients as a result of direct and indirect exposure to explosion factors, which enabled making a detailed clinical diagnosis. However, in addition to the possibility of forming a detailed morpho-functional diagnosis, this model cannot be used to determine the specifics of the identified damage and does not contain a categorization algorithm, which, in turn, does not allow the full application of this classification when assessing the quality of explosion-proof equipment (in particular, SSF) [17].

Undoubtedly, the severity of EI can also be determined using the appropriate damage scales, presented as a conditional quantitative (numerical) characteristic (code) of the type and severity of each specific injury.

The best-known scale of this type, used worldwide, is the Abbreviated Injury Scale (AIS) proposed by the American Medical Association [18].

In the AIS system, each injury is assessed by nature and severity. At the same time, the AIS scale only assesses the severity of isolated injuries since the summation of severity codes is unacceptable. The identified injuries are ranked on a scale from 1 to 6 points (Table 2).

The AIS scale has several significant disadvantages, the main of which is its subjectivity in assessing the severity of injuries, leading to a mechanical combining of injuries of various localizations based on arbitrary criteria, as well as the possibility of assessing only isolated injuries. At the same time, MEW is characterized by multiple and combined injuries [19].

Another example of the implementation of the clinical approach is the Bastian classification of explosive lower limb injury proposed in 2014 and developed by a group of specialists from the Camp Bastion field hospital deployed by the British contingent in Afghanistan from 2006 to 2014 [20]. This classification involves the division of the wounded into five classes, depending on the level of injury to the lower extremities:

- class I—only the foot is damaged (destroyed);

Table 1. Trauma severity score by the rating scale "Military field surgery injuries (gunshot wounds): the extremities"

Таблица 1. Оценка тяжести повреждений по шкале «ВПХ-П (ОР) — конечности»

Nature and localization of injuries	Severity of injuries, score
Circumscribed wounds of the soft tissues of the extremities	0.05
Non-penetrating wounds of the major joints	0.1
Circumscribed wounds of the soft tissues of the foot	0.2
Marginal and perforating fractures of the long bones	0.2
Penetrating wounds of the small joints	0.2
Extensive soft tissue wounds on the extremities	0.6
Circumscribed wounds of the soft tissues and the bones of the foot	0.8
Penetrating wounds of the major joints	1
Lower leg fracture	2
Extensive wounds of the soft tissues and the bones of the foot	2
Damage to the major nerves	2
Hip fracture avulsion	3
Hip fracture	3
Damage to the main vessels of the limbs	4
Lower leg avulsion	4
Thigh avulsion	10

Table 2. AIS-abbreviated trauma score

Таблица 2. Сокращенная шкала повреждений AIS

Score	Severity of damage
1	Mild
2	Medium
3	Severe, not life-threatening
4	Severe, not life-threatening, with the probability of survival
5	Life-threatening, with improbable survival
6	Fatal, with a lethal outcome within 24 hours

- class II—destruction above the foot with the possibility of applying a tourniquet below the knee;
- class III—destruction above the knee with the possibility of applying a tourniquet to the thigh;
- class IV—destruction above the knee, but with the impossibility of applying a tourniquet to the thigh;
- class V—explosive injury of the gluteal region.

In addition, depending on the nature of the concomitant injury above the thigh level, the wounded are assigned four letter indexes (A—penetrating wound of the abdomen; B—damage to the genitals and perineum; C—impairment of the integrity of the pelvic ring; D—the trauma of the upper limb).

This classification also has clinical and approach significance. Each wounded patient is assigned a particular class of damage, which determines the level of assistance and the nature of medical and evacuation measures. Surgical care can be provided in a military district hospital with a class II explosive injury. In contrast, with a class III injury, the participation of a vascular surgeon is already required, with the need to evacuate the wounded to a specialized hospital. The clarity and simplicity of assessing the severity of patients in this classification are instrumental in the case of a mass admission of the wounded [21].

In general, the classifications presented above cannot be fully used to evaluate protective footwear, as they preclude assessing the admissibility of a particular impact.

Currently, when testing protective footwear in the North Atlantic Alliance countries, the Mine Trauma Score (MTS, Table 3) [22] is successfully used.

As a limit characterizing the required level of protection of the lower limb of a serviceman with special footwear, the MTS value up to 1b inclusive is taken when such injuries of the lower limb that do not lead to the foot amputation are allowed ("no major surgical intervention is required" or "surgical intervention is required, the limb can be saved") [23].

We [24] proposed our version of the working classification in the form of an MBT rating scale for the lower extremities of a person for assessing samples of explosion-proof footwear

with additional justification for the severity of damage in the form of a predicted percentage of the permanent loss of the general ability to work (Table 4).

In the rating scale presented, open uncontaminated injuries imply open fractures of the foot bones while maintaining the integrity of the shoe from the inside. In contrast, open contaminated injuries are open fractures of the bones of the foot with a violation of the shoe integrity from the inside. In the presence of simultaneous three or more signs of the damage presented the MBT severity increases by a stage.

The sequence of work with this scale involves comparing all the damage to the protected lower limb of the wounded (after the explosion) with the injuries indicated in the relevant sections of the Table and determining their severity in points. Each score corresponds not only to its morphological criteria for damage but also to the necessary medical care specifying the possible outcome regarding the level of necessary amputation and the expected degree of loss of the general ability to work. For each score, there is a gradation according to the presence or absence of a violation of the integrity of the footwear protective structures. The resulting score indicates the admissibility of the identified damage, which is the criterion for the efficiency of the protective characteristics of the tested sample of explosion-proof footwear.

Indeed, from the standpoint of maintaining human health, the absence of injuries in explosions in protective shoes is optimal. However, the question arises of the achievability of this result when using the available design solutions, technical means, and materials used. An equally important issue is the ergonomic properties of footwear. Having good protective characteristics, footwear may be unsuitable for wearing and performing combat training tasks typical of the professional military activity of a sapper.

Normalization of exposure, concerning the assessment of footwear's protective properties, is a complex, multifactorial sociobiological problem. The basic principles of normalization are undoubtedly general. However, for hygienic regulation,

Table 3. Mine-blast trauma score accepted in North Atlantic Treaty Organization

Таблица 3. Шкала минно-взрывной травмы, принятая в Североатлантическом альянсе

Severity	Type of injury	Surgical approach
0	Minimal	No major surgery required
1	Closed	
1a	Open uncontaminated	Surgery is required, and the limb can be saved
1b	Open contaminated	
2	Closed	
2a	Open uncontaminated	Below-the-knee amputation is required
2b	Open contaminated	
3	Open contaminated	Amputation at the level of the lower leg or thigh is required
4	Open contaminated	Amputation at thigh level is required

Таблица 4. Оценочная шкала минно-взрывной травмы нижних конечностей человека для оценки образцов взрывозащитной обуви
Table 4. Mine-blast trauma score for lower extremities used to estimate samples of anti-mine boots

MBT severity	Nature of injury	Signs of injuries	Medical care required	Prognosis of loss of general ability to work, %
0	Minor	– bruises of the soft tissues of the foot and lower leg; – abrasions, ecchymosis, and circumscribed hemorrhages in the soft tissues of the foot	Conservative treatment is indicated	less than 5
1	1A Minimal	– damage to the ligaments of the foot and the ankle joint; – fractures of the bones of the tarsus, 1–2 metatarsal bones, and phalanges of the toes; – fractures of the ankle joint without the displacement of fragments	Conservative treatment is possible	5–9
	1B	– fractures of the calcaneus, the talus without the displacement of fragments; – fracture of the distal metaepiphysis of the tibia without the displacement of fragments.		10–19
2	2A Closed	– comminuted fractures or fracture-dislocations of the bones of the tarsus and the metatarsus; – fractures of the calcaneus and talus bones with the displacement of fragments; – fractures of the ankle joint with the displacement of fragments; – fractures of the bones of the lower leg with the displacement of fragments	Foot-sparing surgery is required	20–29
	2B Open uncontaminated	– the destruction of the foot at the level of the metatarsus, the tarsus; – defect of integumentary tissues up to 30% of the foot surface; – comminuted fractures or fracture-dislocations of the bones of the tarsus and the metatarsus; – fractures of the calcaneus and talus bones with the displacement of fragments; – fractures of the ankle joint with the displacement of fragments; – fractures of the lower leg bones with the displacement of fragments		30–39
	2C Open contaminated	– the same as 2B in case of the shoe integrity violation from inside		
3	3A Closed	– multiple multi-comminuted fractures with the destruction of the foot bones; – injury/thrombosis of the posterior tibial, anterior tibial, and fibular arteries	Amputation of the foot or lower third of the leg is required	40–49
	3B Open uncontaminated	– the destruction of the foot at the ankle joint level; – defect of integumentary tissues up to 50% of the foot surface		
	3C Open contaminated	– the same as 3B in case of the shoe integrity violation from inside		
4	Open contaminated	– defect of more than 50% of the soft tissues of the foot; – the destruction of the lower leg to the level of the distal metaepiphysis of the tibia; – damage to the popliteal artery	Amputation at the level of the upper third of the lower leg is required	50–59
5	Open contaminated	– the destruction of the lower leg at the upper third level; – the destruction of the knee joint; – damage to the femoral artery	Amputation at the level of the lower third of the thigh is required	60–65

this is primarily the principle of guarantee, which guarantees maintaining health (in the broadest sense of the word), working capacity, and, in some cases, human life [25].

Already this definition comprises another principle of normalization, namely the principle of differentiation, which provides the development of not only the optimal and maximum permissible values of the acting factor but also the maximum permissible and maximum tolerable levels. The rationing criterion is sometimes not health but working capacity (combat capability) and even survivability [26].

Concerning rationing of mine-explosive impact when testing protective footwear, in our opinion, the following two levels of rationing are appropriate:

- the maximum (or utmost) allowable;
- the maximum (or utmost) tolerable.

At the maximum allowable level of exposure, some decrease in working capacity and temporary deterioration of health is allowed. This is the level of emergencies and wartime. The maximum tolerable level of survival allows for a decline in working capacity, incapacitation, and deterioration in health. In general, it is intended for use in exceptional wartime situations.

In addition, during explosions in anti-personnel mines, the maximum permissible level should preserve the working capacity (combat capability) of the user of protective footwear, allowing only short-term incapacitation from the working cycle with minimal damage to health. These conditions will be met in cases where the user will experience damage in the form of abrasions, bruises, and minor superficial wounds that do not entail health disorders or permanent loss of general ability to work and are not regarded as “harm to health.”

The indicated level of regulation can be used when setting requirements for protective footwear for military specialists needing enhanced countermine protection.

The maximum tolerable level is the level of survival that ensures the preservation of the user's life. For this level, the absence of serious harm to health, one of the signs of life-threatening injuries or causally associated life-threatening conditions, must be ensured.

The well-established forensic practice indicates that the medical criteria for qualifying signs concerning severe harm to health in injuries of the lower extremities are the following:

- harm to health, hazardous to human life, which by its nature directly poses a threat to life, as well as harm to health that caused the development of a life-threatening condition, namely “acute, profuse, or massive blood loss;”
- loss of any organ or loss of its functions by an organ, in particular: “loss of an arm or leg, i.e., their avulsion from the body, or permanent loss of their functions ...; loss of a hand or foot is equivalent to the loss of an arm or leg”;
- “significant permanent loss of general ability to work by at least one-third (persistent loss of general ability to work over 30%).”

Severe harm to health, causing a significant permanent loss of general ability to work by at least one-third, that is, more than 30%, regardless of the outcome and provision (non-provision) of medical care, also includes an open or closed fracture of the ankles of both tibia bones in combination with a fracture of the articular surface of the tibia and rupture of the distal tibiofibular syndesmosis with subluxation and dislocation of the foot [27, 28].

Therefore, for the maximum tolerable level of mine-explosive impact, only harm to health, estimated at no more than moderate severity, which implies no danger to life, allowed short-term or long-term health disorder (temporary disability lasting up to or more than 21 days, respectively) or persistent loss of general ability to work up to 10% or from 10% to 30% inclusive, can be acceptable. Such patients will either not need surgical care during the stages of medical evacuation or will need it to save the limb.

Until additional experimental studies are conducted, it is challenging to estimate the acceptability of forensic medical criteria unambiguously for assessing the severity of harm to human health for testing protective footwear. Such criteria may not be fully suitable for assessing mine-EI.

In general, the requirements for anti-mine footwear can comprise two regulatory levels: the level of maintaining the working capacity (maximum allowable) and the level of survival (maximum tolerable).

As already noted, for the maximum permissible level of exposure, injuries in the form of abrasions, bruises, and minor superficial wounds can be permissible, which do not entail a short-term health disorder or an insignificant permanent loss of general ability to work. For the maximum tolerable level, injuries up to 2A points inclusive, according to the proposed classification (Table 4), can be permissible, including those requiring surgical intervention:

- comminuted fractures or fracture-dislocations of the bones of the tarsus and the metatarsus;
- fractures of the calcaneus and talus bones with the displacement of fragments;
- fractures of the ankle joint with the displacement of fragments;
- fractures of the bones of the lower leg with the displacement of fragments.

Despite the relatively favorable probable outcome of similar open-type injuries (with the skin integrity damage), they apparently should not be allowed when evaluating and monitoring the protective properties of footwear at the test stages since any open-type injuries create prerequisites for developing complications of MED in the near or the distant future.

Thus, damage to the lower limbs protected with explosion-proof footwear that occur during contact detonation can be classified as a different type of “beyond-barrier” MEW as mine-explosive wounds in the SSF, characterized by almost complete leveling of all factors of a close explosion, especially its brisance action, under

the condition of sufficient efficiency of protective properties of footwear and preservation of its integrity. In this case, the wounded person may experience various "impact" (mostly closed) injuries in the form of abrasions, bruises of soft tissues, damage to the ligamentous apparatus, and fractures of the bones of the foot and lower leg of varying intensity. When the structure of protective footwear is destroyed, the lower limb may be exposed to all factors of the explosion, although weakened to a certain extent. In this case, damage typical of the classic contact MEW (mainly open) can be noted, accompanied in extreme cases by severe tissue damage and avulsion of the lower limb segments.

It is advisable to use the proposed version of the rating scale to conduct biomedical tests of the protective properties of the sapper's footwear since it considers not only the morphology of injuries and treatment approach but also their possible consequences for the health of the victim regarding hazard to life and permanent loss of

general ability to work. From the medical point of view, as a criterion for sufficient protective efficiency of footwear, it is most advisable to allow only minimal damage to the lower limb, no higher than 1A severity, amenable to conservative treatment, not life-threatening and leading to a minimum degree of permanent loss of general ability to work (up to 10%). However, at this stage of technical development, the achievement of such a result is most probably highly doubtful without deterioration in the ergonomic properties of footwear in the form of weighting and increasing the height of the sole, which may not allow the specialists of the sapper units to perform the tasks of demining the area properly. Therefore, the permissible level of certain MEW remains debatable from the point of view of maintaining the optimal balance between the ergonomic and protective properties of the created samples of explosion-proof footwear. Moreover, the proposed classification should not be considered final and can be finalized by accumulating relevant experimental, clinical, and expert experience.

REFERENCES

1. *Voенно-polevaya hirurgiya: nacional'noe rukovodstvo*. Eds. IYu Bykova, NA Efimenko, EK Gumanenko. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. Seriya Nacional'nye rukovodstva. 816 p. (In Russ.).
2. Belmont PJ, Owens BD, Schoenfeld AJ. Musculoskeletal Injuries in Iraq and Afghanistan: Epidemiology and Outcomes Following a Decade of War. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016;24(6):341–348. DOI: 10.5435/JAAOS-D-15-00123
3. Hoencamp R, Vermetten E, Tan EC, et al. Systematic review of the prevalence and characteristics of battle casualties from NATO coalition forces in Iraq and Afghanistan. *Injury*. 2014;45(7):1028–1034. DOI: 10.1016/j.injury.2014.02.012
4. Serdcev NI, Averchenko VP, Pahomov VP, et al. Gumanitarnoe razminirovanie: sostoyanie, zadachi i puti ih resheniya. *Strategicheskaya stabil'nost'*. 2002;4:33–40. (In Russ.).
5. Shapovalov VM, Gladkov RV. *Explosive damage in peacetime: epidemiology, pathogenesis and main clinical manifestations*. Mediko-Biologicheskie i Social'no-psihologicheskie Problemy Bezopasnosti v Chrezvychajnyh Situacijah. 2014;3:5–16. (In Russ.).
6. Rafaels KA, Gillich PJ, Ehlers RZ, Duvall P. Lower Leg Injuries in Dismounted Military Personnel from Buried Explosives. *Proceedings of IRCOBI Conference*. 11–13 September 2013. Gothenburg, Sweden. 2013;2013:171–182. Available from: <http://www.ircobi.org/wordpress/downloads/irc13/default.htm>
7. Vorob'ev IS, Matvejkin SV, Yakovleva EA. Perspektivnyj oblik boevoy zashchitnoj bronekipirovki sapera. Sbornik tezisov XV mezhdunarodnaoi nauchno-prakticheskoi konferencii «Novejshe tendencii v oblasti konstruirovaniya i primeneniya ballisticheskikh materialov i sredstv zashchity», Yalta. 2017;105–106. (In Russ.). Available from: <https://istina.msu.ru/collections/48962781/>
8. Ryabinov VL. *O razrabotke kompleksa meropriyatij po protivodejstviyu minnoj vojne*. Voennaya mysl'. 2006;12:32–40. (In Russ.).
9. Nechaev EA, Gricanov AI, Fomin NF, Minnullin IP. *Minno-vzryvnaya travma*. Saint Petersburg: AI'd; 1994. P. 488. (In Russ.).
10. Khominets VV, Shapovalov VM, Shakun DF, et al. Application Features for External and Sequential Osteosynthesis in Patients with Gunshot Fractures of the Extremities. *International Review of the Armed Forces Medical Services*. 2016;89(1):63–72.
11. Dong LQ, Zhu F, Jin X, et al. Blast effect on the lower extremities and its mitigation: a computational study. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2013;28:111–124. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2013.07.010
12. Anisin AV, Denisov AV, Bozhchenko AP, et al. Features of an explosive lower extremities injury protected by sapper shoes. *Forensic Medical Expertise*. 2020; 63(5):13–17. (In Russ.). DOI: 10.17116/sudmed20206305113
13. Nechaev EA, Gricanov AI, Minnullin IP, et al. *Vzryvnye porazheniya: rukovodstvo dlya vrachej i studentov*. Saint Petersburg: Foliant; 2002. P. 656. (In Russ.).
14. Gumanenko EK. *Boevaya hirurgicheskaya travma*. Saint Petersburg: VMA; 1997. P. 71. (In Russ.).
15. Gumanenko EK, Boyarincev VV, Suprun TYu, Lyashed'ko PP. *Ob'ektivnaya ocenka tyazhesti travm*. Saint Petersburg; 1999. P. 109. (In Russ.).
16. Shapovalov VM. *Vzryvnye porazheniya konechnostej i ih profilaktika. Obosnovanie i vnedrenie individual'nyh sredstv zashchity nog voennosluzhashchih (kliniko-eksperimental'noe issledovanie)*: dis. ... d-ra. med. nauk. L. 1989;325. (In Russ.).
17. Anisin AV, Denisov AV, Shapovalov VM. The severity degree estimation for the lower extremity blast injury. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;2(66):215–219. (In Russ.).
18. Keller WK, Dilliant RC, Fenner HA. Rating the severity of tissue damage. I. Abbreviated injury scale. *JAMA*. 1971;220(5):717–720. DOI: 10.1001/jama.1972.03200050055013
19. *Voенно-polevaya hirurgiya lokal'nyh vojn i vooruzhennykh konfliktov: rukovodstvo dlya vrachej*. Eds. E.K. Gumanenko

- I.M. Samohvalova. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. P. 672. (In Russ.).
20. Jacobs N, Rourke K, Rutherford J, et al. Lower limb injuries caused by improvised explosive devices: proposed Bastion classification and prospective validation. *Injury*. 2014;45(9): 1422–1428. DOI: 10.1016/j.injury.2012.05.001
21. Anisin AV, Logatkin SM, Denisov AV. Current state of the problem of assessing the severity of the explosive injury of the lower extremities. *Military Medical Journal*. 2019;340(7):68–69. (In Russ.).
22. NATO HFM — 089 / TG — 024 — Final Technical Report, Test methodologies for personal protective equipment against antipersonnel mine blast, NATO Research and Technology Organization, Neuilly-Sur Sein, 2004. Available from: https://www.researchgate.net/publication/283939421_Test_Methodologies_for_Personal_Protective_Equipment_Against_Anti-Personnel_Mine_Blast_Final_Report_of_the_RTO_Human_Factors_and_Medicine_Panel_HFM_Task_Group_TG-024
23. Davis EG, Neades DN. Novel application of trauma severity scoring in the design, development, and evaluation of U.S. army body armor against ballistic threats. *Proceedings of Personal Armour Systems Symposium (PASS 2002)*. Hague, Netherlands. 2002;9:33–41.
24. Voenno-nauchnoe soprovozhdenie nauchno-issledovatel'skoy raboty "Issledovanie putej sozdaniya zashchitnoj obuvi sapypora" (rukopis'): otchet o NIR (zaklyuch.), Voen.-med. akad. im. SM. Kirova. Saint Petersburg; 2020. (In Russ.).
25. Terent'ev LP, Mel'nichenko PI, Lizunov YuV. Sostoyanie i sovremennye problemy gigieny voennogo truda. *Dostizheniya i perspektivy razvitiya voennoj gigieny: tr. Voen.-med. akad. Saint Petersburg*. 1996;244:79–90. (In Russ.).
26. Koshelev NF. Teoreticheskie i metodologicheskie problemy gigieny i ih issledovanie na kafedre obshchej i voennoj gigieny ed. NF. Koshelev. *Dostizheniya i perspektivy razvitiya voennoj gigieny: tr. Voen.-med. akad. Saint Petersburg*. 1996;244:5–20 (In Russ.).
27. Prilozhenie k Prikazu MZ i SR RF ot 24.04.2008 g. № 194n "Medicinskie kriterii opredeleniya tyazhesti vreda, prichinennogo zdorov'yu cheloveka" (s izmeneniyami ot 18.01.2012 g. № 18n). 2012;50. (In Russ.).
28. Trishkin D.V., Kryukov E.V., Chuprina A.P., i dr. Evolyuciya koncepcii okazaniya medicinskoj pomoschi ranenim i postradavshim s povrejdeniyami oporno-dvigatel'nogo apparata. *Voenno-medicinskii jurnal*. 2020;341(2):4–11. (In Russ.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Военно-полевая хирургия: национальное руководство / под ред. И.Ю. Быкова, Н.А. Ефименко, Е.К. Гуманенко. М.: ГЭ-ОТАР-Медиа, 2009. Серия «Национальные руководства». 816 с.
- Belmont PJ, Owens BD, Schoenfeld AJ. Musculoskeletal Injuries in Iraq and Afghanistan: Epidemiology and Outcomes Following a Decade of War // *J Am Acad Orthop Surg*. 2016. Vol. 24, No. 6. P. 341–348. DOI: 10.5435/JAAOS-D-15-00123
- Hoencamp R, Vermetten E, Tan EC, et al. Systematic review of the prevalence and characteristics of battle casualties from NATO coalition forces in Iraq and Afghanistan // *Injury*. 2014. Vol. 45, No. 7. P. 1028–1034. DOI: 10.1016/j.injury.2014.02.012
- Сердцев Н.И., Аверченко В.П., Пахомов В.П., и др. Гуманитарное разминирование: состояние, задачи и пути их решения // *Стратегическая стабильность*. 2002. № 4. С. 33–40.
- Шаповалов В.М., Гладков Р.В. Взрывные повреждения мирного времени: эпидемиология, патогенез и основные клинические проявления // *Мед. биол. и соц. психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях*. 2014. № 3 С. 5–16.
- Rafaels KA, Gillich PJ, Ehlers RZ, Duvall P. Lower Leg Injuries in Dismounted Military Personnel from Buried Explosives. *Proceedings of IRCOBI Conference*. 11–13 September 2013. Gothenburg, Sweden. 2013;2013:171–182. Режим доступа: <http://www.ircobi.org/wordpress/downloads/irc13/default.htm>. Дата обращения: 06.07.21.
- Воробьев И.С., Матвейкин С.В., Яковлева Е.А. Перспективный облик боевой защитной бронезипировки сапера // Сборник тезисов XV Международной научно-практической конференции «Новейшие тенденции в области конструирования и применения баллистических материалов и средств защиты, Ялта, 2017. С. 105–106. Режим доступа: <https://istina.msu.ru/collections/48962781>. Дата обращения: 06.07.21.
- Рябинов В.Л. О разработке комплекса мероприятий по противодействию минной войне // *Военная мысль*. 2006. № 12. С. 32–40.
- Нечаев Э.А., Грицанов А.И., Фомин Н.Ф., Миннуллин И.П. Минно-взрывная травма. СПб.: Альд, 1994. 488 с.
- Khominets VV, Shapovalov VM, Shakun DF, et al. Application Features for External and Sequential Osteosynthesis in Patients with Gunshot Fractures of the Extremities. *International Review of the Armed Forces Medical Services*. 2016. Vol. 89, No. 1. P. 63–72.
- Dong LQ, Zhu F, Jin X, et al. Blast effect on the lower extremities and its mitigation: a computational study // *J Mech Behav Biomed Mater*. 2013. Vol. 28. P. 111–124. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2013.07.010
- Анисин А.В., Денисов А.В., Божченко А.П., и др. Особенности взрывной травмы нижних конечностей, защищенных обувью сапера // *Судебно-медицинская экспертиза*. 2020. Т. 63, № 5. С. 13–17. DOI: 10.17116/sudmed20206305113
- Нечаев Э.А., Грицанов А.И., Миннуллин И.П., и др. Взрывные поражения: руководство для врачей и студентов. СПб.: Фолиант, 2002. 656 с.
- Гуманенко Е.К. Боевая хирургическая травма. СПб.: ВМА, 1997. 71 с.
- Гуманенко Е.К., Бояринцев В.В., Супрун Т.Ю., Ляшедько П.П. Объективная оценка тяжести травм. СПб., 1999. 109 с.
- Шаповалов В.М. Взрывные поражения конечностей и их профилактика. Обоснование и внедрение индивидуальных средств защиты ног военнослужащих (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1989. 325 с.
- Анисин А.В., Денисов А.В., Шаповалов В.М. Оценка тяжести минно-взрывной травмы нижних конечностей // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019. № 2 (66). С. 215–219.
- Keller WK, Dillihant RC, Fenner HA. Rating the severity of tissue damage. I. Abbreviated injury scale // *JAMA*. 1971. Vol. 220, No. 5. P. 717–720. DOI: 10.1001/jama.1972.03200050055013

19. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов: руководство для врачей / под ред. Е.К. Гуманенко, И.М. Самохвалова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 672 с.
20. Jacobs N., Rourke K., Rutherford J., et al. Lower limb injuries caused by improvised explosive devices: Proposed «Bastion classification» and prospective validation // *Injury*. 2014. Vol. 45, No. 9. P. 1422–1428. DOI: 10.1016/j.injury.2012.05.001
21. Анисин А.В., Логаткин С.М., Денисов А.В. Современное состояние проблемы оценки тяжести взрывной травмы нижних конечностей // *Военно-медицинский журнал*. 2019. Т. 340, № 7. С. 68–69.
22. NATO HFM — 089 / TG — 024 — Final Technical Report, Test methodologies for personal protective equipment against anti-personnel mine blast, NATO Research and Technology Organization, Neuilly-Sur Sein, 2004. Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/283939421_Test_Methodologies_for_Personal_Protective_Equipment_Against_Anti-Personnel_Mine_Blast_Final_Report_of_the_RTO_Human_Factors_and_Medicine_Panel_HFM_Task_Group_TG-024. Дата обращения: 06.07.21.
23. Davis E.G., Neades D.N. Novel application of trauma severity scoring in the design, development, and evaluation of U.S. army

- body armor against ballistic threats. Proceedings of Personal Armour Systems Symposium (PASS 2002). Hague, Netherlands. 2002. P. 33–41.
24. Военно-научное сопровождение научно-исследовательской работы «Исследование путей создания защитной обуви сапера» (рукопись): отчет о НИР (заключ.), Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова. СПб.: 2020.
25. Терентьев Л.П., Мельниченко П.И., Лизунов Ю.В. Состояние и современные проблемы гигиены военного труда // *Достижения и перспективы развития военной гигиены*: тр. Воен.-мед. акад. СПб.: 1996. Т. 244. С. 79–90.
26. Кошелев Н.Ф. Теоретические и методологические проблемы гигиены и их исследование на кафедре общей и военной гигиены // *Достижения и перспективы развития военной гигиены*: тр. Воен.-мед. акад. СПб., 1996. Т. 244. С. 5–20.
27. Приложение к Приказу МЗ и СР РФ от 24.04.2008 г. № 194н «Медицинские критерии определения тяжести вреда, причиненного здоровью человека» (с изменениями от 18.01.2012 г. № 18н). 50 с.
28. Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Чуприна А.П., и др. Эволюция концепции оказания медицинской помощи раненым и пострадавшим с повреждениями опорно-двигательного аппарата Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341. № 2. С. 4–11.

AUTHORS INFO

***Alexey V. Denisov**, candidate of medical sciences; e-mail: denav80@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8846-973X; SPIN code: 6969-0759; SCOPUS: 57198017987; RESEARCHER: I-6536-2016

Vladimir V. Khominets, doctor of medical sciences, professor; e-mail: khominets_62@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9391-3316; SCOPUS: 6504618617

Stanislav M. Logatkin, doctor of medical sciences; e-mail: logatkin.stanislav@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9954-2787; SPIN code: 8995-2549

Alexey V. Anisin, candidate of medical sciences; e-mail: av.anisin@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-4555-953x

Aleksandr P. Bozhchenko, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: bozhchenko@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7841-0913

ОБ АВТОРАХ

***Алексей Викторович Денисов**, кандидат медицинских наук; e-mail: denav80@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8846-973X; SPIN-код: 6969-0759; SCOPUS: 57198017987; RESEARCHER: I-6536-2016

Владимир Васильевич Хоминетс, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: khominets_62@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9391-3316; SCOPUS: 6504618617

Станислав Михайлович Логаткин, доктор медицинских наук; e-mail: logatkin.stanislav@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9954-2787; SPIN-код: 8995-2549

Алексей Владимирович Анисин, кандидат медицинских наук; e-mail: av.anisin@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-4555-953x

Александр Петрович Божченко, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: bozhchenko@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7841-0913

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Обзорная статья

УДК: 611-013.3:576.3

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma72190>

ТРАНСДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК. ОТ КЛЕТКИ К ОРГАНИЗМУ

А.В. Москалев¹, Б.Ю. Гумилевский¹, В.Я. Апчел^{1, 2}, В.Н. Цыган¹¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия² Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Рассмотрены фазы развития эмбриона, начиная с формирования гамет и зародышевых линий. Описаны различия отбора зародышевых и соматических клеток. Образование истинных зародышевых клеток связано с индукцией костного морфогенетического белка. Маркером образования истинных зародышевых клеток у приматов является фактор транскрипции цинкового пальца. Выделяют два типа истинных зародышевых клеток, формирующие энтодерму и образующие эпибласт. Их дифференцировку обеспечивает фактор роста фибробластов за счет находящегося в эпибласте сигнального белка FGF4, взаимодействующего с рецептором FGFR2 в первичной энтодерме. Миграция зародышевых клеток контролируется фактором 1 стромальных клеток. Имплантация оплодотворенной яйцеклетки связана с особенностями дифференциации трофэктодерма и влиянием транскрипционных факторов. Поскольку линии стволовых клеток изолированы от внезародышевых тканей, их происхождение и развитие остаются не до конца установленными. У мышей хорион образуется из небольшого участка трофэктодерма, покрытого внезародышевым мезодермом на проксимальном конце просвета яйцеклетки. У людей хорион вместе с его основой — «внезародышевой мезодермой» — является самым ранним появлением ткани, исходящей из первичной энтодермы. Современные исследования подтвердили возможность получения клонов из ядер ранних бластомеров эмбрионов. Однако использование ядер клеток на более поздних стадиях дало неудовлетворительные результаты. Использование ядер эмбриональных стволовых клеток дало гораздо лучшие результаты по сравнению с клетками более поздних стадий развития. Поэтому, каким бы ни был источник ядер они должны находиться в фазе G0 или G1, но не в G2.

Ключевые слова: бластоциста; гаметы; гены; зигота; овоцит; стволовые клетки; эмбрион; энтодерма; эпибласт; яйцеклетка.

Как цитировать:

Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел В.Я., Цыган В.Н. Трансдифференциация стволовых клеток. От клетки к организму // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 205–214. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma72190>

Overview article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma72190>

TRANSDIFFERENTIATION OF STEM CELLS: FROM THE CELL TO THE BODY

A.V. Moskalev¹, B.Yu. Gumilevskiy¹, V.Ya. Apchel^{1, 2}, V.N. Tsygan¹¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia² A.I. Herzen Russian State Pedagogical University of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The phases of embryo development, starting with the formation of gametes and germ lines, are considered. This study described the differences in the selection of germ and somatic cells. The formation of true germ cells is associated with the induction of bone morphogenetic protein. The zinc-finger transcription factor is the marker of the formation of true germ cells in primates. True germ cells have two types: germ cells that form endoderm and those that form an epiblast. Their differentiation is provided by the growth factor of fibroblasts due to the signaling protein FGF4, which interacts with the FGFR2 receptor in the primary endoderm. The migration of germ cells is controlled by the factors of stromal cells. The implantation of a fertilized egg is associated with the peculiarities of the differentiation of the trophectoderm and the influence of transcription factors. Since stem cell lines are isolated from non-brain tissues, their origin and development remain not fully established. In mice, the chorion is formed from a small area of trophectoderm covered with an out-of-the-mouth mesoderm on the proximal end of the egg lumen. In humans, the chorion, together with its basis—"non-embryonic mesoderm"—is the earliest appearance of tissue emanating from the primary endoderm. Modern research has confirmed the possibility of obtaining clones from the nuclei of early blastomere embryos. However, the use of cell nuclei at later stages yielded unsatisfactory results. The use of embryonic stem nuclei has produced much better results than the use of cells in the later stages of development. Therefore, whatever the source of the cores, they should be in the G0 or G1 phase, but not in G2.

Keywords: cellular differentiation; chromosome; genes; modification; mutation; nucleic acids; phenotype; plasmids; promoter; site; stem cells; transcriptional factors; translocation.

To cite this article:

Moskalev AV, Gumilevskiy BYu, Apchel VYa, Tsygan VN. Transdifferentiation of stem cells: from the cell to the body. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):205–214. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma72190>

Received: 25.06.2021

Accepted: 20.07.2021

Published: 12.09.2021

Как представляется, основная задача изучения стволовых клеток (СК) — разработать безопасные технологии получения тканей, органов для пересадки пациентам, которые бы не отторгались. Рассмотрим основные достижения, проблемы и перспективы этой проблемы. Основные важнейшие открытия в биологии были сделаны с использованием мушки дрозофилы, свободноживущих нематод, шпорцевых лягушек, но мышь служила и служит основной моделью изучения механизмов развития млекопитающих. Исследования СК млекопитающих привели к открытию эмбриональных СК (ЭСК). Важно то, что механизмы эволюционного развития (индуцирующие, транскрипционные факторы) сохраняются от простых форм жизни к сложным. Они сохранены и у мышей и наверняка играют аналогичную роль в развитии человека [1–3]. Поэтому большая часть данных молекулярной генетики человеческого развития получена на мышах. На мышах опробованы передовые генетические методы (нокаутирование генов с использованием Cre — технологии для удаления вставок, транслокаций и инверсий на определенных участках дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) клеток для маркировки линии), которые пока нельзя использовать у человека. Также были изучены микрохирургические методы, позволяющие элиминировать эмбрион мыши из репродуктивного тракта спустя несколько дней после оплодотворения для дальнейшего развития в пробирке. Затем, через 4,5 дня, эмбрион имплантируют обратно в матку, и плацента начинает развиваться. Стало возможным имплантировать эмбрион в репродуктивный тракт после ранних стадий постимплантации в течение 2 дней в пробирке. После этого целые эмбрионы не могут развиваться *in vitro*, но отдельные зачатки органов могут [4].

Стадия эмбрионального развития у мышей выражается как полтора дня — E1.5. Важно отметить, что развитие млекопитающих связано с формированием набора внеэмбрионных структур, большинство которых образуют части плаценты. На начальных стадиях развития нет четкого различия между будущим эмбрионом и экстраэмбриональными структурами, так как клетки внутренней клеточной массы и эпибласта становятся частями плаценты. Первая фаза развития связана с формированием гамет, когда мышь еще является эмбрионом. Гаметы или зародышевые клетки (ЗК) становятся зародышевой линией, их генетические изменения могут проявиться в следующих поколениях. Все остальные клетки организма являются соматическими и их генетические изменения могут повлиять на отдельный организм, а не на потомство. Уровень отбора среди ЗК и гамет намного выше, чем у соматических клеток. Селективные механизмы включают требования к миграции ЗК, массовой гибели первичных ооцитов до наступления репродуктивной зрелости, овуляция только одного (у человека) из нескольких зрелых фолликулов яичников, подвижность сперматозоидов, чтобы пройти женский

репродуктивный тракт и выбор из сотен сперматозоидов только одного для оплодотворения [5].

Динамика механизмов формирования зиготы сопровождается повторным снижением клеток с низкой жизнеспособностью, эти процессы также уменьшают число мутаций и других неблагоприятных негенетических изменений. Истинные зародышевые клетки (Primordial Germ Cells — PGCs) образуются у животных на ранних стадиях развития. У беспозвоночных животных оплодотворенная яйцеклетка может быть представлена зародышевой цитоплазмой, в которой впоследствии формируются ЗК. У мышей PGCs образуются в результате индукции костного морфогенетического белка (Bone morphogenetic protein — BMP) из задней части эпибласта. Доказательством этого является то, что эмбрионы, не имеющие гена *Bmp4*, не образуют ЗК, и, наоборот, обработка соответствующих эпибластов BMP будет способствовать генерации PGCs. У приматов и, вероятно, у людей PGCs, в отличие от мышей, образуются из амниона. Ранним специфическим маркером образования PGCs у приматов является фактор транскрипции цинкового пальца (zinc finger transcription factor — BLIMP1), который контролирует многие процессы развития ЗК. У мышей PGCs можно визуализировать на E7.5. Они активируют экспрессию ключевых генов транскрипции в системе поддержания плюрипотентности клеток млекопитающих: область Y, определяющая пол (sex determining region — SRY или *Sox2*), и поддерживают экспрессию транспортера катионов/карнитинов 4 (organic cation/carnitine transporter 4 — *Oct4*) и *Nanog* в раннем эмбрионе. Вскоре после экспрессии *Sox2*, *Oct4*, *Nanog* PGCs проходят стадию глобальной демитилизации ДНК, и картина метилирования гистона смещается в сторону плюрипотентных СК (ПСК). Эти характеристики отражают то, что PGCs имеют многие свойства ПСК. PGCs мышей мигрируют из места своего формирования в развивающихся половых железах в энтодерму дорсальной кишки, затем в дорсальную брыжейку и в латеральную мезодерму, образующую гонады. Эта миграция в основном осуществляется в период E9.5–11.5. Миграционный путь PGCs контролируется эволюционной системой миграции клеток: фактор 1 стромальных клеток (stromal cell derived factor 1 — SDF1) или CXCL12, выделяемые латеральной мезодермой, CXCR4, G-белком, адсорбированном на PGCs. PGCs эмбрионов, не имеющих гена *CXCR4* не достигают гонад [6–7]. Будущее ЗК зависит от того, является ли эмбрион мужским или женским. Механизм формирования пола влияет не только на структуру гонад, вторичные половые признаки, но и на PGCs. Миграционные события в эмбрионах человека похожи на мышиные (рис. 1), но протекают более замедленно: PGCs визуализируются с помощью окрашивания щелочной фосфатазой в проксимальной части желточного мешка примерно на четвертой неделе, а миграция в половые железы осуществляется в течение следующих 2 недель. У мышей

PGCs включаются в корд яичек примерно на E12 и митоз приостанавливается через 1–2 дня [8].

Семенные каналы содержат клетки Сертоли, обеспечивающие питательную поддержку сперматозоидов, и клетки Лейдига, секретирующие тестостерон. У мышей миграция PGC полностью завершается к E13.5. В это время ЗК становятся гоноцитами и размножаются до E16. Затем они покоятся примерно до 4-го послеродового дня, после которого возобновляется сперматогенез. Экспрессия *Oct4* снижается после стадии миграции PGC, но сохраняется на невысоком уровне в течение всей жизни. У мужчин картина со сперматогенезом аналогична мышной, начиная с момента полового созревания. Раннее подавление мейоза сперматозоидов связано с дисрегуляцией *Syp26b1* в эмбриональном яичке. Это разрушает ретиноевую кислоту, способствует мейозу женских зародышевых клеток. Удаление гена *Syp26b1* способствует мейозу мужских PGC в эмбриональном яичке и последующей гибели [9].

Гранулезные и текальные клетки являются соматическими, происходящими из мезодермы гонад. Сама яйцеклетка окружена четким слоем внеклеточного материала (зона пеллюцида), который секретируется как самой яйцеклеткой, так и гранулезными клетками. У мышей оогония начинается с мейотической профазы. После завершения митотических делений (E13.5) образуются первичные ооциты. Репродуктивная зрелость у мышей достигается через 6 недель после рождения. К этому времени многие фолликулы регрессируют, а яичник содержит около 10 000 жизнеспособных фолликулов на различных стадиях развития. Первичные фолликулы стимулируются к росту фолликулостимулирующим гормоном (ФФГ). Гранулезные клетки размножаются, фолликулы значительно увеличиваются в размерах в антральной полости. При оптимальных условиях овуляция 8–12 яйцеклеток,

стимулируемая лютеинизирующим гормоном гипофиза (ЛН), происходит каждые 4–6 дней. В процессе овуляции первичные яйцеклетки проходят первое мейотическое деление для генерации вторичной яйцеклетки, находящейся в метафазе второго мейотического деления, и полярного тела с неиспользованным набором хромосом. Вторичные яйцеклетки выделяют протеазу, активатор плазминогена тканей, способствующий яйцеклеткам покидать яичник. Ооциты мигрируют в открытые маточные трубы, где происходит их оплодотворение. После оплодотворения второе мейотическое деление завершается выходом второго полярного тела с неиспользованным набором хромосом. У людей образуется около 7 млн первичных яйцеклеток [10]. После рождения их количество сокращается примерно до 1 млн, а к половому созреванию до 40 000. Как и у приматов, ежемесячный репродуктивный цикл контролируется гипофизом. ФФГ способствует росту до 20 фолликулов, из которых только, вероятно, один будет участвовать в процессе овуляции. За весь репродуктивный период около 400 яйцеклеток становятся доступными для оплодотворения. На 13–14-й день цикла ФФГ и ЛН способствуют овуляции. Так начинается первый цикл мейотического деления и генерация образования вторичной яйцеклетки, а также полярного тела с последующим выходом яйцеклетки из яичника. Второе мейотическое деление завершается образованием второго полярного тела. Первое полярное тело может также делиться на этом этапе, давая максимум три полярных тела [11–12].

Сперматозоиды нуждаются в активировании, что и происходит в женском репродуктивном тракте в присутствии ионов Ca^{2+} и HCO_3^{2-} . Этот процесс, называемый капациацией, сопровождается ростом внутриклеточного pH, увеличением мембранного потенциала от 30 до 50 мВ, а также некоторыми изменениями поверхности клеток, необходимыми для взаимодействия

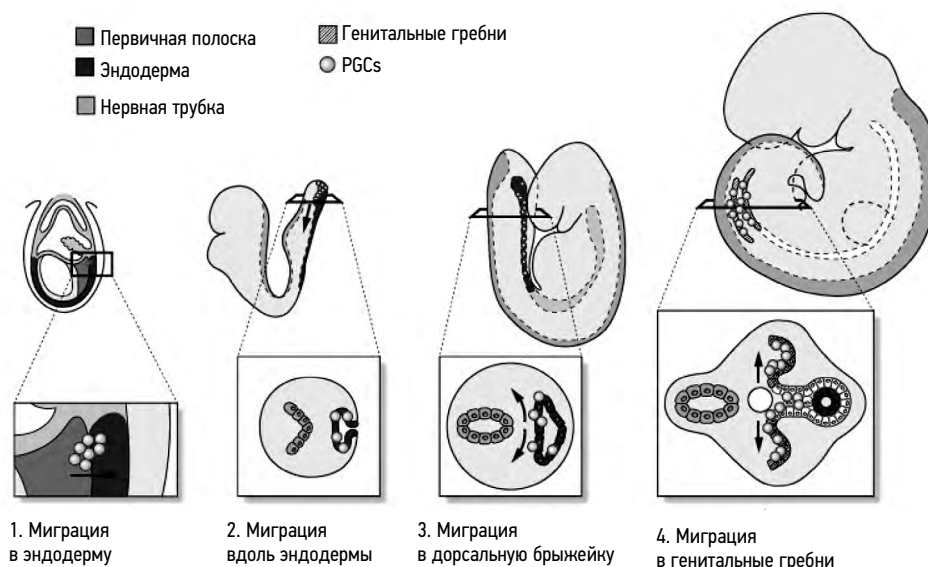


Рис. 1. Маршрут перемещения PGCs в эмбрионе мыши к гонадам

Fig. 1. Route of moving PGCs in the mouse embryo to the gonads

с *zona pellucida* яйцеклетки. Гиалуронидаза сперматозоида помогает проникнуть в скопление клеток вокруг яйцеклетки. Как только сперматозоид достигает *zona pellucida* развивается последовательность событий необходимых для успешного оплодотворения (рис. 2) [13].

Галактозил трансфераза клеточной поверхности сперматозоида связывается с углеводной цепью ZP3, глико-протеиновым компонентом *zona pellucida*. Это индуцирует акросомальную реакцию, способствуя повышению концентрации внутриклеточного кальция. Акросома сперматозоида подвергается экзоцитозу, что способствует высвобождению протеазы, разрушающую *zona pellucida* и позволяет сперматозоиду достичь поверхности яйцеклетки. ADAM-белки сперматозоидов связываются с интегринами мембраны ооцита. Это инициирует слияние сперматозоидов и яйцеклеток с использованием белка тетраспанина (CD9). Фосфолипаза С сперматозоидов активирует инозитол трифосфатный путь и способствует увеличению концентрации ионов Ca^{2+} в цитоплазме яйцеклетки.

Увеличение концентрации Ca^{2+} вызывает экзоцитоз кортикальных гранул яйцеклетки, способствует завершению второго мейотического деления, возобновлению синтеза ДНК, поступлению материнских рибонуклеиновых кислот в полисомы и общей метаболической активации. В состав кортикальных гранул входят гликозиды, протеазы, модифицирующие *zona pellucida*, прекращающие поступление других сперматозоидов, что снижает риск дополнительного оплодотворения [14]. Ядро сперматозоида деконденсируется и протамины заменяются гистонами. ДНК обоих ядер реплицируются и объединяются, чтобы сформировать митотическое веретено для первого клеточного деления эмбрионального развития. Первые несколько дней эмбрионального развития у млекопитающих называются фазой преимплантации. В этот период оплодотворенная яйцеклетка делится и генерирует экстраэмбриональные и околоплодные (рис. 3) [15].

Около двух клеточных циклов полярные и аполярные клетки имеют лабильную спецификацию, что в итоге

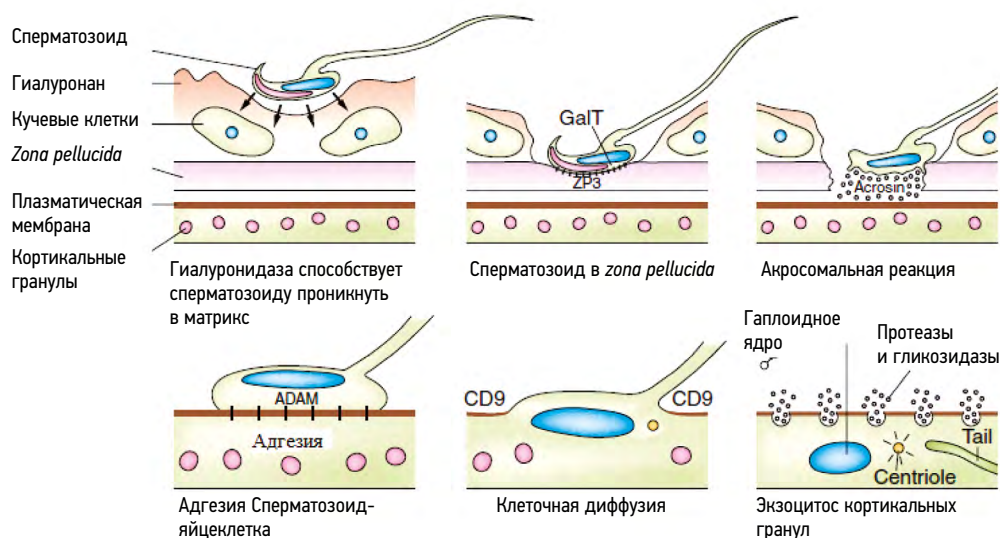


Рис. 2. Оплодотворение у мышей

Fig. 2. Fertilization in mice

ZP3 — гликопротеиновый рецептор *zona pellucida*; ADAM — дезинтеграционные и металлопротеазные белки; tail — хвост

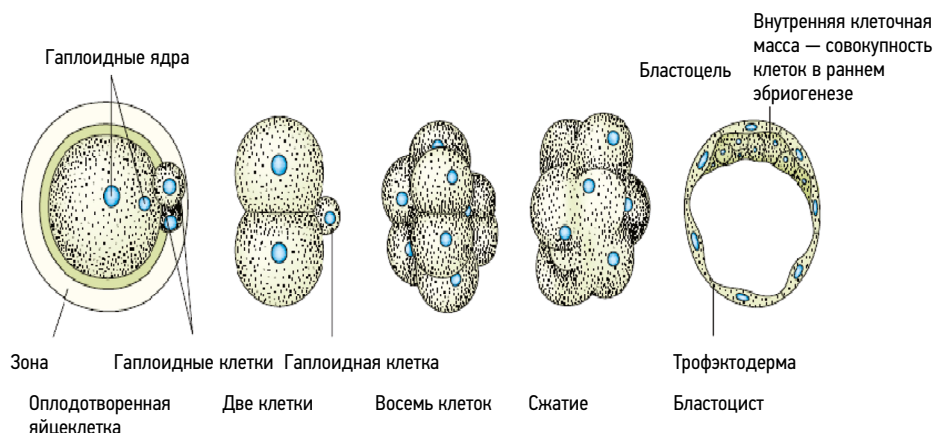


Рис. 3. Преимплантационное развитие мыши

Fig. 3. Pre-implantation development of the mouse

приводит к формированию другого типа клеток, если они перемещаются в участок между внутренней и внешней стороной. На 64-клеточной стадии они определяют, что свидетельствует об их устойчивости к изменению позиции. Этот механизм, как установлено, зависит от путей сигнализации гиппокампа, который регулирует контакт-опосредованное поведение клеток. Контактующие аполярные клетки активируют киназу 3 (serine/threonine kinase 3 — STK3/MST), фосфорилирующую транскрипционный фактор YAP1, сохраняя его в цитоплазме. В полярных клетках этот путь менее активен, поэтому YAP1 может попасть в ядро и совместно с TEAD4 регулирует экспрессию транскрипционного фактора CDX2. CDX2 подавляет экспрессию генов плюрипотентных факторов OCT4 и NANOG и активирует экспрессию различных компонентов, необходимых для дифференциации трофобласта. На этом этапе оплодотворения появляется пространство, заполненное жидкостью — бластоциста. Бластоциста увеличивается в размерах за счет поглощения жидкости и на 4,5-й (у мыши), на 6-й (у человека) день он готов к имплантации [16–17]. Исследования экспрессии генов показывают, что они сохраняют биологические характеристики плюрипотентности. Одним из важнейших генных продуктов является фермент щелочная фосфатаза, имеющий важное значение для ЭСК. При нормальном развитии мыши он впервые регистрируется при экспрессии генов зиготы, более выражен в ИСМ, но снижен в трофобласте. Экспрессия прекращается на стадии эпибласта после имплантации, но повторно появляется в ЗК. Выделяют два типа ИСМ: экспрессирующие транскрипционные факторы NANOG и GATA6. Вероятно, они генерируют спонтанно, имеют различные адгезивные клеточные поверхности, поэтому клетки, экспрессирующие GATA6, находятся рядом с бластоцелю. Они формируют энтодерму, а клетки, остающиеся внутренними, продолжают экспрессировать NANOG и формируют эпибласт. Их дифференцировку обеспечивает фактор роста фибробластов (FGF) за счет находящегося в эпибласте сигнального белка FGF4, взаимодействующего с рецептором FGFR2 в первичной энтодерме. Надо учитывать, что ингибитор сигнального белка является важным компонентом питательной среды для культуры ES-клеток. ES-клетки способны спонтанно формировать первичный энтодермальный слой, если активирующий сигнал для FGF подавляется. Но они не могут формировать трофобластический клеточный слой, если экспериментально секреция CDX2 будет усилена. Данные концепции преимплантационного периода человека схожи с таким периодом у мышей, но проходят более медленно. Так, имеет место ограничение экспрессии генов CDX2, OCT4, NANOG и GATA6, которое протекает более длительно до поздней стадии бластоциста. После имплантации имеются более существенные различия этого периода у человека и мыши [18–19].

Примерно через 4,5 дня после имплантации яйцеклетки в стенку матки, протеазы, секретируемые

трофобластом, разрушают ткань и способствуют погружению в нее бластоциста. Во время имплантации трофобласт становится районированным на отдельные участки. Часть контактирует с ИСМ или эпибластом, продолжает размножаться и образует центральный трофобласт. Другая часть пристеночного трофобласта продолжает синтез ДНК, но прекращает деление клеток и трансформируется в гигантские политенные клетки. Гигантские клетки внедряются в децидуальный эндометрий полярного трофобласта и экстраэмбриональной мезодермы для формирования плаценты. Гигантский клеточный трофобласт соединяется с материнскими сосудами и формирует зазоры, позволяющие образовывать синусоиды материнской крови в тесном контакте с эмбриональным кровообращением. Также вклад в формирование плаценты вносят крипты Дювала с экстраэмбриональной энтодермой. Клетки, контактирующие с тканью яичника, формируют висцеральный энтодерм, кубоидальные клетки которого, секретируют α -фетопроtein и трансферрин. Расположение тела плода зависит от контакта между эпибластом, висцеральным энтодермом и проксимальными тканями яичника. Однако первым видимым событием является формирование первичной полоски с задней стороны эпибласта. Полоса является областью как пролиферации клеток, так и их движения. Клетки латеральной части эпибласта мигрируют через полосу, формируют слои мезодерма и окончательного энтодерма. Полоса удлиняется, чтобы достичь уплотнения клеток яичника. Основные различия развития эмбриона человека и мыши начинаются во время имплантации. Так, бластоцисты мыши имплантируются с внешней стороны эмбриона, а бластоцисты человека с внутренней на 8–10-й день оплодотворения. Трофобласт эмбриона человека образует внутренний цитотрофобласт, являющийся трофобластической СК, которая затем дифференцируется в синцитиотрофобласт, с помощью множества сигнальных молекул, включая эпидермальный фактор роста, хорионический гонадотропин человека и глюкокортикоиды (рис. 4, 5) [20–21].

Поскольку линии СК изолированы от внезародышевых тканей, не совсем ясно их происхождение и развитие. У мышей хорион образуется из небольшой площади полярного трофобласта, покрытого внезародышевым мезодермом на проксимальной конце просвета яйцеклетки. У людей под термином хорион понимается весь трофобласт вместе с его основой — «внезародышевой мезодермой», которая и является самым ранним появлением ткани, исходящей из первичной энтодермы. Таким образом, полость хориона образуется из полости бластоцисты. У мышей амнион формируется из каудальной части первичной полоски внезародышевой мезодермы, которая выстлана эпителием эпибласта. У людей амнион формируется в результате кавитации эпибласта примерно на 9-й день. На более поздних сроках беременности амниотическая полость расширяется по отношению к полости

хориона, и амнион сливается с хорионом (см. рис. 5) [22]. Однородные близнецы человека имеют общий амнион и формируются в результате фрагментации эпибласта после имплантации. Аллантаис мыши является производным каудальной части внезародышевой мезодермы эпибласта, который включается в пуповину и способствует формированию кровеносных сосудов плаценты. У человека аллантаис формируется из эндодермальных клеток кишечника. Он также проецируется на пуповину, но является несколько рудиментарной структурой, а окружающие кровеносные структуры образуются из окружающего слоя мезодермы. У мышей термин «желточный мешок»

характеризует две структуры: париетальный желточный мешок, состоящий из трофобласта, окруженного эндодермой, и висцеральный желточный мешок, состоящий из висцеральной эндодермы, окруженной внезародышевой мезодермой. У человека желточный мешок — это полость, образуемая первичной эндодермой (гипобластом) и примыкающая к внеэмбриональной мезодерме хориона. Как только формируется пуповина, вторичный желточный мешок становится расширенной структурой, проецируемой в полость хориона. Выбор оптимального варианта жизнеспособности ЗК является важной особенностью их развития и продолжается после оплодотворения.

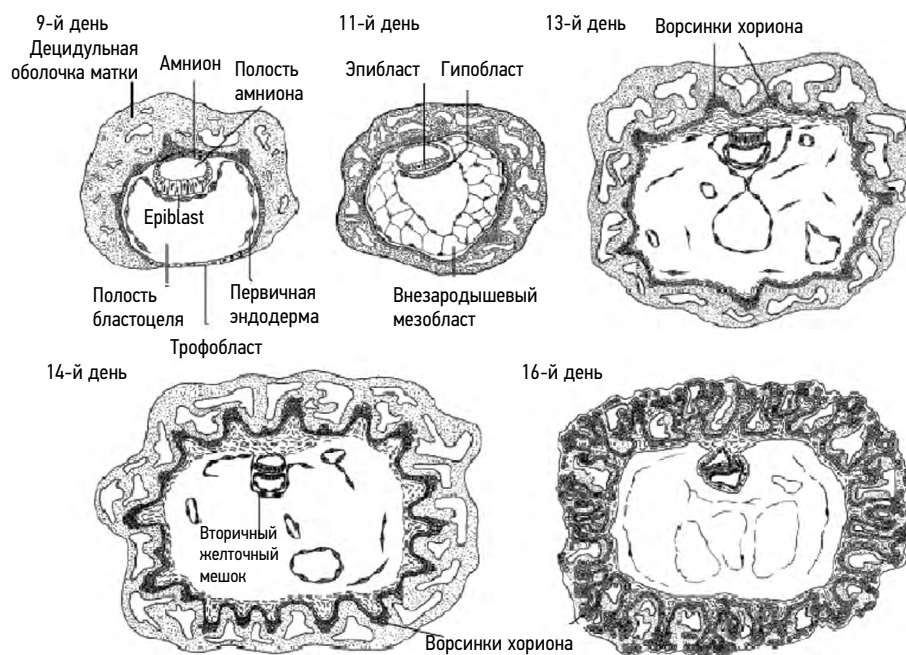


Рис. 4. Развитие яйцеклетки человека. Период формирования амниона, внезародышевой мезодермы, вторичного желточного мешка и ворсинок хориона. Диаметр оплодотворенной яйцеклетки приблизительно равен 0,6 мм в 9 дней, 0,8 мм — в 12 дней, 2,6 мм — в 16 дней (в отличие от мышиного эмбриона эпибласт человека является плоским)

Fig. 4. Early post-implantation development of the human egg. Period of formation of amnion, extra-breathed mesoderm, secondary yolk sac, and chorion lint. The diameter of the fertilized egg is approximately 0.6 mm in 9 days, 0.8 mm in 12 days, and 2.6 mm in 16 days (unlike the mouse embryo, the human epiblast is flat)

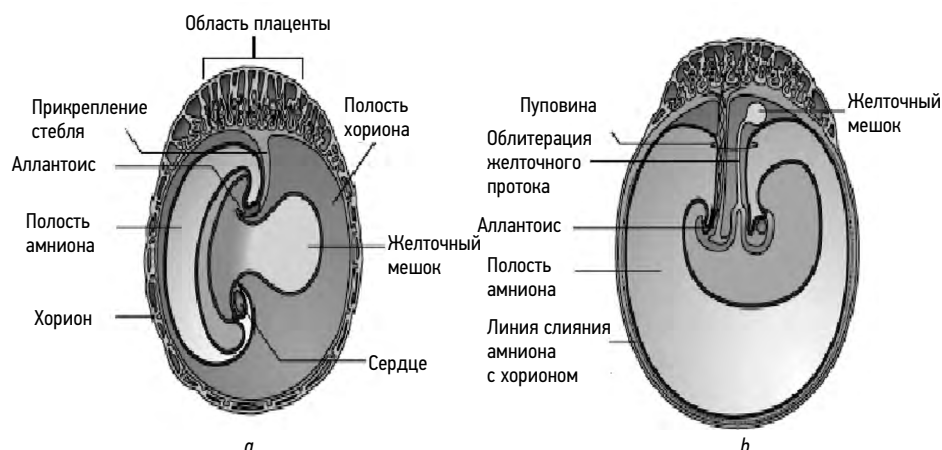


Рис. 5. Формирование внезародышевых органов и зародышевых листков в оплодотворенной яйцеклетке человека: *a* — приблизительно 3 недели от оплодотворения; *b* — приблизительно 4 недели от оплодотворения

Fig. 5. Formation of non-breath membranes in a fruitful human egg: *a* — approximately 3 weeks of fertilization; *b* — approximately 4 weeks from fertilization

Исследования нормальных и дефектных оплодотворенных яйцеклеток, полученных после овуляции, показали, что имплантируется не более 50% яйцеклеток [23–24].

Это, естественно, переносит данные проблемы на экспериментальное клонирование, связанное с заменой ядра яйцеклетки соматическим. Такие эксперименты довольно успешно были проведены на лягушках. Они показали возможность получения клонов из ядер ранних бластомеров эмбрионов. Однако использование ядер клеток на более поздних стадиях дало неудовлетворительные результаты [25–26]. Первые успешные опыты клонирования животных из дифференцированной клетки были получены с овцой Долли в 1997 г. Эти эксперименты дали толчок для преодоления технических проблем у мышей, и теперь можно получить клонированных мышей с помощью трансфера ядра соматических клеток (SCNT). Для этого необходимо использовать зрелые вторичные яйцеклетки, а не оплодотворенные яйцеклетки. Ооциты получают от суперовулирующих самок с хорионическим гонадотропином. Скопления клеток удаляются, а специальной пипеткой проникают в зону второй мейотической метафазной пластины и отбирают материал, содержащий хромосомы. Полученное и введенное донорское ядро может быть перепрограммировано в течение первых 6 ч. Затем яйцеклетка активируется воздействием ионов стронция, вызывающих повторяющиеся внутренние импульсы кальция, типичные для естественной активации яйцеклеток. После этого SCNT-яйцеклетки развиваются до бластоцист, которые имплантируются в матку приемных самок-матерей.

Использование ядер эмбриональных СК дало гораздо лучшие результаты по сравнению с клетками более поздних стадий развития [27–28].

Хотя уровень успеха использования дифференцированных клеток был невысок, но он и не был нулевым. Так, мыши были клонированы из Т- и В-лимфоцитов с характерными произошедшими изменениями ДНК, Т-клеточного рецептора, которые сохранились в клетках клонированных мышей. Таким образом, каким бы ни был источник ядер, они должны находиться в фазе G1 или G0, но не в G2. В клонах, полученных от самок доноров, инактивированная X-хромосома активируется в процессе перепрограммирования. Частично может происходить и случайная реактивация, но существующая тенденция инактивации X-хромосомы стандартными механизмами говорит о постоянной эпигенетической памяти инактивации. Из-за эрозии теломер донорского ядра они могут быть короткими. Их длина может быть восстановлена в период развития клона. Невысокий успех клонирования на современном этапе мышей и крупного рогатого скота связан с наличием аномалий, полученных при дефектах плацентарного развития. Кроме того, модели экспрессии генов как клонированных мышей, так и их плацент часто являются неэффективными [29–31].

Таким образом, рассмотренные далеко не полные механизмы дифференцировки СК до плода отражают очень сложные механизмы. Они во многом становятся понятными теоретически, но существующие технологические проблемы современного этапа пока еще отодвигают получение донорских трансплантатов *in vitro*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Москалев А.В., Сбойчаков В.Б., Рудой А.С. Общая иммунология с основами клинической иммунологии. М.: Гэотар-Медиа, 2015. 351 с.
2. Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Сбойчаков В.Б. Медицинская иммунология с вопросами иммунной недостаточности и основами клинической иммунологии. СПб.: ВМА, 2019. 327 с.
3. Ярилин А.А. Иммунология / А.А. Ярилин. М.: Гэотар-Медиа, 2010. 957 с.
4. Kang H.W., Lee S.J., Ko I.K., et al. A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity // *Nat Biotechnol*. 2016. Vol. 34, No. 3. P. 312–319. DOI: 10.1038/nbt.3413
5. Augui S., Nora E.P., Heard E. Regulation of X-chromosome inactivation by the X-inactivation centre // *Nat Rev Genet*. 2011. Vol. 12, No. 6. P. 429–442. DOI: 10.1038/nrg2987
6. Hilton I.B., D'Ippolito A.M., Vockley C.M., et al. Epigenome editing by a CRISPR-Cas9-based acetyltransferase activates genes from promoters and enhancers // *Nat Biotechnol*. 2015. Vol. 33, No. 5. P. 510–517. DOI: 10.1038/nbt.3199
7. Gjorevski N., Ranga A., Lutolf M.P. Bioengineering approaches to guide stem cell-based organogenesis. *Development*. 2014. Vol. 141, No. 9. P. 1794–804. DOI: 10.1242/dev.101048
8. Kern S., Eichler H., Stoeve J., et al. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue // *Stem Cells*. 2006. Vol. 24, No. 5. P. 1294–1301. DOI: 10.1634/stemcells.2005-0342
9. Lee J.H., Kemp D.M. Human adipose-derived stem cells display myogenic potential and perturbed function in hypoxic conditions // *Biochem Biophys Res Commun*. 2006. Vol. 341, No. 3. P. 882–888. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.01.038
10. Geraghty R.J., Capes-Davis A., Davis J.M., et al. Cancer Research UK. Guidelines for the use of cell lines in biomedical research // *Br J Cancer*. 2014. Vol. 111, No. 6. P. 1021–1046. DOI: 10.1038/bjc.2014.166
11. Li B., Zeng Q., Wang H., et al. Adipose tissue stromal cells transplantation in rats of acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2007. Vol. 18, No. 3. P. 221–227. DOI: 10.1097/MCA.0b013e32801235da
12. Liu N., Zang R., Yang S.T., et al. Stem cell engineering in bioreactors for large-scale bioprocessing // *Engineering in Life Sciences*. 2014. Vol. 14, No. 1. P. 4–15. DOI.org/10.1002/elsc.201300013
13. Nomikos M., Swann K., Lai F.A. Starting a new life: sperm PLC-zeta mobilizes the Ca²⁺ signal that induces egg activation and embryo development: an essential phospholipase C with implications

for male infertility // *Bioessays*. 2012. Vol. 34, No. 2. P. 126–134. DOI: 10.1002/bies.201100127

14. Richardson B.E., Lehmann R. Mechanisms guiding primordial germ cell migration: strategies from different organisms // *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010. Vol. 11, No. 1. P. 37–49. DOI: 10.1038/nrm2815

15. Rossant J., Tam P.P.L. New Insights into Early Human Development: Lessons for Stem Cell Derivation and Differentiation // *Cell Stem Cell*. 2017. Vol. 20, No. 1. P. 18–28. DOI: 10.1016/j.stem.2016.12.004.

16. Sasaki K., Nakamura T., Okamoto I., et al. The Germ Cell Fate of Cynomolgus Monkeys Is Specified in the Nascent Amnion // *Dev Cell*. 2016. Vol. 39, No. 2. P. 169–185. DOI: 10.1016/j.devcel.2016.09.007

17. Slack J.M.W. The science of stem cells. Wiley, 2018. P. 248.

18. Sternberg S.H., Redding S., Jinek M., et al. DNA interrogation by the CRISPR RNA-guided endonuclease Cas9 // *Nature*. 2014. Vol. 507, No. 7490. P. 62–67. DOI: 10.1038/nature13011

19. Zia S., Mozafari M., Natasha G., et al. Hearts beating through decellularized scaffolds: whole-organ engineering for cardiac regeneration and transplantation // *Crit Rev Biotechnol*. 2016. Vol. 36, No. 4. P. 705–715. DOI: 10.3109/07388551.2015.1007495

20. Abbas A.K., Lichtman A.N., Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 9th edition. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company. 2018. P. 565.

21. McDonald J.I., Celik H., Rois L.E., et al. Reprogrammable CRISPR/Cas9-based system for inducing site-specific DNA methylation // *Biol Open*. 2016. Vol. 5, No. 6. P. 866–874. DOI: 10.1242/bio.019067

22. Gilbert L.A., Larson M.H., Morsut L., et al. CRISPR-mediated modular RNA-guided regulation of transcription in eukaryotes // *Cell*. 2013. Vol. 154, No. 2. P. 442–451. DOI: 10.1016/j.cell.2013.06.044

23. Sasai Y. Next-generation regenerative medicine: organogenesis from stem cells in 3D culture // *Cell Stem Cell*. 2013. Vol. 12, No. 5. P. 520–530. DOI: 10.1016/j.stem.2013.04.009

24. Zetsche B., Gootenberg J.S., Abudayeh O.O., et al. Cpf1 is a single RNA-guided endonuclease of a class 2 CRISPR-Cas system // *Cell*. 2015. Vol. 163, No. 3. P. 759–771. DOI: 10.1016/j.cell.2015.09.038

25. Bhaya D., Davison M., Barrangou R. CRISPR-Cas systems in bacteria and archaea: versatile small RNAs for adaptive defense and regulation // *Annu Rev Genet*. 2011. Vol. 45. P. 273–297. DOI: 10.1146/annurev-genet-110410-132430

26. Cai L., Johnstone B.H., Cook T.G., Liang Z., et al. Suppression of hepatocyte growth factor production impairs the ability of adipose-derived stem cells to promote ischemic tissue revascularization // *Stem Cells*. 2007. Vol. 25, No. 12. P. 3234–3243. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0388

27. Thakore P.I., D'Ippolito A.M., Song L., et al. Highly specific epigenome editing by CRISPR-Cas9 repressors for silencing of distal regulatory elements // *Nat Methods*. 2015. Vol. 12, No. 12. P. 1143–1149. DOI: 10.1038/nmeth.3630

28. Wu Y., Chen L., Scott P.G., et al. Mesenchymal stem cells enhance wound healing through differentiation and angiogenesis // *Stem Cells*. 2007. Vol. 25, No. 10. P. 2648–2659. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0226

29. Ison K., De Nardin E. Contemporary clinical immunology and serology. New Jersey: Upper Saddle River, 2013. 439 p.

30. Rose N.R., Mackay I.R. The autoimmune diseases. 5th edition. Philadelphia, 2018. 1265 p.

31. Zabriskie J.B. Essential clinical immunology. N.Y., 2009. 362 p.

REFERENCES

1. Moskalev AV, Sboichakov VB, Rudoi AS. *Obschaya immunologiya s osnovami klinicheskoi immunologii*. Moscow: Geotar-Media; 2015. P. 351. (In Russ.).

2. Moskalev AV, Gumilevskiy BY, Sboychakov VB. *Medicinskaya immunologiya s voprosami immunnoy nedostatochnosti i osnovami klinicheskoy immunologii*. Saint Petersburg: VMA. 2019;327. (In Russ.).

3. Yarilin AA. *Immunologia*. Moscow: Geotar-Media; 2010. P. 957. (In Russ.).

4. Kang H.W., Lee S.J., Ko I.K., et al. A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity. *Nat Biotechnol*. 2016;34(3):312–319. DOI: 10.1038/nbt.3413

5. Augui S, Nora EP, Heard E. Regulation of X-chromosome inactivation by the X-inactivation centre. *Nat Rev Genet*. 2011;12(6):429–442. DOI: 10.1038/nrg2987

6. Hilton IB, D'Ippolito AM, Vockley CM, et al. Epigenome editing by a CRISPR-Cas9-based acetyltransferase activates genes from promoters and enhancers. *Nat Biotechnol*. 2015;33(5):510–517. DOI: 10.1038/nbt.3199

7. Gjorevski N, Ranga A, Lutolf MP. Bioengineering approaches to guide stem cell-based organogenesis. *Development*. 2014;141(9):1794–804. DOI: 10.1242/dev.101048

8. Kern S, Eichler H, Stoeve J, et al. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells*. 2006;24(5):1294–1301. DOI: 10.1634/stemcells.2005-0342

9. Lee J.H., Kemp D.M. Human adipose-derived stem cells display myogenic potential and perturbed function in hypoxic

conditions. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;341(3):882–888. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.01.038

10. Geraghty R.J., Capes-Davis A, Davis J.M., et al. Cancer Research UK. Guidelines for the use of cell lines in biomedical research. *Br J Cancer*. 2014;111(6):1021–1046. DOI: 10.1038/bjc.2014.166

11. Li B, Zeng Q, Wang H, et al. Adipose tissue stromal cells transplantation in rats of acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2007;18(3):221–227. DOI: 10.1097/MCA.0b013e32801235da

12. Liu N, Zang R, Yang S.T., et al. Stem cell engineering in bioreactors for large-scale bioprocessing. *Engineering in Life Sciences*. 2014;14(1):4–15. DOI.org/10.1002/elsc.201300013

13. Nomikos M, Swann K, Lai F.A. Starting a new life: sperm PLC-zeta mobilizes the Ca²⁺ signal that induces egg activation and embryo development: an essential phospholipase C with implications for male infertility. *Bioessays*. 2012;34(2):126–134. DOI: 10.1002/bies.201100127

14. Richardson B.E., Lehmann R. Mechanisms guiding primordial germ cell migration: strategies from different organisms. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010;11(1):37–49. DOI: 10.1038/nrm2815

15. Rossant J, Tam P.P.L. New Insights into Early Human Development: Lessons for Stem Cell Derivation and Differentiation. *Cell Stem Cell*. 2017;20(1):18–28. DOI: 10.1016/j.stem.2016.12.004.

16. Sasaki K, Nakamura T, Okamoto I, et al. The Germ Cell Fate of Cynomolgus Monkeys Is Specified in the Nascent Amnion. *Dev Cell*. 2016;39(2):169–185. DOI: 10.1016/j.devcel.2016.09.007

17. Slack J.M.W. *The science of stem cells*. Wiley; 2018. P. 248.

18. Sternberg SH, Redding S, Jinek M., et al. DNA interrogation by the CRISPR RNA-guided endonuclease Cas9. *Nature*. 2014;507(7490):62–67. DOI: 10.1038/nature13011
19. Zia S, Mozafari M, Natasha G, et al. Hearts beating through decellularized scaffolds: whole-organ engineering for cardiac regeneration and transplantation. *Crit Rev Biotechnol*. 2016;36(4):705–715. DOI: 10.3109/07388551.2015.1007495
20. Abbas AK, Lichtman AN, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 9th edition. Philadelphia, Pennsylvania: WB. Saunders Company 2018. P. 565.
21. McDonald JI, Celik H, Rois LE, et al. Reprogrammable CRISPR/Cas9-based system for inducing site-specific DNA methylation. *Biol Open*. 2016;5(6):866–874. DOI: 10.1242/bio.019067
22. Gilbert LA, Larson MH, Morsut L, et al. CRISPR-mediated modular RNA-guided regulation of transcription in eukaryotes. *Cell*. 2013;154(2):442–451. DOI: 10.1016/j.cell.2013.06.044
23. Sasai Y. Next-generation regenerative medicine: organogenesis from stem cells in 3D culture. *Cell Stem Cell*. 2013;12(5):520–530. DOI: 10.1016/j.stem.2013.04.009
24. Zetsche B, Gootenberg JS, Abudayyeh OO, et al. Cpf1 is a single RNA-guided endonuclease of a class 2 CRISPR-Cas system. *Cell*. 2015;163(3):759–771. DOI: 10.1016/j.cell.2015.09.038
25. Bhaya D, Davison M, Barrangou R. CRISPR-Cas systems in bacteria and archaea: versatile small RNAs for adaptive defense and regulation. *Annu Rev Genet*. 2011;45:273–297. DOI: 10.1146/annurev-genet-110410-132430
26. Cai L, Johnstone BH, Cook TG, Liang Z, et al. Suppression of hepatocyte growth factor production impairs the ability of adipose-derived stem cells to promote ischemic tissue revascularization. *Stem Cells*. 2007;25(12):3234–3243. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0388
27. Thakore PI, D'Ippolito AM, Song L, et al. Highly specific epigenome editing by CRISPR-Cas9 repressors for silencing of distal regulatory elements. *Nat Methods*. 2015;12(12):1143–1149. DOI: 10.1038/nmeth.3630
28. Wu Y, Chen L, Scott PG, et al. Mesenchymal stem cells enhance wound healing through differentiation and angiogenesis. *Stem Cells*. 2007;25(10):2648–2659. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0226
29. Ison K, De Nardin E. *Contemporary clinical immunology and serology*. New Jersey: Upper Saddle River; 2013. 439 p.
30. Rose NR, Mackay IR. *The autoimmune diseases*. 5th edition. Philadelphia; 2018. 1265 p.
31. Zabriskie JB. *Essential clinical immunology*. N.Y., 2009. 362 p.

ОБ АВТОРАХ

***Александр Витальевич Москалев**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: alexmav195223@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3403-3850

Борис Юрьевич Гумилевский, доктор медицинских наук, профессор

Василий Яковлевич Апчел, доктор медицинских наук, профессор; ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; RESEARCHER: E-8190-2019; SCHOLAR: g9EKlssAAAAJ&hl; SPIN-код: 4978-0785

Василий Николаевич Цыган, доктор медицинских наук, профессор; ORCID: 0000-0003-1199-0911; SPIN-код: 7215-6206

AUTHORS INFO

***Alexander V. Moskalev**, doctor of medical sciences, professor; e-mail: alexmav195223@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3403-3850

Boris Yu. Gumilevsky, doctor of medical sciences, professor

Vasiliy Ya. Apcel, doctor of medical sciences, professor; ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; RESEARCHER: E-8190-2019; SCHOLAR: g9EKlssAAAAJ&hl; SPIN code: 4978-0785

Vasiliy N. Tsygan, doctor of medical sciences, professor; ORCID: 0000-0003-1199-0911; SPIN-код: 7215-6206

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Обзорная статья

УДК 612.275.1:613.12:616-001.12: 616-001.18: 616-092.12

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71182>

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФОРМИРОВАНИЯ ДЕЗАДАПТАЦИЙ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ И ПОЛЯРНЫХ ЗОН

А.Е. Ким¹, Е.Б. Шустов², А.В. Лемещенко¹, В.Н. Цыган¹¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия² Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Рассматриваются патофизиологические особенности формирования дезадаптаций в горно-холодовых условиях как проявление синдрома взаимного отягощения. Методической базой исследования стал контент-анализ, проводимый по широкому кругу литературных источников, характеризующих переносимость человеком воздействия комплекса факторов высокогорья и полярных зон. Установлено, что при одновременном воздействии гипоксии и гипотермии значимыми с патофизиологической точки зрения будут пересекающиеся звенья терминологических «троп», зачастую имеющих диаметрально противоположную динамику изменений характеризуемых понятий. Так, в терминологической митохондриальной «тропе» энергетического обмена присутствует экспрессия разобщающих белков, которая для повышения переносимости гипотермии должна активизироваться и переключить энергетический обмен на преимущественную утилизацию жирных кислот, а в условиях гипоксии — наоборот, угнетаться для поддержания доступного клеткам уровня аденозинтрифосфорной кислоты. В терминологической «тропе» компенсаторных реакций в ответ на гипоксемию присутствует объем легочной вентиляции, который для улучшения переносимости гипоксии должен нарастать, что в условиях горно-холодового воздействия ведет к усилению теплопотерь и ухудшению переносимости низких температур. Выявлено, что между факторами гипоксии и гипотермии может формироваться синергичное взаимодействие, проявляющееся развитием синдрома взаимного отягощения, проявлением которого будет существенное снижение функциональных возможностей организма и, как итог, — работоспособности. Показано, что горно-холодовая дезадаптация с максимальной вероятностью будет проявляться нарушениями со стороны центральной нервной системы, снижением физической работоспособности и истощением функциональных и регуляторных резервов организма, функциональной иммунной недостаточностью, снижением регенераторного потенциала, развитием синдрома эндогенной интоксикации. С высокой степенью вероятности может быть выявлено значимое синергичное взаимодействие гипоксии и гипотермии в отношении показателей легочной вентиляции, газов крови (гиперкапния), кислотно-основного равновесия (газовый алкалоз, лактацидоз), частоты сердечных сокращений (тахикардия), артериального давления (гипотония), центрального венозного давления (повышение), вязкости крови (повышение) и ее свертываемости (гиперкоагуляция), процессов перекисного и свободнорадикального окисления (активация), катаболизма белков (усиление). Указанные изменения будут негативно влиять на функциональное состояние специалистов, выполняющих сложные профессиональные задачи в условиях полярных широт.

Ключевые слова: гипоксия; гипотермия; Арктика; горно-холодовая дезадаптация; коморбидность; синдром полярного напряжения; функциональное состояние.

Как цитировать:

Ким А.Е., Шустов Е.Б., Лемещенко А.В., Цыган В.Н. Патофизиологические основы формирования дезадаптаций в условиях высокогорья и полярных зон // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 215–222. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71182>

Overview article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71182>

PATHOPHYSIOLOGICAL BASES OF MALADJUSTMENT FORMATION IN HIGH MOUNTAINS AND POLAR ZONES

A.E. Kim¹, E.B. Shustov², A.V. Lemeshchenko¹, V.N. Tsygan¹¹ Military Medical Academy named after CM. Kirov Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia² Scientific and Clinical Center of Toxicology named after acad. S.N. Golikov FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The pathophysiological features of the development of maladjustment under mountain-cold conditions as a manifestation of the syndrome of mutual burdening are considered. In this study, contents of various literary sources, characterizing a person's resistance to the effects of a complex of factors under high mountains and polar zones conditions, were analyzed. With the simultaneous exposure to hypoxia and hypothermia from a pathophysiological point of view, intersecting links of terminological "paths," often having diametrically opposite dynamics of changes in the characterized concepts, will be significant. Thus, in the terminological mitochondrial "pathway" of energy metabolism, uncoupling proteins are present, which, to increase the resistance to hypothermia, should be activated to switch the energy metabolism to predominantly use fatty acids. However, hypoxic conditions should be suppressed to maintain the level of adenosine triphosphate acid available for cells. In the terminological tract of compensatory reactions in response to hypoxemia, the volume of pulmonary ventilation is released, which must increase to improve tolerance to hypoxia, which, under mountain-cold conditions, increased heat loss and promote the deterioration of the condition, i.e., tolerance to low temperatures. Under hypoxic and hypothermic conditions, a synergistic interaction can form, which can be manifested by the development of a syndrome of mutual burdening, which will result in a significant decrease in the functional capabilities of the body, result, and productivity. Maladjustment to mountain cold, with maximum probability, will manifest as disorders of the central nervous system, decreased physical performance, depletion of the functional and regulatory reserves of the body, functional immunodeficiency, decreased regenerative potential, and development of endogenous intoxication. With a high degree of probability, a significant synergistic interaction of hypoxia and hypothermia can be found in relation to the indicators of pulmonary ventilation, blood gases (hypercapnia), acid-base balance (gas alkalosis and lactic acidosis), heart rate (tachycardia), blood pressure (hypotension), central venous pressure (increase), blood viscosity (increase) and its coagulability (hypercoagulation), peroxide and free radical oxidation (activation), and protein catabolism (increase). These changes will negatively affect the functional state of specialists performing complex professional tasks in polar latitudes.

Keywords: hypoxia; hypothermia; Arctic; mountain-cold maladjustment; comorbidity; polar tension syndrome; functional state.

To cite this article:

Kim AE, Shustov EB, Lemeshchenko AV, Tsygan VN. Pathophysiological bases of maladjustment formation in high mountains and polar zones. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):215–222. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71182>

ВВЕДЕНИЕ

В связи с активным освоением районов Арктического региона и развитием исследований в Антарктиде человек все чаще стал подвергаться выраженному охлаждающему действию внешней среды. Воздействие низких температур, как острое, так и хроническое, несмотря на совершенствование снаряжения, становится главным спутником человека при работах, связанных с промышленным освоением арктического побережья, работе на шельфовых площадках добычи полезных ископаемых, проводке судов по северному морскому пути. Даже легкая степень гипотермии сопровождается резким снижением как физической, так и операторской работоспособности, снижает возможности человека по качественному выполнению задач профессиональной деятельности [1]. Связанная с необходимостью повышения теплопродукции интенсификация обменных процессов ведет к увеличению потребления кислорода в 2,5 раза даже при кратковременном воздействии холодового фактора. Так, уровень суточных энергозатрат у людей, занятых одной и той же физической работой, в Арктике на 15–30% выше, чем в условиях умеренного климата.

К категории дезадаптационных состояний, сопряженных с воздействием охлаждающего микроклимата, могут быть отнесены синдромы общего переохлаждения и «полярного напряжения» [2–4]. В патогенезе общего переохлаждения на ранних стадиях процесса существенную роль играет этиологический фактор — охлаждающее воздействие внешней среды, он находится вне организма, воздействуя на него опосредованно, через рецепторные поля кожи и слизистых оболочек, формируя при этом типичную картину стрессовой активации центральной нервной системы (ЦНС), вегетативной и эндокринной регуляции, перестраивая при этом тепловые потоки, связанные с кровоснабжением тканей, для снижения теплопотерь. Со временем, при непрекращающемся внешнем холодовом воздействии и снижении температуры отдельных участков и ядра тела, присоединяется «внутренний» этиологический фактор — гипотермия организма, формирующая вторичные нарушения в функционировании органов и тканей. Именно снижение температуры крови и внутренних органов во многом определяет дальнейшее течение клинической картины охлаждения и является одним из основных звеньев в патогенезе переохлаждения.

Хроническое охлаждение ведет к длительному стрессовому напряжению механизмов терморегуляции и рассогласованию вегетативной регуляции при развитии холодового дезадаптационного синдрома [5, 6].

Для поддержания постоянной температуры ядра тела организм использует два механизма — ограничение теплоотдачи и усиление теплопродукции [7, 8]. Ограничение теплоотдачи обеспечивается периферической

вазоконстрикцией, максимально выраженной на уровне кожного покрова, и внутримышечной вазодилатацией, степень которой зависит от локализации охлаждения [9]. Увеличение производства тепла в ответ на действие низких температур может протекать как посредством мышечного термогенеза (холодовая дрожь, при которой энергия не используется для выполнения физической работы), а также путем химического термогенеза. Активация химического термогенеза осуществляется экспрессией в бурой жировой клетчатке и скелетных мышцах специализированных белков — разобщителей окислительного фосфорилирования, она не предотвращает развития охлаждения, а рассматривается как «аварийный» способ защиты от холода [9, 10].

Особое место в ряду дезадаптационных состояний, сопряженных с длительным воздействием условий низких температур, занимает синдром полярного напряжения — специфическая форма хронического психоэмоционального напряжения, характеризующаяся глубокими нарушениями энергетических механизмов жизнедеятельности на клеточном уровне [12]. Проявляется симптомами астенизации, «полярной» одышкой, нарушениями биоритмологической организации физиологических функций, различными формами бессонницы или патологической сонливости, повышенной утомляемостью, развитием тревожно-депрессивных состояний. Синдром связан с комплексом физических (в особенности гелиомагнитных), биологических, психофизиологических, экологических и социально-психологических факторов. Основными механизмами формирования синдрома полярного напряжения, по данным ряда авторов [3, 11–14], являются:

- 1) истощение субстратов антиоксидантной защиты и снижение активности ее ферментативного звена, приводящие к избыточной активации процессов перекисного окисления липидов, нарушение целостности и функциональной активности внутриклеточных мембран;
- 2) снижение мощности детоксикационных и выделительных процессов, направленных на удаление продуктов распада поврежденных тканей или недоокисленных субстратов метаболизма;
- 3) расстройства общего метаболизма, северная полярная тканевая гипоксия;
- 4) функциональная иммунная недостаточность, угнетение неспецифического иммунитета, гипореактивность Т-системы иммунитета;
- 5) расстройства эндокринной регуляции, связанные с гипофункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, щитовидной и поджелудочной желез, половых органов;
- 6) регенераторно-пластическая недостаточность, значительное снижение биосинтетических процессов в клетках, что может проявляться различными дистрофическими процессами в миокарде, печени, почках, других органах;

Таблица 1. Литературные источники, включенные в контент-анализ**Table 1.** Literary sources included in the content analysis

Источник	Горная гипоксия	Гипотермия	Горно-холодовая дезадаптация
Монографии	53	18	16
Диссертации	25	7	1
Статьи в научных журналах	33	10	6

7) нарушения электромагнитного гомеостаза;

8) нарастание функциональной межполушарной асимметрии;

9) десинхроноз;

10) психоэмоциональное напряжение;

11) метеопатии.

Эти звенья патогенеза могут проявляться как по отдельности, так и вместе, определяя индивидуальную картину развития синдрома полярного напряжения.

Выраженная гипотермия всегда сопровождается кислородным голоданием тканей, в формировании которого присутствуют элементы респираторной, циркуляторной и гемической гипоксии, в связи с чем возникает научная задача определения роли гипоксии в формировании нарушений здоровья, типичных для высокоширотных регионов. С этой целью могут быть использованы различные методические подходы, включая контент-анализ с построением графов связей между проявлениями и механизмами гипоксических и холодовых поражений. Особая значимость взаимодействия между этими факторами проявляется в процессе их одновременного воздействия на человека, например, в горах зимой, на высокогорных антарктических станциях, при нахождении людей в обедненной кислородом среде при воздействии низких температур.

Цель исследования — выявление патофизиологических особенностей формирования дезадаптаций в горно-холодовых условиях как проявления синдрома взаимного отягощения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методической базой исследования стал контент-анализ, проводимый по широкому кругу литературных источников, характеризующих переносимость человеком воздействия комплекса факторов высокогорья и полярных зон. Суть контент-анализа заключается в выявлении ключевых понятий, терминов, характеристик в опубликованных научных текстах, оценке взаимосвязей их между собой, механизмов возможного взаимодействия и его последствий [15, 16]. Сформированные смысловые карты по каждому из неблагоприятных воздействующих факторов были объединены по принципу общего звена, что позволило далее анализировать их смысловые взаимосвязи.

Исходные научные источники, включенные в процедуру контент-анализа, представлены в табл. 1.

Анализ распределения времени выхода монографий показывает, что подавляющее число их приходится на периоды 1960–1980 и 1981–2000 гг. (40 и 34% соответственно), причем они примерно в разной пропорции затрагивают действие анализируемых факторов по отдельности. На период до 1960 г. приходится 9% монографий, 2001–2015 гг. — 11%, на период после 2015 г. — 6%, причем в них появляются специфические разделы, посвященные одновременному воздействию на человека как гипоксии, так и гипотермии. Среди последних наиболее значимых монографий в контент-анализ были включены монография Л.Д. Лукьяновой [18] и цикл монографий В.С. Новикова и др. [3, 6, 18].

Из вошедших в аналитический массив диссертационных работ 57% составили диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских или биологических наук. К работам последних лет относится диссертационное исследование [20].

Включенные в контент-анализ статьи представлены как русскоязычными (60%), так и иностранными (40) публикациями. Для русскоязычных публикаций был характерен период с 1981 по 2000 г. (29%) и 2001–2015 гг. (46%), за последние 5 лет отмечено 5% отобранных для контент-анализа публикаций. Для иностранных публикаций максимум публикаций отмечен для диапазона 1961–1980 г. (40%), причем публикаций, направленных на изучение эффектов или механизмов одновременного воздействия гипоксии и гипотермии, выявлено не было. Основная масса статей (44%) была опубликована в профильных журналах физиологического профиля («Физиологический журнал СССР», «Физиология человека», «Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова», «Авиакосмическая и экологическая медицина», «Бюллетень экспериментальной медицины», Journal of Applied Physiology, Federation Proceedings, Journal of Physiology Proceedings, American Journal of Physiology, Japan Journal of Physiology, Canadian Journal of Biochemistry and Physiology, Aerospace Medicine и др.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Смысловые карты, подготовленные в ходе контент-анализа понятий «гипоксия» и «гипотермия», позволили сформировать несколько терминологических «областей» и «троп». Под терминологической «областью» понимается совокупность терминов и понятий, характеризующих значимую самостоятельную общность черт исследуемого

понятия. Так, например, в смысловой карте понятия «гипоксия» такой терминологической «областью» может считаться группа терминов, характеризующих газообмен кислорода и углекислого газа (гипоксическая гипоксия, гипобарическая гипоксия, гемическая гипоксия, геморрагическая гипоксия, респираторная гипоксия, циркуляторная гипоксия, гипоксемия, гиперкапния, гипокапния, метаболический ацидоз, респираторный алкалоз; парциальное давление кислорода или углекислого газа во вдыхаемом воздухе, альвеолярном пространстве, артериальной крови, капиллярном русле, венозной крови; альвеолярно-капиллярный барьер, гистогематический барьер; диссоциация оксигемоглобина, кривая диссоциации оксигемоглобина, диффузия кислорода в ткани, диффузия углекислого газа, растворение газов в крови, гемоглобин и его модификации, эритроцит и его структура, ретикулоцит, эритробласт и др.). Другими значимыми терминологическими «областями» при контент-анализе понятия «гипоксия» являются компенсаторно-приспособительные реакции (гипервентиляция, гипоксическая тахикардия, гиперциркуляция, перестройка микроциркуляторного русла, сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина, усиление эритропоэза, гипоксия-индуцибельный фактор, экспрессия генов, адаптация, акклиматизация, преко кондиционирование и др.), митохондрии и энергетический обмен (анаэробный гликолиз, окислительное фосфорилирование, цикл трикарбоновых кислот, митохондрии, митохондриальные мембраны, транспорт электронов, транспорт протонов, цитохром-оксид, убихинон, мультиферментные комплексы окисления, кофакторы, субстраты, митохондриальные переносчики и др.), а также область дезадаптации и горной патологии (острая горная болезнь, горная эйфория, высокогорный отек легких, высокогорный отек мозга, хроническая горная болезнь, андская болезнь, средства профилактики, антигипоксиканты и др.).

Под терминологической «тропой» при контент-анализе понимается логически последовательная цепочка терминов и уточняющих смысловых характеристик, приводящей к ключевой для понимания информации. Именно терминологические «тропы» представляют особый интерес с точки зрения патофизиологии, поскольку они отражают уровень проработки патогенеза того или иного патологического процесса или состояния организма, возможных механизмов саногенеза, определяющих эффективность подходов к профилактике, лечению и реабилитации. В качестве примера терминологической тропы приведем группу понятий, характеризующих теплопродукцию при гипотермии — холодовой стресс, активация гипоталамических ядер, высвобождение тиреотропин-рилизинг-гормона, выброс тиреотропного гормона, повышение активности щитовидной железы, повышение уровня трийодтиронина в крови, бурая жировая ткань, разобщающие белки — термогенины, экспрессия генов разобщающих

белков, транспорт протонов на внутренней мембране митохондрий, скорость генерации аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), коэффициент полезного действия окислительного фосфорилирования, рассеивание энергии химических связей при окислении в виде тепла.

При одновременном воздействии гипоксии и гипотермии значимыми с патофизиологической точки зрения будут пересекающиеся звенья терминологических «троп», зачастую имеющих диаметрально противоположную динамику изменений характеризуемых понятий. Так, в терминологической митохондриальной «тропе» энергетического обмена присутствует экспрессия разобщающих белков, которая для повышения переносимости гипотермии должна активизироваться и переключить энергетический обмен на преимущественную утилизацию жирных кислот, а в условиях гипоксии, наоборот, угнетаться для поддержания доступного клеткам уровня АТФ. В терминологической «тропе» компенсаторных реакций в ответ на гипоксемию присутствует объем легочной вентиляции, который для улучшения переносимости гипоксии должен нарастать, что в условиях горно-холодового воздействия ведет к усилению теплопотерь и ухудшению переносимости низких температур.

В результате исследований, выполненных в Арктическом регионе и на антарктических станциях установлено, что на человека оказывает существенное влияние весь комплекс природных и социальных факторов, а не какой-либо отдельный, пусть даже и физиологически значимый, вызывая повышенное напряжение всех регуляторных систем организма, при этом полной адаптации к годичному пребыванию человека в Антарктиде не наступает [6, 8, 9, 20]. В течение зимовки у членов полярных экспедиций происходят изменения физиологических и биохимических показателей, свидетельствующие о снижении функциональных резервов и защитных свойств организма. Практически в течение всего периода пребывания человека в условиях полярных регионов повышено содержание адренокортикотропного гормона и катехоламинов, что отражает высокий уровень стрессогенности условий. В сыворотке крови снижается содержание кальция. В ряде случаев в организме обнаруживается явный дефицит не только витаминов группы В, но и витамина С. Отмечается дефицит основных микроэлементов, требующий специальной нутритивной коррекции.

Главным патогенетическим звеном при кислородном голодании тканей является дефицит энергии в клетках. Основным источником энергии на короткое время становится анаэробный гликолиз. Необходимо учитывать, что и в условиях гипоксии, и в условиях гипотермии доставка кислорода в организм зависит от разнообразных условий, к которым относятся содержание кислорода во вдыхаемом воздухе, объем вентиляции альвеол, условия диффузии кислорода через стенку альвеол и их кровоснабжения, скорость сатурации гемоглобина крови

кислородом, формы кривой диссоциации оксигемоглобина, скорость потока эритроцитов в микроциркуляторном русле (МЦР), плотности сети МЦР, величины коэффициента диффузии и тесно связанного с ним коэффициента растворимости кислорода в данной ткани, скорости потребления кислорода данной тканью (клеткой). Изменение или нарушение любых из этих условий или их комбинаций может

вызвать недостаток кислорода в тканях и стать причиной энергетической недостаточности [22].

Объединение показателей гипоксического и холодового воздействия, а также терминологических «троп» в смежных между этими категориями областях выявляет высокую вероятность развития синдрома взаимного отягощения, под которым понимают усиление (утяжеление)

Таблица 2. Показатели состояния организма в условиях горно-холодовой дезадаптации, способствующие развитию синдрома взаимного отягощения

Table 2. Indicators of the state of the body in conditions of mountain-cold maladjustment, contributing to the development of the syndrome of mutual burdening

Показатель	Значимость показателя в оценке динамики состояния		Вероятность развития синдрома отягощения при одновременном воздействии
	умеренная гипоксия	гипотермия	
Потребность в кислороде	++	+++	максимальная
Гипоксемия	++	++	высокая
Гипоксия тканей	++	+++	высокая
Преобладание в ЦНС процессов возбуждения	++	фазная	сомнительная
Преобладание симпатического отдела ВНС	+	+++	высокая
Синдром полиэндокринной недостаточности	++	+++	высокая
Истощение гормонов коры надпочечников	++	+++	высокая
Повышение активности щитовидной железы	++	+++	высокая
Гипервентиляция, гипокапния, газовый алкалоз	+++	Гиповентиляция, гиперкапния, газовый ацидоз	отсутствует
Распад гликогена в тканях	+++	++	высокая
Основной источник энергии	гликолиз	Липолиз, окисление жирных кислот	сомнительная
Снижение объема циркулирующей плазмы	++	+++	высокая
Повышение вязкости крови	++	+++	высокая
Повышение свертываемости крови	+	++	умеренная
Нарушения микроциркуляции	++	+++	высокая
Нарушения тканевого дыхания, энергопродукции	+++	+++	высокая
Активация свободнорадикального перекисного окисления липидов (СПОЛ)	+++	+++	высокая
Накопление свободных радикалов	+++	+++	высокая
Лактацидоз	+++	++	высокая
Нарушение детоксикации, синдром эндогенной интоксикации	++	+++	высокая
Повышение давления в легочной артерии	+++	+	низкая
Повышение центрального венозного давления (ЦВД)	++	+	сомнительная
Повышение частоты сердечных сокращений	++	фазное	высокая
Сердечная недостаточность	+++	+++	высокая
Сосудистая недостаточность	++	+++	высокая
Одышка	++	++	высокая
Угнетение пищеварения	++	+++	высокая
Нарушение функции почек	++	+++	высокая
Функциональная недостаточность иммунитета	++	+++	высокая
Нарушения ЦНС	+++	+++	максимальная
Астения, десинхрониз	++	+++	высокая
Снижение физической работоспособности	+++	+++	максимальная
Истощение функциональных резервов	+++	+++	максимальная
Регенераторно-клеточная недостаточность	++	+++	высокая

патологического процесса при воздействии на организм двух и более поражающих факторов (табл. 2).

Синдром взаимного отягощения проявляется комплексом симптомов, свидетельствующих о более тяжелом течении каждого компонента политравмы, чем следовало бы ожидать при изолированном течении таких же поражений. Причинами формирования синдрома взаимного отягощения могут быть общие звенья патогенеза обоих патологических процессов, временная причинно-следственная связь между ними, проявление одного процесса как осложнения другого, частичный антагонизм в характерных для процессов механизмах компенсации или саногенеза [22–26].

Горно-холодовая дезадаптация с максимальной вероятностью будет проявляться высокой степенью гипоксических нарушений различного генеза, нарушениями со стороны ЦНС, снижением физической работоспособности и истощением функциональных и регуляторных резервов организма, функциональной иммунной недостаточностью, снижением регенераторного потенциала, развитием синдрома эндогенной интоксикации. С высокой степенью вероятности может быть выявлено фазное значимое синергичное взаимодействие умеренной гипоксии и гипотермии в отношении показателей микроциркуляции (нарушение) и гемоконцентрации (снижение объема циркулирующей плазмы), ЧСС (тахикардия), ЦВД (повышение), вязкости крови (повышение) и ее

свертываемости (гиперкоагуляция), СПОЛ (активация). Проявлением коморбидности в этих условиях будет также угнетение пищеварения, белок-синтетической функции печени, нарушение функции почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ показал, что, с точки зрения возможного развития синдрома взаимного отягощения, горно-холодовая дезадаптация с максимальной вероятностью будет проявляться нарушениями со стороны ЦНС, снижением физической работоспособности и истощением функциональных и регуляторных резервов организма. С высокой степенью вероятности может быть выявлено значимое синергичное взаимодействие гипоксии и гипотермии в отношении показателей легочной вентиляции, газов крови (гиперкапния), кислотно-основного равновесия (газовый алкалоз, лактицидоз), ЧСС (тахикардия), артериального давления (гипотония), центрального венозного давления (повышение), вязкости крови (повышение) и ее свертываемости (гиперкоагуляция), процессов перекисного и свободнорадикального окисления (активация), катаболизма белков (усиление). Указанные изменения будут негативно влиять на функциональное состояние специалистов, выполняющих сложные профессиональные задачи в условиях полярных широт.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Майстрах Е.В. Патологическая физиология охлаждения человека. Л.: Медицина, 1975.
2. Бартон А., Эдхолм О. Человек в условиях холода. Физиологические и патологические явления, возникающие при действии низких температур / пер. с англ. М.: Издательство иностранной литературы, 1957.
3. Новиков В.С., Сороко С.И., Шустов Е.Б. Дезадаптационные состояния человека при экстремальных воздействиях и их коррекция. СПб.: Политехника-принт, 2018.
4. Хаскин В.В. Энергетика теплообразования и адаптация к холоду. Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1975.
5. Бойко Е.Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере. Екатеринбург: Уральское отделение РАН, 2005.
6. Новиков В.С., Сороко С.И. Физиологические основы жизнедеятельности человека в экстремальных условиях. СПб.: Политехника-принт, 2017.
7. Fricke R. Mechanisms of human cold adaptation. Circumpolar health: Proc. of 8-th symp. Toronto. 2009. Vol. 8. P. 65–86.
8. Cooper K.E. Mechanisms of human cold adaptation. In: Circumpolar Health. University of Toronto Press, 2020. P. 37–46. DOI: 10.3138/9781487579876-008
9. Berko J., Ingram DD., Shubhayu S. Deaths attributed to heat, cold, and other weather events in the United States, 2006–2010 // Natl Health Stat Report. 2014. Vol. 30, No. 76. P. 1–15.
10. van Marken Lichtenbelt W.D., Schrauwen P. Implications of nonshivering thermogenesis for energy balance regulation in humans // Am J Physiol Integr Comp Physiol. 2011. Vol. 301, No. 2. P. 285–296. DOI: 10.1152/ajpregu.00652.2010
11. Seltentrich N. Between extremes: Health effects of heat and cold // Environ Health Perspect. 2015. Vol. 123, No. 11. P. 276–280. DOI: 10.1289/ehp.123-A275
12. Хаснулин В.И. Синдром полярного напряжения // III Казначеевские чтения. Новосибирск. 2008. С. 26–39.
13. Куликов В.Ю., Ким Е.Б. Кислородный режим при адаптации человека на Крайнем Севере. Новосибирск, Наука, 1987.
14. Панин Л.Е. Энергетические аспекты адаптации. Л.: Медицина, Ленинград. отд-ние, 1978. 191 с.
15. Arendt J. Biological rhythms during residence in polar regions // Chronobiol Int. 2012. Vol. 29, No. 4. P. 379–394. DOI: 10.3109/07420528.2012.668997
16. Зинченко В.П., Мещеряков Б.Г. Большой психологический словарь. 4-е изд. СПб.: Прайм-Еврознак, 2009.
17. Методологические и методические проблемы контент-анализа: Тезисы докл. Рабочего совещ. социологов. Вып. 1, 2. М., Л.: [б.и.]. 1973.
18. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. М.: РАН, 2019.
19. Новиков В.С., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б. Функциональное питание человека при экстремальных воздействиях. СПб.: Политехника-принт, 2017.
20. Бурых Э.А. Общие закономерности и индивидуальные особенности интегративного ответа организма человека на воздействие острой нормобарической гипоксии: автореф. дисс. ... доктора мед. наук. СПб.: Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, 2020.
21. Nishi Y., Gagge A.G. Physical indices of the cold environment // Ashrae J. 2002. Vol. 1. P. 47–51.

22. Ван Лир Э., Стикней К. *Гипоксия*. М.: Медицина, 1967.
 23. Ерюхин И.А., Шляпников С.А. Экстремальное состояние организма. Элементы теории и практические проблемы на клинической модели тяжелой сочетанной травмы. СПб.: Эскулап, 1997.
 24. Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

REFERENCES

1. Majstrah EV. *Patologicheskaya fiziologiya ohlazhdeniya cheloveka*. Leningrad: Medicina; 1975. (In Russ.).
2. Barton A, Edholm O. *Chelovek v usloviyah holoda. Fiziologicheskie i patologicheskie yavleniya, voznikayushchie pri dejstvii nizkikh temperatur*: per. s angl. Moscow: Izdatel'stvo inostrannoj literatury. 1957. (In Russ.).
3. Novikov VS, Soroko SI, Shustov EB. *Dezadaptacionnye sostoyaniya cheloveka pri ekstremal'nyh vozdeystviyah i ih korrekciya*. Saint Petersburg: Politehnika-prin; 2018. (In Russ.).
4. Haskin VV. *Energetika teploobrazovaniya i adaptatsiya k holodu*. Novosibirsk: Nauka; Sib. otd-nie; 1975. (In Russ.).
5. Bojko ER. *Fiziologo-biohimicheskie osnovy zhiznedeyatel'nosti cheloveka na Severe*. Ekaterinburg: Ural'skoe otdelenie RAN; 2005. (In Russ.).
6. Novikov VS, Soroko SI. *Fiziologicheskie osnovy zhiznedeyatel'nosti cheloveka v ekstremal'nyh usloviyah*. Saint Petersburg: Politehnika-print; 2017. (In Russ.).
7. Fricke R. Mechanisms of human cold adaptation. *Circumpolar health: Proc. of 8-th symp.* Toronto. 2009;8:65–86.
8. Cooper KE. Mechanisms of human cold adaptation. *Circumpolar Health. University of Toronto Press*. 2020;37–46. DOI: 10.3138/9781487579876-008
9. Berko J, Ingram DD, Shubhayu S. Deaths attributed to heat, cold, and other weather events in the United States, 2006–2010. *Natl Health Stat Report*. 2014;30(76):1–15.
10. van Marken Lichtenbelt WD, Schrauwen P. Implications of nonshivering thermogenesis for energy balance regulation in humans. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 2011;301(2):285–296. DOI: 10.1152/ajpregu.00652.2010
11. Seltnerich N. Between extremes: Health effects of heat and cold. *Environ Health Perspect*. 2015;123(11):276–280. DOI: 10.1289/ehp.123-A275
12. Hasnulin VI. *Sindrom polyarnogo napryazheniya. III Kaznacheevskie chteniya*. Novosibirsk. 2008;26–39. (In Russ.).
13. Kulikov VYU, Kim EB. *Kislorodnyy rezhim pri adaptatsii cheloveka na Krajnem Severe*. Novosibirsk: Nauka; 1987. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Алексей Евгеньевич Ким**, кандидат медицинских наук; e-mail: alexpann@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4591-2997; SPIN-код: 7148-1566

Евгений Борисович Шустов, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: shustov-msk@mail.ru; SPIN-код: 9665-6670

Алексей Викторович Лемешенко, кандидат медицинских наук; e-mail: lav_1981@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6786-2332; SPIN: 8534-0822

Василий Николаевич Цыган, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: vn-t@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1199-0911; SPIN-код: 7215-6206

25. Крюков Е.В. Изменения неспецифической защиты и иммунитета у военнослужащих в процессе адаптации к военной службе. *Военно-медицинский журнал*. 2003. Т. 324. № 12. С. 60–61.
26. Крюков Е.В. Изменения перекисного окисления липидов и гемостаза у военнослужащих в процессе адаптации к военной службе. *Военно-медицинский журнал*. 2003. Т. 324. № 11. С. 72–73.

14. Panin LE. *Energeticheskie aspekty adaptatsii*. Leningrad: Medicina, Leningrad. otdel. 1978. 191 p. (In Russ.).

15. Arendt J. Biological rhythms during residence in polar regions. *Chronobiol. Int.* 2012;29(4):379–394. DOI: 10.3109/07420528.2012.668997

16. Zinchenko VP, Meshcheryakov BG. *Bol'shoj psichologicheskij slovar'*. 4-e izd. Saint Petersburg: Prajm-Evroznak; 2009. (In Russ.).

17. *Metodologicheskie i metodicheskie problemy kontent-analiza. Tezisy dokladov*. Vyp. 1,2. Saint Petersburg: [b.i.]; 1973. (In Russ.).

18. Luk'yanova LD. *Signal'nye mekhanizmy gipoksii*. Moscow: RAN; 2019. (In Russ.).

19. Novikov VS, Karkishchenko VN, Shustov EB. *Funkcional'noe pitanie cheloveka pri ekstremal'nyh vozdeystviyah*. Saint Petersburg: Politehnika-print; 2017. (In Russ.).

20. Buryh EA. *Obshchie zakonomernosti i individual'nye osobennosti integrativnogo otveta organizma cheloveka na vozdeystvie ostroj normobaricheskoy gipoksii: avtoref. diss. doktora med. nauk*. Saint Petersburg: Institut evolyucionnoj fiziologii i biohimii im. IM. Sechenova RAN. 2020. (In Russ.).

21. Nishi Y, Gagge AG. Physical indices of the cold environment. *Ashrae J*. 2002;1:47–51.

22. Van Lir E, Stiknej K. *Gipoksiya*. Moscow: Medicina; 1967. (In Russ.).

23. Eryuhin IA, Shlyapnikov SA. *Ekstremal'noe sostoyanie organizma. Elementy teorii i prakticheskie problemy na klinicheskoy modeli tyazhelej sochetannoj travmy*. Saint Petersburg: Eskulap; 1997. (In Russ.).

24. Sokolov VA. *Mnozhestvennye i sochetannye travmy*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. (In Russ.).

25. Kryukov E.V. Изменения неспецифической защиты и иммунитета у военнослужащих в процессе адаптации к военной службе. *Военно-медицинский журнал*. 2003;324(12):60–61. (In Russ.).

26. Kryukov E.V. Изменения перекисного окисления липидов и гемостаза у военнослужащих в процессе адаптации к военной службе. *Военно-медицинский журнал*. 2003;324(11):72–73. (In Russ.).

AUTHORS INFO

***Aleksey E. Kim**, candidate of medical sciences; e-mail: alexpann@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4591-2997; SPIN code: 7148-1566

Evgeniy B. Shustov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: shustov-msk@mail.ru; SPIN code: 9665-6670

Aleksey V. Lemeshchenko, candidate of medical sciences; e-mail: lav_1981@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6786-2332; SPIN code: 8534-0822

Vasily N. Tsygan, doctor of medical sciences, professor; e-mail: vn-t@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1199-0911; SPIN code: 7215-6206

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Историческая статья

УДК 617.55

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma73224>

180 ЛЕТ СЛУЖЕНИЯ ОТЕЧЕСТВУ (К ЮБИЛЕЮ КАФЕДРЫ И КЛИНИКИ ФАКУЛЬТЕТСКОЙ ХИРУРГИИ им. С.П. ФЕДОРОВА)

Н.А. Майстренко, П.Н. Ромашенко

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Рассмотрены основные исторические аспекты становления и последующего развития кафедры и клиники факультетской хирургии им. С.П. Федорова как одного из ведущих хирургических учреждений нашей страны. Проанализированы основные достижения многогранной деятельности кафедрального и клинического коллективов за 180-летний период плодотворной работы. Продемонстрирована роль Н.И. Пирогова, как гениального ученого-хирурга и первого руководителя кафедры, в формировании основных принципов развития хирургии как клинической и научной дисциплины, которые легли в основу последующей работы кафедрального коллектива. Благодаря воплощению его новаторской на тот момент времени идеи объединения кафедры и клиники удалось реализовать концепцию изучения хирургии у постели больного, что позволило гармонично соединить в учебном процессе ее теоретические и практические основы. Это способствовало формированию клинического мышления и существенно повысило уровень профессиональной подготовки врачей. Показано как ученики Н.И. Пирогова, получив богатый научный, клинический и педагогический потенциал, приумножали его, сохраняя при этом верность традициям. Огромный вклад в развитие научной кафедральной школы внес профессор С.П. Фёдоров. За более чем 30-летний период его блестящего руководства кафедра стала настоящей колыбелью целого ряда научно-практических направлений: урология, онкология, трансфузиология, нейрохирургия, гепатобилиарная и эндокринная хирургия. Соблюдение преемственности между последующими поколениями хирургов, в совокупности с талантом и незаурядными способностями таких руководителей кафедры, как В.Н. Шамов, В.М. Ситенко, Н.А. Майстренко и другие, позволили не только добиться реализации идей Н.И. Пирогова, но и создать уникальную научную школу, представители которой внесли большой вклад в развитие целого ряда хирургических дисциплин.

Ключевые слова: история медицины; хирургия; научная школа; кафедра факультетской хирургии; медицинское образование; преподавание; научный вклад.

Как цитировать:

Майстренко Н.А., Ромашенко П.Н. 180 лет служения отечеству (к юбилею кафедры и клиники факультетской хирургии им. С.П. Федорова) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 223–228. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma73224>

Historical article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma73224>

180 YEARS OF SERVING THE HOMELAND (FOR THE ANNIVERSARY OF THE DEPARTMENT AND CLINIC OF FACULTY SURGERY OF S.P. FEDOROV)

N.A. Maistrenko, P.N. Romashchenko

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: This study presents the main historical aspects of the formation and subsequent development of the department and clinic of the faculty surgery of S.P. Fedorov, which is one of the leading surgical institutions in Russia. The main achievements of the multifaceted activities of the department and clinical teams over a 180-year period of fruitful work are analyzed. The paper also highlighted the role of N.I. Pirogov as a brilliant surgeon and the first head of the department in the formation of the basic principles of the development of surgery as a clinical and scientific discipline, which formed the basis for the subsequent work of the department team. The implementation of his innovative idea at that time of combining the department and clinic made it possible to implement the concept of surgery at the patient's bedside; as a result, its theoretical and practical foundations were harmoniously combined in the educational process. This contributed to the formation of clinical thinking and significantly increased the level of professional training of doctors. Students of N.I. Pirogov have rich scientific, clinical, and pedagogical potential, which was accompanied by loyalty to traditions. Professor S.P. Fedorov made a huge contribution to the development of the scientific department school. For more than 30 years of his brilliant leadership, the department has become a real cradle of several scientific and practical areas, including urology, oncology, transfusiology, neurosurgery, hepatobiliary, and endocrine surgery. Compliance with the continuity between subsequent generations of surgeons, together with the talent and outstanding abilities of the department heads, such as V.N. Shamov, V.M. Sitenko, and N.A. Maistrenko, made it possible not only to implement the ideas of N.I. Pirogov but also to create a unique scientific school, whose representatives have made a great contribution to the development of several surgical disciplines.

Keywords: history of medicine; surgery; scientific school; department of faculty surgery; medical education; teaching; scientific contribution.

To cite this article:

Maistrenko NA, Romashchenko PN. 180 years of serving the Homeland (for the anniversary of the department and clinic of faculty surgery of S.P. Fedorov). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):223–228. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma73224>

Received: 30.06.2021

Accepted: 13.08.2021

Published: 15.09.2021

В марте 2021 г. исполнилось 180 лет с момента основания одной из первых в России кафедр клинической хирургии, именуемой ныне кафедрой факультетской хирургии им. С.П. Федорова. Все происходящее в медицине в XIX–XXI вв. блестяще подтвердило обоснованность решения, необычайную дальновидность, а главное — абсолютную реализацию идей ее создателя — великого Николая Ивановича Пирогова. Это было продиктовано прежде всего необходимостью устранения пробелов в образовании врачей того времени и создания основы для лечебной и научной работы. Именно для решения триединой задачи Н.И. Пирогов предложил создать в академии, кроме двух уже существующих хирургических кафедр, еще одну, но с большой клиникой, имеющей особое предназначение [1].

Весь ход исторических событий вплоть до сегодняшнего дня свидетельствует о том, как просто все гениальное: нужно было объединить кафедру и клинику, теорию и практику, без которых нельзя сформировать профессионально подготовленного врача, наделенного не только крайне необходимыми знаниями и умениями, но в обязательном порядке интегративной сущностью — клиническим мышлением. Тем более что академия называлась Медико-хирургической, подчеркивая архиважность нашей дисциплины. Профессором Н.И. Пироговым была заложена трехуровневая подготовка врача по хирургии с дифференциацией методических подходов преподавания на различных хирургических кафедрах. При его руководстве кафедрой в Императорской Медико-хирургической академии (ИМХА), а также после его ухода и в последующие периоды XX и XXI вв. эта система менялась, неоднократно реформировалась, оптимизировалась, была подвержена прочим новациям, которые, к сожалению, существуют и сегодня благодаря людям, далеким как от педагогики, так и от хирургии. История все расставляет по местам, и в XXI в. мы все же сохраняем лидирующее положение хирургии в медицине благодаря, в том числе реализации принципов жизни и деятельности великого хирурга [1, 4].

Очевидно, в последние 30 лет мир хирургии качественно изменился за счет стремительного внедрения высокотехнологичной помощи, но наблюдается противоречие между активностью ее внедрения и общеврачебным клиническим мышлением. Позволительно сравнить сегодняшний период с весьма похожим в начале прошлого столетия, когда появилась легендарная статья профессора С.П. Федорова «Хирургия на распутье» [2]. Поэтому, отмечая сегодня большую «круглую» дату, мы должны воздать должное титанической работе наших великих предшественников и прославлять замечательные традиции альма матер, а также через призму истории и событий сегодняшнего дня представить не только огромные результаты деятельности сотрудников кафедры и клиники в служении России, медицине, людям, но и взглянуть в завтрашний день, чтобы у нынешнего поколения была реальная перспектива дальнейшего развития.

Анализировать многогранную деятельность кафедрального и клинического коллективов за 180 лет — это чрезвычайно трудное, ответственное, в определенной степени неблагодарное занятие, так как при этой оценке невозможно избежать субъективизма и даже ошибочных суждений людей, живущих в XXI в., но трактующих события XIX–XX вв. Мы, все это понимая, тем не менее берем на себя смелость корректно, с фактами в руках это сделать. В определенной мере данный подход был реализован в опубликованной монографии «Научная школа профессора С.П. Федорова» [4]. Письменные и устные отзывы выдающихся ученых нашей страны академиков Российской академии наук О.В. Бухарина, С.Ф. Багненко, Ю.В. Наточина, Р.И. Нигматуллина, Г.А. Софронова и многих других тому подтверждение. Мы удовлетворены этим фактом, так как хотели отдать святую дань нашей истории и нашим предшественникам.

Достаточно трудно в рамках журнальной публикации осветить все аспекты многогранной деятельности коллектива кафедры и клиники на протяжении 180 лет. Прежде всего хочется изложить реализацию организационных, педагогических и клинических направлений, так как научная деятельность коллектива в значительной степени представлена в упомянутой выше монографии [4]. Несмотря на образовательный характер Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, кафедрой и клиникой еще со времен Н.И. Пирогова всегда успешно решалась триединая задача: обучение, лечение, научная деятельность. Любая из них может быть поставлена на первое место, но мы говорим об их непрерывной связи. Они не работают в отдельности, более того, для каждой из них, а также в единстве, требуются определенные условия и деяния людей, ответственных за их реализацию. Поэтому целесообразно начать с истории первой половины XIX в.

Если объективно оценивать обстановку в России и ИМХА к середине XIX в., все не столько способствовало росту медицинского образования и развитию хирургических кафедр, сколько препятствовало этому. И лишь гений Н.И. Пирогова обеспечил выдвижение кафедры в ряды лучших российских в течение весьма короткого времени, которое отвела история лучшему хирургу того времени, легендарному ученому и непревзойденному организатору [1].

После перехода академии в 1803 г. из ведения Медицинской коллегии в Министерство внутренних дел был разработан проект нового устава, предусматривающий улучшение и расширение преподавания в ней. В частности, проектом предусматривалось создание терапевтических и хирургических клиник. В результате реализации положений проекта в январе 1806 г. последовал приказ о выделении в Адмиралтейском госпитале одной палаты на 13 коек под хирургическую клинику — небывалая «щедрость» государства Российского. 4 мая такая палата была организована, причем профессору предоставлялось право переводить в нее наиболее интересных для целей преподавания больных из других госпиталей. Уже в следующем (1807 г.) число коек было

увеличено до 30, они находились в ветхом, сыром и неблагоустроенном здании, поэтому говорить о какой-либо реальной хирургической работе не приходилось.

В 1828 г., по случаю происходивших перестроек, клиника была переведена из каменного здания Адмиралтейского госпиталя в один из деревянных барачков Военно-сухопутного госпиталя, еще более неудобного и тесного. А первым «страдальцем» был профессор Иван Федорович Буш, 250 лет со дня рождения которого в этом году отметила вся хирургическая общественность. За год число больных не превышало 150–160 человек, а количество операций не достигало и ста. Тем не менее И.Ф. Бушем была подготовлена плеяда русских хирургов, занявших видное место в России, академии и за их пределами: С.Ф. Гаевский (академия), Г.Я. Высоцкий (Москва), В.В. Пеликан (Вильно), впоследствии ставший начальником ИМХА, И.В. Буяльский, Х.Х. Саломон, П.Н. Саенко (академия). Можно утверждать, что это была первая русская школа хирургов И.Ф. Буша, положившая начало освобождению русской хирургии и медицины в целом от иностранной зависимости. При И.Ф. Буше в 1818 г. была организована кафедра окулистки во главе с профессором М. Груви. В 1825 г. преподавание оперативной хирургии с десмургией поручается адъюнкту Х.Х. Саломону, с присоединением позже механургии — Л.И. Рклицкому.

В 1835 г. был принят новый устав академии с пятилетним курсом обучения. Хирургическим кафедрам вновь передавалось преподавание глазных болезней. Главное — введение лишнего года обучения не внесло коренных изменений в общий план преподавания. Добавлены лишь упражнения в операциях на трупах и занятия в госпиталях для студентов 5-го курса. Они проводились под наблюдением неопытных в преподавании госпитальных врачей без необходимой связи с теоретическим курсом, читаемым на кафедрах профессорами. Таково было преподавание хирургии в ИМХА спустя 40 лет после ее образования. Естественно, о научно-исследовательской работе можно было говорить весьма условно, так как до начала XIX в. хирургии как науки в России не было, а главное — не было соответствия мировым достижениям научной и практической хирургии того времени.

В 1838 г. ИМХА перешла в ведомство Военного министерства, и с этого времени в академии проводился ряд мероприятий, значительно поднявших уровень преподавания, лечебной и научной работы. Инициатором и проводником этих преобразований был приглашенный в академию профессор Дерптского университета Николай Иванович Пирогов. Именно с него начался новый период в истории русской хирургии как с практической, так и научной сторон. Так как академия была подчинена Департаменту военных поселений, директором которого состоял граф П.А. Клейнмихель, не имевший никакого отношения к медицине и медицинскому образованию, тем не менее именно он начал наводить порядки в учреждении. В результате Конференция академии окончательно утратила

свою самостоятельность, а все решения утверждались либо П.А. Клейнмихелем, либо военным министром. Тем не менее это имело и ряд позитивных последствий, основными из которых были присоединение к академии в 1840 г. 2-го Военно-сухопутного госпиталя и усиление профессорско-преподавательского состава приглашением на кафедры видных ученых из других университетов. В числе первых из них и был профессор Дерптского университета Н.И. Пирогов. Приглашение в академию совпало с желанием Н.И. Пирогова, являвшегося европейской знаменитостью среди хирургов и ученых, так как он стремился к более широкой арене деятельности. Однако кафедра теоретической хирургии, на которую он приглашался в связи с выходом в отставку профессора П.Н. Савенко, его не привлекала. Он вообще считал бессмыслицей преподавание теоретической хирургии без клинической. Поэтому от предложения отказался, но представил П.А. Клейнмихелю проект учреждения в академии новой кафедры, которая могла бы отвечать его прогрессивным устремлениям. В объяснительной записке к проекту он следующим образом высказался по этому поводу: «Молодые врачи, выходящие из наших учебных учреждений, почти совсем не имеют практического медицинского образования. Поэтому, вступая на службу и делаясь самостоятельными при постели больных в больницах, военных лазаретах и частной практике, приходят в весьма затруднительное положение, не приносят ожидаемой от них пользы и не достигают цели своего назначения» [1].

Поэтому, для устранения этого пробела в образовании врачей, Н.И. Пирогов и предложил создать в академии, кроме двух уже существующих хирургических кафедр, еще одну, но с большой госпитальной клиникой: «Изустное изучение у постели больных уже введено отчасти в наших учебных заведениях, но совсем не в том объеме, который я считаю необходимым для распространения практических врачебных сведений. При наших академиях и университетах находится, как известно, только три профессора клиники, но клиническое преподавание при постели больных имеет совсем другую цель от практических преподаваний в больших госпиталях. Профессор клиники должен начинать, так сказать, с азбуки практической медицины; он заставляет слушателей своих входить во все подробности у постели больного, учить делать экзамен болезни — словом, цель его показать методы распознавания и главный план лечения болезни в каждом индивидууме. Напротив, профессор практической медицины, госпитальной, устремляет при своих визитациях внимание слушателей на целую массу одинаковых болезненных случаев, показывая при том и индивидуальные их оттенки; статистическим способом доказывает пользу той или другой методики лечения; лекции его состоят в обзоре главнейших случаев, сравнении их и проч.» [1].

Таким образом, учреждением еще одной клиники предлагалось не простое увеличение их числа, а как совершенно новый метод клинического преподавания, который можно

назвать сравнительным. Метод оригинальный, не имевший прецедента в прошлом и в полной мере оправдавший себя на протяжении почти двух столетий. Очевидно, что преподавание по такому методу было целесообразным для достаточно подготовленных слушателей и должно было проводиться на 5-м курсе. Кроме того, Н.И. Пирогов изъявил желание преподавать студентам 5-го курса хирургическую и патологическую анатомию, так как специальных кафедр по этим предметам тогда не было, а знание последних для врачей он считал крайне необходимым.

17 февраля 1840 г. Конференция академии постановила донести П.А. Клейнмихелю следующее: «Вполне разделяем мнение Пирогова, что учреждение новой кафедры при академии для преподавания патологической и хирургической анатомии и для руководства студентов 5-го курса в госпитальной хирургии принесет обучающимся в здешней академии величайшую пользу, если это будет предоставлено Пирогову, известному не только в России, но и за границей своими отличными талантами и искусством по оперативной хирургии» [1]. Был введен новый, высший метод преподавания, имевший целью воспитать у слушателей способность к широкому клиническому мышлению, анализу и критической оценке наблюдаемых явлений. Главный принцип метода клинического мышления — лечить больного, а не болезнь! Все это способствовало резкому качественному улучшению показателей клинической работы и созданию условий для научной деятельности.

При Н.И. Пирогове возросла хирургическая активность, а летальность колебалась в пределах от 12 до 24%, в то время как в некоторых лучших клиниках Европы в доантисептические времена она достигала 60% и выше [1]. Впечатляют и научные разработки того периода: «Полный атлас прикладной анатомии человеческого тела. Анатомия описательно-физиологическая и хирургическая», «Анатомические изображения человеческого тела, назначенные преимущественно для судебных врачей», «Патологическая анатомия холеры». Уже этих работ было достаточно, чтобы заслужить мировую известность, настолько интересны и выполнены с глубоким знанием дела они были. Кроме этого, были защищены 4 диссертации докторов медицины, написаны труды по военно-полевой хирургии и т. д. [4]. Все они отличались новизной взглядов, были весьма поучительны, будили врачебную мысль и заставляли переоценить установившиеся взгляды на многие вопросы. Кафедра и клиника стали в ряд ведущих не только в России, но и за рубежом, прежде всего в реализации достижений фундаментальных наук и становлении военно-полевой хирургии как научно-практического и учебно-методического направлений.

Однако когда пусть даже крупный ученый и хирург с мировым именем говорит о плохом администрировании как в мирное, так и военное время, это неминуемо приводит к конфликту интересов, который и был по существу причиной ухода Н.И. Пирогова из академии. А кафедра и клиника продолжали жить и развиваться благодаря

активной деятельности его помощников и учеников: П.Ю. Неммерта, А.А. Китера, В.А. Караваева, И.Н. Новацкого, Л.А. Беккера и других. Получив в наследство от Н.И. Пирогова богатый научный, клинический и педагогический потенциал, они оказались не в силах умножить его. Никто из учеников Н.И. Пирогова не может быть отнесен к ряду крупных научных исследователей. А В.А. Караваев и И.Н. Новацкий, дожив до новой эпохи в хирургии — антисептической, не восприняли нового метода и оказались в ряду отстающих. Тем не менее все они входят в самобытную русскую хирургическую школу, на их деятельности произрастала отечественная хирургия.

Об А.А. Китере и его деятельности на посту руководителя следует сказать особо, так как именно ему принадлежит честь первого из русских хирургов, применившего листеровский антисептический метод. Особенно это сказалось на организации оказания медицинской помощи в русско-турецкой войне 1877–1878 гг., во время которой метод прошел блестящее испытание в военно-полевой обстановке. Это связано с именем адъюнкт-профессора академии П.П. Пелехина [4].

После преобразований в академии, связанных с именем П.А. Дубовицкого, клиника в 1859 г. была переведена в новое каменное здание и разместилась на втором и частично на первом этажах правой половины здания (то есть там, где находится сейчас, в пределах лишь второго этажа). Число коек достигло 134, правда, спустя 7 лет 5 из них были переданы кафедре хирургической патологии (ныне оперативной хирургии). В 1869 г. было уже 155 коек, клиника обогатилась новым инструментарием, аппаратурой, закупленными профессором А.А. Китером, улучшилось медикаментозное снабжение благодаря новому расширенному каталогу, введенному в 1865 г. На этот момент клиника и кафедра были, по существу, образцовыми.

Е.И. Богдановский был одним из выдающихся педагогов, из школы которого вышла целая плеяда крупных хирургов и ученых. Но, так же как и ряд других ученых-хирургов того времени, он не признавал антисептики. Самим Е.И. Богдановским и сотрудниками проводилась большая педагогическая и лечебная работа, было выполнено достаточно много передовых научных исследований [4]. Кроме занятий со студентами 5-го курса Е.И. Богдановский руководил клинической подготовкой прикомандированных на 1 год военных врачей. С 1858 по 1871 г. до 25 человек изучали военно-полевую хирургию. В 1880 г. вновь было введено прикомандирование на 2 года 18 человек.

Значимым этапом работы кафедры и клиники явилось последнее десятилетие XIX в., когда руководство было возложено на В.А. Ратимова, что совпало с изданием нового постоянного «Положения» об академии в 1890 г. Постепенно возрастала оперативная активность, расширялась база для обучения и научных разработок [1].

Несмотря на определенную работу, защиту многочисленных диссертаций докторов медицины, сравнительное изучение истории клиники позволяет высказать

заклучение, без какого-либо осуждения, что вся деятельность сотрудников после ухода Н.И. Пирогова и до конца столетия носила характер некоторой пассивности. Большинство из указанных преобразований и нововведений в ней проводилось с большим или меньшим опозданием и не в том объеме, как это требовалось современностью [4]. Тем не менее на кафедре и в клинике проводилась большая педагогическая, лечебная и научная работа, которая требовала новых идей и людей, определяющих перспективы развития. Таким человеком с очень грамотными амбициями был С.П. Федоров. С этой целью Сергей Петрович подал 29 мая 1903 г. в Конференцию академии рапорт, в котором подробно изложил найденные им в клинике недостатки, а также указал меры, которые необходимо было предпринять в срочном порядке. Свой рапорт он заключил следующими словами: «При настоящей неудовлетворительной и совершенно не соответствующей современным научным требованиям обстановке в госпитальной хирургической клинике я не могу взять на себя ответственность за могущие возникать недоразумения и упущения в деле лечения больных и преподавания студентам» [4].

Именно с приходом С.П. Федорова начались и продолжались весьма значительные улучшения процессов обучения студентов, совершенствования врачей, лечения больных и раненых. Это в свою очередь стимулировало научно-исследовательскую работу, придав ей системный характер. Возникли и стали быстро развиваться многочисленные научно-практические направления, определяющие величие научной школы профессора С.П. Федорова:

урология, онкология, трансфузиология, нейрохирургия, гепатобилиарная и эндокринная хирургия. В период его руководства кафедрой и клиникой было подготовлено множество сообщений в периодической печати, монографий, руководств для врачей, защищено 38 докторских и 3 кандидатских диссертации.

Последующие и нынешнее поколения сотрудников кафедры и клиники, трепетно сохраняя традиции и творчески реализуя идеи, заложенные профессором Н.И. Пироговым, продолжают вносить свой вклад в подготовку врачей, лечение больных и раненых, многогранную научную деятельность с развитием новых направлений научной школы профессора С.П. Федорова. Медицина XX–XXI вв. гордится вышеупомянутыми именами, а также именами академика В.Н. Шамова, профессоров А.С. Максимовича, Н.Н. Еланского, В.М. Ситенко, Л.В. Лебедева, А.И. Нечая, А.А. Курыгина и многих других. За годы существования кафедры и клиники подготовлены около 100 000 врачей, пролечено более полумиллиона больных и раненых. Научный вклад сотрудников кафедры и клиники им. С.П. Федорова огромен: общее число защищенных диссертаций насчитывает 89 докторских и 99 кандидатских, опубликовано более 200 монографий и руководств для врачей.

Сегодняшняя 180-летняя годовщина — очередная точка отсчета в эстафете поколений альма матер, в судьбе людей, служащих Отечеству, помнящих и творящих историю отечественной хирургии, и мы не имеем ни морального, ни профессионального права не соответствовать своим идеалам — учителям. Это трудно, но необходимо.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белогорский П.А. Госпитальная хирургическая клиника при Императорской военно-медицинской (б. Медико-хирургической) академии 1841–1898: материалы для истории хирургии в России: диссертация доктора медицины. СПб., 1898. 281 с.
2. Федоров С.П. Хирургия на распутье // Новый хирургический архив. 1926. Т. 10. С. 10.

3. Нечай А.И. Страницы истории кафедры факультетской (госпитальной, абдоминальной) хирургии им. С.П. Федорова. СПб.: ВМедА, 2003. 264 с.
4. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Алиев А.К. Научная школа профессора С.П. Федорова. СПб.: Гуманистика, 2020. 264 с.

REFERENCES

1. Belogorskiy PA. *Gospital'naya hirurgicheskaya klinika pri Imperatorskoj voenno-medicinskoj (b. Mediko-hirurgicheskoy) akademii 1841–1898: materialy dlya istorii hirurgii v Rossii*: dissertaciya doktora mediciny. Saint Petersburg; 1898. P. 281. (In Russ.).
2. Fedorov SP. *Hirurgiya na rasput'e. Novyj hirurgicheskij arhiv*. 1926;10:10. (In Russ.).

3. Nechaj AI. *Stranicy istorii kafedry fakul'tetskoj (gospital'noj, abdominal'noj) hirurgii im. SP. Fedorova*. Saint Petersburg: VMedA; 2003. P. 264. (In Russ.).
4. Majstrenko NA, Romashchenko PN, Aliev AK. *Nauchnaya shkola professora S.P. Fedorova*. Saint Petersburg: Gumanistika; 2020. P. 264. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

*Павел Николаевич Ромащенко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: romashchenko@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN-код: 3850-1792

Николай Анатольевич Майстренко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: nik.m.47@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1405-7660; SPIN-код: 2571-9603

AUTHORS INFO

*Pavel N. Romashchenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: romashchenko@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN code: 3850-1792

Nicolay A. Maistrenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: nik.m.47@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1405-7660; SPIN code: 2571-9603

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Историческая статья
УДК 61:355.232.6 (091)

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma70376>

ИСТОРИЯ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ (ЛЕКАРСТВЕННОЙ И ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ) ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ИМЕНИ С.М. КИРОВА

Г.А. Софронов, Е.В. Мурзина, А.В. Денисов, О.М. Веселова, Т.Г. Крылова

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Рассматривается история образования научно-исследовательского отдела экспериментальной медицины научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова — единственного подразделения академии, занимающегося проведением натурных экспериментов и полигонных испытаний с использованием лабораторных животных в интересах Вооруженных сил Российской Федерации. Представлены основные научные достижения и перспективы развития одной из трех лабораторий отдела — научно-исследовательской лаборатории лекарственной и экологической токсикологии. В рамках направления «лекарственная токсикология» сотрудники лаборатории в тесном взаимодействии с Пушинским научным центром биологических исследований Российской академии наук в течение более 15 лет занимались фундаментальными и прикладными проблемами кровезаменителей на основе перфторуглеродов, что способствовало углублению представлений о механизмах физиологической активности эмульсий перфторуглеродов, расширению областей и совершенствованию схем клинического применения перфторана. Кроме того, на хоздоговорной основе сотрудники лаборатории принимали участие в доклиническом изучении безвредности и безопасности ряда лекарственных препаратов. Экоотоксикологическое направление научных исследований представлено двумя крупномасштабными циклами научных работ, один из которых был посвящен медицинскому сопровождению нефтепереработки с целью усовершенствования системы мониторинга состояния здоровья персонала, подвергающегося при выполнении служебных задач воздействию токсичных химических веществ, и его защиты от поражений, возникающих при химических авариях. Второе направление экологических исследований, которое значительно актуализировалось в последние годы, посвящено изучению отдаленных экологических и медико-биологических последствий военного применения армией Соединенных Штатов Америки химического оружия в период 1966–1972 гг. во Вьетнаме. В последние годы научная проблематика лаборатории сконцентрирована на решении задач, посвященных поиску и разработке новых средств профилактики и терапии лучевых поражений, в том числе с помощью биотехнологических препаратов и их композиций, а также совершенствованию комплексной терапии пациентов, страдающих гнойно-септическими осложнениями, в лечении которых применяются методы экстракорпоральной детоксикации. Данные работы, актуальные для военного и гражданского здравоохранения, проводятся с привлечением специалистов ряда подразделений академии, а также с участием нескольких ведущих научно-исследовательских организаций Санкт-Петербурга.

Ключевые слова: лекарственная токсикология; экологическая токсикология; научные направления; основные результаты; перфторуглероды; экотоксиканты; противолучевые средства; септические осложнения.

Как цитировать:

Софронов Г.А., Мурзина Е.В., Денисов А.В., Веселова О.М., Крылова Т.Г. История научно-исследовательской лаборатории (лекарственной и экологической токсикологии) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 229–238. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma70376>

Historical article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma70376>

HISTORY OF THE RESEARCH LABORATORY (MEDICINAL AND ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY) OF THE MILITARY MEDICAL ACADEMY NAMED AFTER S.M. KIROV

G.A. Sofronov, E.V. Murzina, A.V. Denisov, O.M. Veselova, T.G. Krylova

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: This paper presents the history of the formation of the Research Department of the Experimental Medicine of the Research Center of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov. The department is the only division of the academy that conducts experiments on animal models and field tests using laboratory animals in the interests of the Armed Forces of the Russian Federation. The paper also presents the main scientific achievements and development prospects of one of the three laboratories of the department — Research Laboratory of Medicinal and Environmental Toxicology. In the direction of “drug toxicology,” the laboratory staff worked for >15 years in cooperation with the Scientific Center of the Russian Academy of Sciences (Pushchino) on the problems of perfluorocarbon-based blood substitutes. The results of the study helped deepen the understanding of the mechanisms of the physiological activity of perfluorocarbon emulsions and the expansion of the areas of clinical application of perfloran. The ecotoxicological direction of scientific research is represented by two large-scale cycles of scientific studies. The first was devoted to the medical support of oil refining to increase the protection of personnel who have been professionally exposed to toxic chemicals from the damage caused by chemical accidents. The second area of environmental research, which has been significantly updated in recent years, is devoted to the study of remote environmental and biomedical consequences of the use of chemical weapons by the US Army in the period from 1966 to 1972 in Vietnam. In recent years, the laboratory has focused on problems related to the search and development of new radiation countermeasure agents including biotechnological products and their compositions. Studies are also being conducted to improve the complex therapy of patients with sepsis, in which methods of extracorporeal blood purification are used in the treatment. These works are relevant for military and civilian health care and are performed in cooperation with the departments of the academy and several leading research organizations in St. Petersburg.

Keywords: medicinal toxicology; environmental toxicology; scientific directions; main results; perfluorocarbons; ecotoxigants; radiation countermeasure agents; septic complications.

To cite this article:

Sofronov GA, Murzina EV, Denisov AV, Veselova OM, Krylova TG. History of the research laboratory (medicinal and environmental toxicology) of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):229–238. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma70376>

Received: 09.05.2021

Accepted: 10.08.2021

Published: 10.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

5 июля 2021 г. исполняется 10 лет со дня образования в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (ВМА) уникального научно-исследовательского подразделения — отдела экспериментальной медицины научно-исследовательского центра (НИЦ), который на сегодняшний день является единственным подразделением ВМА, занимающимся проведением натурных экспериментов и полигонных испытаний с использованием лабораторных животных в интересах Вооруженных сил Российской Федерации (ВС РФ). Отдел был сформирован из нескольких самостоятельных научно-исследовательских подразделений академии.

Цель исследования — рассмотреть историю научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) лекарственной и экологической токсикологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Побудительным мотивом организации НИЛ лекарственной и экологической токсикологии в ВМА была высокая потребность медицинской службы ВС РФ в принципиально новых кровезаменителях, обладающих способностью транспорта газов крови в организме человека. К этому времени в Союзе Советских Социалистических Республик коллективом авторов Института биологии Академии наук и Центрального клинического

госпиталя имени Н.Н. Бурденко Министерства обороны был создан препарат перфторан, представляющий собой эмульсию перфторуглеродных соединений, обладающую газотранспортной функцией, что было научным достижением мирового уровня. Однако на тот момент препарат имел незавершенный цикл клинических испытаний, кроме того, требовались фундаментальные исследования механизмов биологической активности нового кровезаменителя.

Основную задачу вновь созданной лаборатории должна была составить широкая апробация перфторана, а также изучение свойств перфторуглеродных соединений, перспективных для медицины, и прежде всего военной медицины. Поскольку направления и задачи лаборатории были четко определены, ее первоначальным названием стало «Научно-исследовательская лаборатория перфторуглеродов». Лаборатория начала функционировать с 1 сентября 1994 г. в составе кафедры военной токсикологии и медицинской защиты (ВТМЗ) (рис. 1), а с 1 августа 1996 г. приобрела статус самостоятельного подразделения академии (директива Генерального штаба (ГШ) ВС РФ № 34/1/0100 от 10 февраля 1996 г.).

В соответствии с директивой ГШ ВС РФ № 314/6/2970 от 8 сентября 2001 г. лаборатория была введена в состав вновь созданного НИЦ академии. Согласно Директиве ГШ МО РФ от 31 августа 2006 г. № 314/6/2605 НИЛ перфторуглеродов получила новое



Рис. 1. Коллектив НИЛ перфторуглеродов в составе кафедры военной токсикологии и медицинской защиты ВМА, 1995 г.

Fig. 1. Staff of the Research Laboratory of Perfluorocarbons as part of the of the Department of Military Toxicology and Medical Protection of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov (1995)



Рис. 2. Начальник НИЛ лекарственной и экологической токсикологии академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ Генрих Александрович Софронов

Fig. 2. Head of the Research Laboratory of Medicinal and Environmental Toxicology, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation Genrikh A. Sofronov

название — «Научно-исследовательская лаборатория лекарственной и экологической токсикологии». Причиной тому послужило увеличение масштабов работ в области лекарственной токсикологии, а также возрастающий объем экологических исследований в Социалистической Республике Вьетнам, связанных с изучением последствий крупномасштабного военного применения армией Соединенных Штатов Америки (США) химического оружия в период 1966–1972 гг.

С марта 2015 г. НИЛ лекарственной и экологической токсикологии включена в состав научно-исследовательского отдела (НИО) экспериментальной медицины НИЦ.

Руководителем лаборатории с момента ее основания является академик Российской академии наук (РАН) доктор медицинских наук профессор заслуженный деятель науки РФ генерал-майор медицинской службы в отставке Генрих Александрович Софронов [1, 2] (рис. 2), координатор и научный руководитель проводимой в лаборатории научно-исследовательской работы.

Тематика НИЛ лекарственной и экологической токсикологии охватывает широкий круг актуальных для военного и гражданского здравоохранения проблем:

- разработку, исследование и оценку безвредности и безопасности медицинских средств защиты личного состава войск и лекарственных препаратов, предназначенных для медицинской службы ВС РФ;

- разработку фундаментальных основ повышения биохимических механизмов устойчивости организма к экстремальным воздействиям на основе управления процессами естественной детоксикации ксенобиотиков;
- разработку токсикологических проблем экологической безопасности личного состава ВС РФ;
- участие в международном научном сотрудничестве в решении актуальных проблем неблагоприятного воздействия окружающей среды на здоровье человека.

Ретроспективный взгляд на деятельность лаборатории демонстрирует долгий и успешный путь исследовательского поиска и научных достижений. С момента образования лаборатории перфторуглеродов сотрудники НИЛ в тесном взаимодействии с научным центром РАН (г. Пущино) в течение более 15 лет занимались фундаментальными и прикладными проблемами кровезаменителей на основе перфторуглеродов. Так, в работах сотрудников НИЛ Н.Н. Пшенкиной, Н.Б. Андреевой, Е.В. Мурзиной и др. [3–5] было показано, что перфторан способен модифицировать токсико- и фармакокинетику токсичных и лекарственных веществ.

Представление о закономерностях воздействия перфторана на кинетику лекарств и ядов позволило оптимизировать схемы лечения отравлений, разработать рекомендации по применению перфторана для лечения и профилактики отравлений, а также рекомендации по оптимизации схем комплексного применения кровезаменителя и лекарственных средств. В научно-исследовательскую работу лаборатории была внедрена оригинальная программа расчета фармакокинетических констант и параметров лекарственных средств в организме животных и человека, разработанная профессором Г.А. Поддубским, Н.Н. Щирицей и Н.Б. Андреевой.

В.В. Шилова и Е.В. Полозова [6] установили наличие у перфторуглеродных эмульсий не только кислородтранспортных, но и детоксикационных и антиоксидантных свойств, что послужило основой для разработки экспериментально-клинического обоснования применения перфторана для лечения эндотоксикоза при остром отравлении карбофосом и психотропными лекарственными препаратами.

Интересные данные о воздействии перфторана на течение патологического процесса у обожженных больных разной степени тяжести были получены П.К. Крыловым, А.А. Цепковым, Л.В. Буряковой [7] в ходе клинических исследований, проводившихся более 15 лет совместно с сотрудниками [8] Центра лечения термических поражений Санкт-Петербургского научно-исследовательского института (НИИ) скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. Было установлено положительное влияние перфторана на течение репаративных процессов у пострадавших от ожогов, уменьшение уровня эндогенной

интоксикации, снижение активности процессов липидной пероксидации и активация систем антиоксидантной защиты.

В биофизических экспериментах сотрудников Гематологического научного центра Российской академии медицинских наук (РАМН) было показано ускорение диффузии газов и увеличение массопереноса кислорода в присутствии эмульсий перфторуглеродов [9]. Разработанные методические приемы, позволяющие рассчитать вклад циркулирующих перфторуглеродных частиц в транспорт кислорода и углекислого газа кровью, легли в основу дальнейшего усовершенствования перфторуглеродных кровезаменителей, стабильных при хранении в замороженном состоянии.

В рамках научного сопровождения клинических исследований перфторуглеродных кровезаменителей в НИЛ был проведен цикл работ совместно с кафедрой и клиникой офтальмологии ВМА, плодотворное сотрудничество с которой было реализовано несколькими патентами на изобретения, свидетельствами на рационализаторские предложения, а также защитой диссертаций: на соискание ученой степени кандидата медицинских наук А.А. Сурковым в 2003 г. и доктора медицинских наук А.Н. Куликовым в 2005 г. (в настоящее время начальник кафедры и клиники офтальмологии академии).

Проведенные исследования способствовали углублению представлений о фундаментальных механизмах физиологической активности эмульсий перфторуглеродов, расширению областей и совершенствованию схем клинического применения перфторана. Их результаты были обобщены в материалах пяти научных и научно-практических конференций, в организации и проведении которых принимали активное участие сотрудники лаборатории во главе с академиком Г.А. Софроновым, а также в библиографических указателях, подготовленных Т.П. Васильевой. Было издано 8 методических рекомендаций; сотрудниками НИЛ защищено 4 кандидатских (Е.В. Давыдова, 2000; Е.В. Полозова, 2000; Д.Ю. Лазаренко, 2002; Е.В. Мурзина, 2004) и 2 докторских диссертации (И.Н. Кузнецова, 1999; Н.Н. Пшенкина, 2012).

Наряду с исследованиями перфторана в лаборатории активно осуществлялась деятельность, направленная на изучение других лекарственных средств. Так, в 2000–2005 гг. сотрудники НИЛ принимали участие в доклиническом изучении безвредности и безопасности ряда лекарственных препаратов. Согласно договору о научно-практическом сотрудничестве между ВМА и Санкт-Петербургским институтом биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН в 2001–2003 гг. была проведена оценка эффективности синтетического дипептида вилона как средства повышения устойчивости организма к действию загрязнителей окружающей среды

химической природы. Была установлена самостоятельная лечебно-профилактическая эффективность вилона при экспериментальной подострой интоксикации нитритом натрия, что открыло перспективы для исследований эффективности этого дипептида при воздействии другими экотоксикантами.

В 2002–2003 гг. на хоздоговорной основе была проведена оценка безвредности витаминно-минеральных комплексов для юношей и девушек «Компливит-Актив» и для беременных женщин и кормящих детей матерей «Компливит-Мама» (открытое акционерное общество (ОАО) «Уфимский витаминный завод»). Результаты доклинического изучения в условиях хронического эксперимента на крысах позволили рекомендовать данные витаминно-минеральные комплексы, модифицированные на базе фармакопейного препарата «Компливит», в Фармакологический государственный комитет МЗ РФ в качестве нетоксичного и безопасного средства для проведения регистрации.

В 2004–2005 гг. при участии сотрудников НИЛ проводилось изучение безвредности и безопасности препарата пирамил (ОАО «Усолье-Сибирский химико-фармацевтический завод»), предназначенного для лечения астено-депрессивных и астено-невротических расстройств вследствие интоксикаций, инфекций, травм и т. д. в качестве антиастенического средства. Было показано, что пирамил относится к малотоксичным препаратам и не обладает кумулятивными свойствами.

Важные научные результаты были получены при проведении исследований, посвященных изучению возможности влияния на процесс программируемой клеточной гибели в условиях радиационных и токсических воздействий посредством модификации внутриклеточных метаболических процессов (1997–2003 гг.). В работе под руководством Н.Н. Пшенкиной были сформулированы и экспериментально обоснованы концептуальные представления о значении метаболической модификации ранней клеточной гибели для восстановления клеточности тканей в отдаленные сроки после радиационного воздействия. Для количественной оценки апоптоза в условиях *in vivo* был предложен и апробирован биохимический метод оценки фрагментации дезоксирибонуклеиновой кислоты в тканях животных. Соответствие полученных данных результатам гистологических исследований позволило авторам рекомендовать разработанную методику в качестве экспресс-метода на доклиническом этапе для получения первичной информации о наличии у препаратов апоптогенной активности.

В рамках экотоксикологического направления в 1996–2001 гг. на хоздоговорной основе проведен цикл научных работ, посвященных медицинскому сопровождению нефтепереработки на ООО «ПО «Кириши-нефтеоргсинтез». Основной целью этих

крупномасштабных исследований было усовершенствование системы мониторинга состояния здоровья и защита персонала нефтеперерабатывающих предприятий от поражений, возникающих при химических авариях. Сотрудниками НИЛ (Г.А. Поддубским, В.А. Чепурновым, Ю.Б. Коноваловой, Н.Б. Андреевой и др.) совместно с персоналом оздоровительного фонда «Мединеф» был разработан алгоритм мониторинга здоровья лиц, профессионально связанных с воздействием химических токсикантов (углеводородов нефти, сероводорода, окиси углерода и др.), с целью выявления заболеваний системы кровообращения на доклинической стадии. По результатам выполнения данной научной тематики сотрудниками НИЛ были защищены диссертации: на соискание ученой степени доктора медицинских наук — В.Г. Бовтюшко (1996); кандидата наук — А.Г. Желанный (1998), А.А. Иванов (2009), А.Н. Юсупов (2012). Накопленный научно-методический опыт был использован в исследовании влияния токсичных химикатов на риск и частоту развития заболеваний атерогенной природы у военнослужащих, проходящих службу по контракту и занятых на работах с токсичными химикатами на объектах хранения и уничтожения химического оружия [10, 11].

В последние годы значительно актуализировалось широкомасштабное направление исследований в области экологической токсикологии, посвященное изучению отдаленных экологических и медико-биологических последствий диоксиновых загрязнений [12]. Эти исследования стали возможными благодаря сотрудничеству ВМА с Российско-Вьетнамским тропическим научно-исследовательским и технологическим центром (Тропическим центром), в котором с 1988 г. проводятся комплексные исследования отдаленных последствий химической войны США во Вьетнаме. По мнению многих международных экспертов, вследствие применения диоксинсодержащих дефолиантов армией США во Вьетнаме (1966–1972 гг.) была создана одна из наиболее представительных моделей для изучения отдаленных экологических и медико-биологических последствий диоксиновых загрязнений. В результате экспедиционных исследований, проведенных в 2002–2007 гг. российско-вьетнамской группой специалистов, в состав которой входила сотрудница НИЛ Д.Ю. Лазаренко, была разработана методология выявления отдаленных медицинских последствий воздействия диоксинсодержащих экотоксикантов на человека, проведен анализ медико-генетических последствий воздействия «Оранжевого агента» у различных популяций жителей Южного Вьетнама, показана актуальность этих исследований [13]. В соответствии с Протоколом совещания по формированию Программы научных исследований и прикладных работ совместного Российско-Вьетнамского тропического научно-исследовательского

и технологического центра от 15 апреля 2019 г. в Министерство науки и высшего образования РФ были поданы предложения по участию ВМА в качестве головного исполнителя в выполнении совместно с Тропическим центром в период 2020–2025 гг. трех научно-исследовательских проектов.

В рамках экотоксикологического направления научной деятельности НИЛ при участии сотрудников лаборатории в качестве членов исполнительного комитета под руководством академика Г.А. Софронова в Санкт-Петербурге было проведено три крупных международных экологических форума «Окружающая среда и здоровье человека» (2003, 2008, 2014). Обсуждение актуальных проблем окружающей среды и здоровья человека — от вопросов молекулярной генетики до проблем старения организма в контексте влияния вредных факторов окружающей среды — привлекло к ЭкоФорумам большое внимание специалистов многих стран мира (в каждом из них принимало участие более 400 специалистов из 25 государств мира и более 35 городов России).

Помимо научно-исследовательской деятельности, сотрудники лаборатории вносят вклад в научно-организационную работу академии. Так, начальник НИЛ академик Г.А. Софронов более 15 лет исполнял обязанности ученого секретаря академии (1996–2011); с 1986 г. по настоящее время возглавляет диссертационный совет по специальностям «лучевая диагностика, лучевая терапия; токсикология; радиобиология». Т.Г. Крылова с 1996 г. является ученым секретарем научно-методического совета академии (прежнее название — совет НИЛ и НИЦ).

Многогранной и сложной является задача, определяемая как «исследование и оценка безвредности и безопасности медицинских средств защиты личного состава войск и лекарственных препаратов, предназначенных для медицинской службы ВС РФ». В рамках данного направления Е.В. Мурзиной и О.М. Веселовой совместно с сотрудниками Государственного научно-исследовательского и испытательного института военной медицины МО РФ были проведены поисковые исследования эффективности нового класса соединений — протатранов, синтезированных в Иркутском институте химии имени А.Е. Фаворского, как средств профилактики неблагоприятного воздействия электромагнитных излучений на военно-профессиональную работоспособность личного состава, связанного по роду службы с эксплуатацией радиотехнических объектов. Была показана высокая актуальность исследований, направленных на разработку медицинских средств защиты от воздействия неионизирующих излучений, и научно обоснована необходимость мероприятий по ранней диагностике нарушений состояния здоровья у военнослужащих, подвергающихся в процессе выполнения служебных обязанностей длительному

воздействию электромагнитных излучений радиочастотного диапазона.

В последние годы сотрудниками НИЛ совместно с кафедрами ВТМЗ и гистологии с основами эмбриологии ВМА, Государственным НИИ особо чистых биопрепаратов Федерального медико-биологического агентства (ФМБА) России, Институтом экспериментальной медицины и Санкт-Петербургским государственным технологическим институтом (Техническим университетом) разрабатывается приоритетное направление исследований, посвященное созданию противолучевых средств нового поколения, которые предназначены для фармакологической защиты личного состава войск от радиационного воздействия. Помимо несомненной военно-медицинской значимости, данные исследования находятся в русле исполнения Национальной программы «Профилактика и лечение онкологических заболеваний в РФ», содержащейся в Указе Президента РФ от 7 мая 2018 г. Необходимость исследований по разработке новых эффективных и безопасных противолучевых средств также отражена в Концепции развития космической медицины до 2030 года, утвержденной руководителем ФМБА России 25 декабря 2020 г., предусматривающей разработку медикаментозных средств профилактики негативного воздействия и защиты космонавтов от ионизирующих излучений. Предварительные результаты, полученные Е.В. Мурзиной с коллегами в процессе изучения радиозащитной эффективности ряда биотехнологических препаратов, свидетельствуют о реальной возможности создания соответствующих лекарственных средств [14–16].

Важным научно-исследовательским направлением лаборатории является цикл работ по повышению эффективности комплексной терапии больных, страдающих гнойно-септическими осложнениями, в лечении которых применяются методы экстракорпоральной детоксикации (Л.В. Бурякова, Е.В. Мурзина, Д.Ю. Лазаренко, Т.Г. Крылова, А.А. Цепков) [17, 18]. Исследования проводятся во взаимодействии с рядом подразделений ВМА (кафедрами нефрологии и эфферентной терапии, клинической биохимии и лабораторной диагностики; отделом санитарно-эпидемиологического надзора за госпитальной инфекцией), а также с Научно-клиническим центром токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России и, по сути, открывают в ВМА новое направление по профилактике и терапии септических состояний у раненых и больных в современных условиях. В ходе выполнения научно-исследовательских работ исследована частота гнойно-септических осложнений в клиниках академии, изучен спектр микрофлоры и ее чувствительность к антибактериальным препаратам; научно обоснована необходимость контроля концентраций антибиотиков у пациентов с развившимся сепсисом на фоне экстракорпоральной

детоксикации. По результатам завершенных научно-исследовательских работ были разработаны методические рекомендации «Клиника, диагностика и лечение острого почечного повреждения в военно-медицинских организациях МО РФ» и «Оптимизация антибактериальной терапии септических состояний в условиях применения методов экстракорпоральной детоксикации путем проведения терапевтического лекарственного мониторинга».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Научная деятельность лаборатории лекарственной и экологической токсикологии направлена на решение актуальных проблем военной медицины. Достижение практических целей лаборатории базируется на раскрытии фундаментальных явлений и процессов. Данный подход обеспечивает преемственность разрабатываемой в лаборатории научной тематики. Указанный принцип организации научных исследований постулирован в Положении о лаборатории, в определении их основных направлений. Сочетание практического характера работ с теоретической и экспериментальной аргументацией достигнутых результатов видно на примере исследования биологической активности и клинической эффективности перфторуглеродных эмульсий, обладающих газотранспортными функциями. В практическом отношении соответствующий цикл работ реализовался в виде клинических рекомендаций по применению перфторана как кровезаменителя при различных патологических состояниях и принятием его на снабжение медицинской службы ВС РФ. В фундаментальном аспекте были обоснованы перспективные направления конструирования новых переносчиков кислорода в качестве кровезаменителя с более совершенными эксплуатационными характеристиками, а также получены данные о способности перфторуглеродов таргетно изменять токсико- и фармакокинетику ксенобиотиков и лекарственных средств в организме. Эти принципиально новые знания получили дальнейшее развитие в последующих работах по изучению сепсиса и послужили основой для разработки концепции терапевтического контроля антибактериальных препаратов в условиях использования экстракорпоральной детоксикации.

Особую значимость имеют работы, осуществляемые сотрудниками лаборатории в содружестве со специалистами кафедры ВТМЗ ВМА, Института проблем экологии и эволюции имени А.Н. Северцова РАН, Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Института медицины труда РАН, а также Тропического центра, по изучению отдаленных последствий военного применения гербицидов во Вьетнаме армией США в 1966–1972 гг. Итогом этих масштабных исследований стало определение

многообразных изменений здоровья пострадавших от воздействия химиката «Оранжевый агент», содержащего в качестве технологической примеси диоксин, как диоксиновой патологии и описание ее проявлений у пораженных женщин, мужчин и детей.

В последние годы лаборатория совместно с кафедрой ВТМЗ и рядом научно-исследовательских организаций занята изысканием радиозащитных препаратов

среди биотехнологических химических структур. Направленный скрининг выявил перспективную группу биотехнологических молекул, обладающих радиозащитными свойствами. Полученные экспериментальные данные дают надежду на создание соответствующих лекарственных средств, востребованных в народном хозяйстве, клинической, военной и космической медицине.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Профессора Военно-медицинской (медико-хирургической) академии / под ред. Белевитина А.Б. СПб., 1998. 313 с.
2. Бельских А.Н., Башарин В.А., Крылова Т.Г. Академику Генриху Александровичу Софронову — 80 лет // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016. № 3. С. 273–276.
3. Пшенкина Н.Н., Андреева Н.Б., Мурзина Е.В., и др. Фармакокинетика ампициллина и амитриптилина в условиях предварительного введения перфторана // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2005. № 1 (14). С. 54–57.
4. Пшенкина Н.Н., Андреева Н.Б., Мурзина Е.В., и др. Сравнительный анализ влияния перфторана на фармакокинетику некоторых лекарственных средств // Общая реаниматология. 2007. Т. 3, № 3–1. С. 25–30.
5. Пшенкина Н.Н., Веселова О.М., Мурзина Е.В., Софронов Г.А. Исследование сорбции лекарственных веществ перфтораном // Общая реаниматология. 2011. Т. 7, № 2. С. 56–60.
6. Шилов В.В., Полозова Е.В. Применение эмульсии перфторуглеродов для лечения эндотоксикоза при острых отравлениях карбофосом и психотропными лекарственными препаратами // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. Пущино, 2001. С. 180–190.
7. Крылов П.К., Цепков А.А., Бурякова Л.В. Оптимизация схемы применения перфторана при лечении пострадавших с обширными ожогами // Скорая медицинская помощь. 2011. Т. 12, № 3. С. 8–12.
8. Perevedentseva E.V., Zaritskiy A.R., Fok M.V., Kuznetsova I.N. Perfluorocarbon emulsions increase transfer of oxygen in plasma from erythrocyte to tissues // Artificial Cells Blood Substitutes and Immobilization Biotechnology. 1998. Vol. 26, No. 2. P. 223–229. DOI: 10.3109/10731199809119780
9. Софронов Г.А., Крылов К.М., Шлык И.В., и др. Использование перфторана в инфузионно-трансфузионной терапии острого периода ожоговой болезни: пособие для врачей. СПб.: Стикс, 2010.
10. Горичный В.А., Язенок А.В., Иванов М.Б., и др. Оценка рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний у персонала химически опасных объектов // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015. № 2. С. 96–99.
11. Горичный В.А., Сердюков Д.Ю., Язенок А.В., и др. Факторы риска развития начальных проявлений сердечно-сосудистых заболеваний атерогенной этиологии у персонала химически опасных объектов // Токсикологический вестник. 2017. № 4. С. 2–7.
12. Румак В.С., Умнова Н.В., Софронов Г.А., Павлов Д.А. Молекулярная токсикология диоксинов. СПб.: Наука, 2013.
13. Румак В.С., Павлов Д.С., Софронов Г.А. Окружающая среда и здоровье человека в загрязненных диоксинами районах Вьетнама. М.: Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН, 2011.
14. Мурзина Е.В., Софронов Г.А., Аксенова Н.В., и др. Экспериментальная оценка противолучевой эффективности рекомбинантного флагеллина // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2017. № 3 (59). С. 122–128.
15. Murzina E.V., Sofronov G.A., Simbirtsev A.S., et al. Radioprotective efficiency of recombinant flagellin and interleukin-1 beta with combined administration // Pharm Chem J. 2019. Vol. 52, No. 10. P. 835–838. DOI: 10.1007/s11094-019-1910-1
16. Мурзина Е.В., Софронов Г.А., Симбирцев А.С., и др. Экспериментальная оценка влияния бета-D-глюкана на выживаемость мышей при радиационном воздействии // Медицинский академический журнал. 2020. Т. 20, № 2. С. 59–68. DOI: 10.17816/MAJ34161
17. Бурякова Л.В., Лазаренко Д.Ю., Крылова Т.Г. Динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов с сепсисом при применении антибактериальной терапии и методов экстракорпоральной детоксикации // Известия Российской военно-медицинской академии. 2020. Т. 39, № S3–2. С. 5–10.
18. Марухов А.В., Мурзина Е.В., Захаров М.В., и др. Оценка плазменного уровня меропенема у пациентов с сепсисом на фоне экстракорпоральной детоксикации // Медицинский академический журнал. 2020. Т. 20, № 4. С. 81–94. DOI: 10.17816/MAJ54636

REFERENCES

1. Professora Voenno-meditsinskoy (mediko-hirurgicheskoy) akademii. Belevitin AB. editor. Saint Petersburg; 2008. 313 p. (In Russ.).
2. Belskikh AN, Basharin VA, Krylova TG. Academician genrikh aleksandrovich sofronov (to the 80th anniversary of his birth) *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2016;55(3):273–276. (In Russ.).
3. Pshenkina NN, Andreeva NB, Murzina EV, et al. Pharmacokinetics of ampicillin and amitriptyline in conditions of preliminary perflorane infusion. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2005;14(1):25–30. (In Russ.).
4. Pshenkina NN, Andreeva NB, Murzina EV, et al. Analysis of the effect of perfluorane on the pharmacokinetics of some drugs. *General Reanimatology*. 2007;3(3–1):25–30. (In Russ.).
5. Pshenkina NN, Veselova OM, Murzina EV, Sofronov GA. Investigation of drugs' adsorption by the perfluorane. *General Reanimatology*. 2011;7(2):56–60. (In Russ.).
6. SHilov VV, Polozova EV. *Primenenie emul'sii perftoruglerodov dlya lecheniya endotoksikoza pri ostrykh otravleniyah karbofosom i psihotropnymi lekarstvennymi preparatami. Perftororganicheskie soedineniya v biologii i medicine*. Pushchino; 2001. P. 180–190. (In Russ.).
7. Krylov PK, Cepkov AA, Buryakova LV. Optimizatsiya skhemy primeneniya perftorana pri lechenii postradavshih s neobshirnymi ozhogami. *Emergency Medical Care*. 2011;12(3):8–12. (In Russ.).
8. Perevedentseva EV, Zaritskiy AR, Fok MV, Kuznetsova IN. Perfluorocarbon emulsions increase transfer of oxygen in plasma from erythrocyte to tissues. *Artificial Cells Blood Substitutes and Immobilization Biotechnology*. 1998;26(2):223–229. DOI: 10.3109/10731199809119780
9. Sofronov GA, Krylov KM, Shlyk IV, et al. *Ispol'zovanie perftorana v infuzionno-transfuzionnoy terapii ostrago perioda ozhogovoy bolezni: posobie dlya vrachej*. Saint Petersburg: Stiks; 2010. (In Russ.).
10. Gorichny VA, Yazenok AV, Ivanov MB, et al. Risk assessment for cardiovascular diseases in personnel of chemically hazardous objects. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2015;(2):96–99. (In Russ.).
11. Gorichny VA, Serdukov DYU, Yazenok AV, et al. Risk factors for the development of initial manifestations of atherogenic cardiovascular diseases in personnel of chemically hazardous facilities. *Toxicological Review*. 2017;(4):2–7. (In Russ.). DOI: 10.36946/0869-7922-2017-4-2-7
12. Rumak VS, Umnova NV, Sofronov GA, Pavlov DS. *Molecular toxicology of dioxins*. Saint Petersburg: Nauka; 2013. 63 p. (In Russ.).
13. Rumak VS, Pavlov DS, Sofronov GA. *Environment and human health in regions contaminated with dioxins Vietnam*. Moscow: IPEE Severcova AN. RAN; 2011. (In Russ.).
14. Murzina EV, Sofronov GA, Aksenova NV, et al. Experimental estimation of the radioprotective efficiency of recombinant flagellin. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2017;59(3):122–128. (In Russ.).
15. Murzina EV, Sofronov GA, Simbirtsev AS, et al. Radioprotective efficiency of recombinant flagellin and interleukin-1 beta with combined administration. *Pharm Chem J*. 2019;52(10):835–838. DOI: 10.1007/s11094-019-1910-1
16. Murzina EV, Sofronov GA, Simbirtsev AS, et al. Experimental evaluation of the effect of beta-D-glucan on the survival of irradiated mice. *Medical Academic Journal*. 2020;20(2):59–68. (In Russ.). DOI: 10.17816/MAJ34161
17. Buryakova LV, Lazarenko DYU, Krylova TG. Dynamics of clinical and laboratory indicators in patients with sepsis when using antibacterial therapy and extracorporeal detoxication methods. *Izvestia of the Russian Military Medical Academy*. 2020;39(S3–2):5–10. (In Russ.).
18. Marukhov AV, Murzina EV, Zakharov MV, et al. Evaluation of plasma levels of meropenem in septic patients during extracorporeal blood purification. *Medical Academic Journal*. 2020;20(4):81–94. (In Russ.) DOI: 10.17816/MAJ54636

ОБ АВТОРАХ

***Елена Викторовна Мурзина**, кандидат биологических наук; e-mail: elenmurzina@mail.ru; ORCID:0000-0001-7052-3665; SPIN-код: 5188-0797

Генрих Александрович Софронов, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: gasofronov@mail.ru; ORCID:0000-0002-8587-1328; SPIN-код: 7334-4881

Алексей Викторович Денисов, кандидат медицинских наук; ORCID:0000-0002-8846-973X; SPIN-код: 6969-0759

AUTHORS INFO

***Elena V. Murzina**, candidate of biological sciences; elenmurzina@mail.ru; ORCID:0000-0001-7052-3665; SPIN code: 5188-0797

Genrikh A. Sofronov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: gasofronov@mail.ru; ORCID:0000-0002-8587-1328; SPIN code: 7334-4881

Alexey V. Denisov, candidate of medical sciences; ORCID:0000-0002-8846-973X; SPIN-code: 6969-0759

Ольга Михайловна Веселова, научный сотрудник;
SPIN-код: 4864-8391

Татьяна Георгиевна Крылова, кандидат биологических наук;
SPIN-код: 3797-6757

Olga M. Veselova, research associate;
SPIN code: 4864-8391

Tat'yana G. Krylova, candidate of biological sciences;
SPIN code: 3797-6757

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Историческая статья

УДК 617.55

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma74772>

РАЗВИТИЕ ХИРУРГИИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПРОТОКОВ НАУЧНОЙ ШКОЛОЙ ПРОФЕССОРА С.П. ФЕДОРОВА

П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко, А.К. Алиев, Р.К. Алиев

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Освещены основные этапы становления и развития хирургического направления — хирургии желчевыводящих протоков научной школой доктора медицинских наук, заслуженного деятеля науки Российской Советской Федеративной Социалистической Республики, профессора Сергея Петровича Федорова. Также рассматривается современное состояние этого раздела хирургии и его перспективы. Труды С.П. Федорова и его учеников открыли еще одну новую страницу в хирургии того времени: оперативное лечение больных, страдающих заболеваниями печени и желчевыводящих путей. Предметом особой гордости за успешное продолжение дела основоположника гепатобилиарной хирургии у нас в стране являются результаты исследований последних трех десятилетий. Научный поиск и эстафета достижений научной школы профессора С.П. Федорова реализуются в многочисленных публикациях в периодической печати, монографиях, руководствах, выступлениях у нас в стране и за рубежом, в кумулированном виде это представлено в диссертациях. В рамках изучения особенностей течения ЖКБ разрабатываются как фундаментальные, так и прикладные аспекты решения этой социальной проблемы современного общества. После ухода из жизни Сергея Петровича в клинике факультетской хирургии имени С.П. Федорова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова за прошедшие годы было защищено 17 кандидатских и 5 докторских диссертаций, посвященных проблемам хирургии желчевыводящих путей, опубликовано более 200 статей, 4 монографии и руководства, сделано множество сообщений на научных форумах в нашей стране и за рубежом.

Ключевые слова: желчные пути; желчевыводящие протоки; хирургия желчевыводящих протоков; история хирургии; научная школа профессора С.П. Федорова; профессор Федоров; желчнокаменная болезнь; заболевания желчных путей.

Как цитировать:

Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Алиев А.К., Алиев Р.К. Развитие хирургии желчевыводящих протоков научной школой профессора С.П. Федорова // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 239–246. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma74772>

Historical article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma74772>

EVOLUTION OF BILE DUCT SURGERY BY THE SCIENTIFIC SCHOOL OF PROFESSOR S.P. FEDOROV

P.N. Romashchenko, N.A. Maistrenko, A.K. Aliev, R.K. Aliev

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: This study highlighted the main stages of the formation and development of surgery of bile ducts by the scientific school of Doctor of Medical Sciences, Honored Scientist of the Russian Soviet Federative Socialist Republic, Professor Sergey Petrovich Fedorov. The current state of this area of surgery and its prospects are also considered. The works of S.P. Fedorov and his students opened a new page in surgery of that time: surgical treatment of patients with liver and biliary tract diseases. The results of research of the last three decades are the subject of particular pride in the successful continuation of the work of the founder of hepatobiliary surgery in our country. The scientific search and relay of the achievements of the scientific school of Professor S.P. Fedorov were performed in numerous publications, such as in periodicals, monographs, manuals, and speeches in our country and abroad, in a cumulated form, and this is presented in dissertations. In the study of the peculiarities of housing and communal services, both fundamental and applied aspects of solving this social problem of modern society are being developed. After the death of Sergey Petrovich, 17 candidate and 5 doctoral dissertations on the problems of biliary tract surgery were defended in the clinic of S.P. Fedorov Faculty of Surgery of S.M. Kirov Military Medical Academy. After over the past years, more than 200 articles, four monographs and manuals were published, and many messages were made at scientific forums in our country and abroad.

Keywords: bile tracts; bile ducts; bile duct surgery; history of surgery; scientific school of Professor S.P. Fedorov; Professor Fedorov; cholelithiasis; diseases of the bile ducts.

To cite this article:

Romashchenko PN, Maistrenko NA, Aliev AK, Aliev RK. Evolution of bile duct surgery by the scientific school of professor S.P. Fedorov. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):239–246. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma74772>

Received: 02.07.2021

Accepted: 14.08.2021

Published: 15.09.2021

Современное звучание проблемы хирургического лечения желчнокаменной болезни (ЖКБ) и ее разрешение на значительный период приобрело лишь после того, как С.П. Федоров, его ученики и последователи надолго и всерьез занялись анализом полученных результатов по данной тематике. К вопросам разработки хирургии желчевыводящих путей С.П. Федоров приступил под руководством его учителя профессора А.А. Боброва на кафедре факультетской хирургии в Москве. В своих воспоминаниях, опубликованных в журнале «Новый хирургический архив», 1930 г., Т. 11, Сергей Петрович говорил о зародышевом состоянии хирургии желчевыводящих путей в конце XIX века: «О Kehr'e почти ничего не было слышно, — писал он, — а книга о хирургии желчевыводящих путей Langenbuch вышла в 1897 г.».

Говоря о первом опыте, следует отметить обобщающий отчет С.П. Федорова, появившийся в 1900 г. под названием «Наблюдения из хирургического отделения Больницы Св. Царицы Александры». В дальнейшем профессиональный интерес профессора С.П. Федорова, теперь уже начальника кафедры Военно-медицинской академии, к хирургии желчевыводящих путей возрас-тал, о чем свидетельствует его доклад 23 ноября 1903 г. на торжественном объединенном заседании обществ: Русского хирургического Пирогова, Русских врачей, Петербургского медицинского и Петербургского медико-хирургического, — под названием «К хирургии желчных путей». В своем докладе С.П. Федоров объясняет патогенетический механизм возникновения желчной колики: «...клиническая картина этой болезни проявляется только при наличии одного из 2 условий: во-первых, если камни закупоривают желчные протоки и этим затрудняют отток желчи, и, во-вторых, если к камням присоединяется заражение, и в желчных путях развиваются воспалительные явления». С.П. Федоров формулирует определения форм ЖКБ и тактику ведения таких больных [1].

Своим докладом С.П. Федоров не только обозначил ключевые вопросы в лечении ЖКБ, но и заложил фундамент комплексного подхода к лечению больных данной категории. Несомненно, интерес и понимание необходимости более глубокого изучения данной хирургической темы пришло к Сергею Петровичу в результате накопления хирургического опыта, а также после заграничных командировок в передовые клиники Европы [2, 3]. Сергей Петрович в течение своей жизни постоянно учился, в том числе за границей, и приобщал к новому в хирургии своих учеников, которые впоследствии внедряли прогрессивные научные идеи своего наставника в клиническую практику [4]. Одним из них был П.С. Иконников, который в 1906 г. защитил диссертацию на тему «К вопросу о хирургических вмешательствах при воспалительных заболеваниях желчного пузыря» [5]. Очевидно, это были новые представления по данному вопросу

в тот период, когда по поводу оперативного лечения холециститов велись многочисленные споры. Однако автор под руководством С.П. Федорова изучил вопрос о происхождении камней: «Причинная связь между присутствием микроорганизмов в желчи и образованием камней сомнению не подлежит. Инфекция проникает в желчные пути, по-видимому, из кишечника, но развитию ее здесь способствует препятствие к оттоку желчи». Автором проделана экспериментальная работа на животных для подтверждения этих позиций.

На IX съезде российских хирургов, проходившем в 1909 г. в Москве, С.П. Федоров представил доклад «К хирургии желчных путей», основанный на анализе 84 операций на желчевыводящих путях. Именно это выступление дает нам право говорить, что им была упомянута впервые в России произведенная гепатохолангио-энтеростомия. Описана техника операции соединения внутриспеченочных протоков с тонкой кишкой на отключенной петле. Этот случай цитирует L.H. Kehr — величайший мировой авторитет в желчной хирургии — в 1913 г. в своей монографии «Die chirurgie der gallenwege. Neue deutsche chirurgie».

Сергей Петрович подводит определенные итоги своей многоплановой работы в монографии «Желчные камни и хирургия желчных путей», изданной в Петрограде в трудные годы для страны и для самого автора, в 1918 г. [6]. В предисловии данного труда Сергей Петрович писал, что «хирургия, которая сама по себе представляет специальность, разрослась уже настолько, что в свою очередь выделила из себя ряд специальностей со своими особыми методами хирургического исследования и оперативного лечения». Эта монография стала настольной книгой не только для хирургов, но и для терапевтов. Этот первый в своем роде классический труд включает как анатомические и фундаментальные данные о ЖКБ, так и практические сведения о технике хирургических операций, которые не утратили значения и в настоящее время.

Дальнейшее накопление опыта лечения больных ЖКБ было представлено в «Отчете о деятельности госпитальной хирургической клиники (1918–1928 гг.)», который содержит сведения за данное десятилетие о всех выполненных оперативных вмешательствах на различных органах и системах, где «операции на желчных путях» занимают значительное место [7]. Материал по хирургии желчных путей был самым большим в Советском Союзе — из 435 вмешательств 384 выполнены за последнее десятилетие.

Модное направление — принципиально всегда наглухо зашивать брюшную рану после операции на желчных путях — отрицалось, хотя профессор С.П. Федоров был первым, кто зашил наглухо брюшную рану после удаления желчного пузыря с камнями еще в 1902 г. С.П. Федоров считал, что надо индивидуализировать случаи и зашивать наглухо брюшную полость при полной

гарантии от подтекания желчи, возможности кровотечения в брюшную полость или инфекции.

Кроме того, из клиники вышел ряд крупных работ экспериментального и теоретического характера, касающихся образования и происхождения желчных камней. Последняя такая работа доктора Романцева вышла в 1921 г. В этой работе указывается, что зачаток образования камня, его ядрышко, состоящее из пигмента и имеющееся в центре большинства желчных камней, образуется в печеночных ходах или мелких протоках. В.В. Александров, ученик С.П. Федорова, в 1921 г. защитил диссертацию на тему «Оценка операций соустьев желчного пузыря с желудочно-кишечным каналом при неустраняемой непроходимости общего желчного протока», в которой дано детальное обоснование оперативных вмешательств, наиболее целесообразных при подобных клинических ситуациях [8].

Нельзя не упомянуть об известном высказывании Сергея Петровича о хирургии желчевыводящих путей, которое он сделал во время доклада «Некоторые данные на основании моего опыта после 516 операций на желчных путях» на торжественном заседании хирургического общества имени Н.И. Пирогова в 1930 г.: «В хирургии желчных путей, может быть меньше, чем в любой другой области, возможно прописывать категорические правила для оперирования, а надо всегда приспособляться к индивидуальностям случая. Не так редко самая, казалось бы, точная клиническая диагностика на операционном столе оказывается несостоятельной и, чтобы лучше помочь больным, надо знать не только предлагаемые новые методы, но не забывать и старых» [11].

Сообщения С.П. Федорова пополнялись и выполняемыми диссертационными исследованиями его учеников. В работе Н.И. Кукуджанова «О так называемых холемических кровотечениях или холемическом геморрагическом диатезе» (1930) представлен материал из 104 наблюдений механической желтухи, когда кровотечение наблюдалось 27 раз, а смерть наступила в 15 случаях. Во всех случаях речь идет о нарушении функции печени. Не снимая с повестки дня необходимость консервативного лечения этих нарушений, в том числе гемотрансфузий, автор рассматривает вопрос о раннем оперативном вмешательстве. Заметим, что еще в 1925 г. С.П. Федоров возражал против существовавшего мнения, но практически ничем не подкрепленного, выжидать с операцией при обтурационной желтухе шесть недель [9].

В работе В.И. Добротворского, преемника С.П. Федорова по руководству кафедрой, «К лечению непроходимости протоков и желчных свищей» (1931), было показано, что причинами непроходимости протоков могут быть не удаленные при первой операции камни в протоках, вторичная закупорка камнями, опустившимися сверху, рубцовое сужение протока вплоть до полного закрытия его просвета. Автор предлагает резекцию протока с последующим сшиванием его концов. Однако ни тогда,

ни сейчас подобные операции, по существу, были невыполнимы. Допускалось наложение гепатикоэнтероанастомоза, но это обычно быстро ведет к заражению желчных путей. Наконец, крайний прием — отведение желчи наружу [10].

Доклады о хирургическом лечении больных ЖКБ были сделаны С.П. Федоровым на различных зарубежных форумах: на Международном конгрессе в Брюсселе, Берлине во время «Русской медицинской недели» под названием «О некоторых путеводных стезях в хирургии желчных путей», который вызвал большой интерес у иностранных хирургов [11]. Отметив большие успехи в этой области хирургии, особенно хорошие результаты после холецистэктомии при холелитиазе, Сергей Петрович указывал, что все еще остается много неразрешенных вопросов и в отношении операций в запущенных случаях, и при рецидивах болей и коликов после операций, и при восстановлении проходимости желчевыводящих протоков. Подчеркивал 9% послеоперационную летальность, меньшую, чем при терапевтическом лечении, достигавшую 15%. Признавал, что операции в пожилом возрасте и остром периоде, а также в запущенных случаях дают худшие результаты, особенно при механической желтухе. Наиболее опасны холемические кровотечения с летальностью до 30%. При этом лучший метод борьбы с ними — переливание крови за 24–48 ч до операции. При незаживающих свищах протока все пластические замены дефекта протока живыми тканями оказались несостоятельными. Лучшие результаты дает внебрюшинное протезирование при помощи резиновой трубки. С.П. Федоров уже тогда не рекомендовал увлекаться операциями соустьев холедоха с желудком и двенадцатиперстной кишкой, так как они могут привести к холангитам. Таким образом подводился итог всей хирургической деятельности за три с лишним десятилетия по вопросам оперативного лечения желчнокаменной болезни и ее осложнений.

Позже, в 1946 г., ученик Сергея Петровича А.В. Смирнов в одной из своих журнальных статей, посвященных своему учителю, пишет: «Первый в Советском Союзе оперативный материал создал по праву Сергею Петровичу положение первого в СССР и крупнейшего специалиста в этой области, к которому со всех концов страны приезжали тяжелобольные с самыми запущенными формами желчнокаменной болезни».

Не менее важным вкладом научной школы профессора С.П. Федорова в изучение фундаментальных аспектов желчной патологии явилась диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук В.М. Трофимова «Перитонеоскопия при заболеваниях желчных путей, печени и портальной гипертензии» (1970) [12].

Важной задачей в желчной хирургии всегда была оценка функциональных возможностей желчевыводящих путей. Поэтому К.В. Новиковым под руководством профессора А.И. Нечая была выполнена кандидатская

диссертация «Клиническая оценка манометрии и дебитометрии при операциях на желчной системе» (1973). Было показано, что «операционная холангиодебитометрия... позволяет уверенно исключать стеноз большого дуоденального сосочка, если дебит физиологического раствора под давлением 300 мм вод. ст. превышает 15 мл/мин. Для стеноза дуоденального сосочка характерен малый дебит (менее 10 мл/мин под давлением 300 мм вод. ст.)». Таким образом, была продемонстрирована важность желчной протоковой гипертензии при различных заболеваниях [13]. Уже тогда была известна роль протоковой гипертензии в формировании холедохолитиаза, вне зависимости от причины малого дебита.

Большой интерес в рамках изучения причин холецистолитиаза и методик диагностики осложнений ЖКБ представляют работы А.М. Жука «Влияние ваготомии на состояние желчного пузыря у больных язвой двенадцатиперстной кишки» (1979) [14] и С.И. Лыткиной «Диагностическая ценность эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии в распознавании причин постхолецистэктомического синдрома» (1988) [15], выполненных под руководством профессоров А.Н. Кишковского (начальника кафедры рентгенологии и радиологии) и А.И. Нечая — руководителя кафедры факультетской хирургии. А.М. Жук показал, что «стволовая и селективная ваготомия с пилоропластикой приводят к увеличению голлодного объема желчного пузыря... не сопровождается его гипотонией». Однако «ваготомия, по-видимому, способствует выпадению холестериновых камней, о чем можно судить на основании более частого выявления таких камней у прооперированных женщин». В последующем это было подтверждено исследованиями В.А. Закревского в кандидатской диссертации «Холецистолитиаз после ваготомии» (1986) (научный руководитель — профессор А.И. Нечай, научный консультант — кандидат медицинских наук А.М. Жук) [14]. Было установлено, что после стволовой ваготомии происходят изменения в составе желчи: уменьшается количество общих желчных кислот, снижается содержание общих фосфолипидов и увеличивается уровень холестерина, появляются качественно новые «литогенные» свойства желчи. После разных видов ваготомии с пилоропластикой у больных отмечается повышенная частота образования камней в желчном пузыре. У женщин камни обнаруживаются в 10–15 раз чаще, чем у мужчин.

С.И. Лыткина в своей диссертации продемонстрировала большие возможности эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) в диагностике причин постхолецистэктомического синдрома — широко обсуждаемой проблемы того времени [15].

В клинике были разработаны строгие хирургические подходы к лечению больных холедохолитиазом. В рамках этой тематики были выполнены кандидатские диссертации В.А. Негрея «Холедохотомия в неотложной

хирургии желчных путей» (1979) и В.В. Стукалова «Наружное дренирование желчных протоков и неоперативное удаление оставленных в них камней» (1983), выполненных под руководством профессоров М.И. Лыткина и А.И. Нечая соответственно [16, 17]. В работах был продемонстрирован блестящий методический подход к обоснованию различных действий хирурга в трудных клинических ситуациях и представлен уникальный и обширный для того времени клинический материал.

Также следует упомянуть работу Ф. Хатема «Шовные нити как причина образования желчных камней» (1983), которой руководил профессор В.М. Ситенко. Автором был внесен существенный для того времени вклад в понимание причин постхолецистэктомического синдрома. Было показано, что «образование желчных камней на шовных нитях — нередкое осложнение, развивающееся после операций на желчных путях, и оно занимает видное место среди причин, обуславливающих так называемый постхолецистэктомический синдром (ПХЭС)» [18].

Это состояние (ПХЭС), ставшее очень важным в связи с многочисленными операциями у больных желчнокаменной болезнью как в плановом, так и экстренном порядке, наиболее глубоко изучено А.И. Нечаем под руководством профессора В.М. Ситенко. В 1970 г. Анатолием Ивановичем была защищена уникальная для своего времени докторская диссертация «Результаты хирургического лечения хронического калькулезного холецистита и так называемый постхолецистэктомический синдром» [19]. В работе были воплощены наиболее значимые результаты научных исследований в клинике, основанных на различных методах диагностики и тщательном анализе состояния прооперированных больных. Автор дал детальную оценку понятия «постхолецистэктомический синдром», представил многочисленные причины объективного и субъективного порядка, объясняющие клинические проявления. На основании разработанного диагностического алгоритма А.И. Нечаем были предложены хирургическая тактика при разных вариантах синдрома и меры предупреждения развития ПХЭС. В прошлом веке эта работа носила исключительно приоритетный характер, в еще большей степени поднимая авторитет клиники и научной школы профессора С.П. Федорова [20].

Предметом особой гордости за успешное продолжение дела основоположника гепатобилиарной хирургии у нас в стране являются результаты исследований последних трех десятилетий. Научный поиск и эстафета достижений научной школы профессора С.П. Федорова реализуются в многочисленных публикациях в периодической печати, монографиях, руководствах, выступлениях у нас в стране и за рубежом, в кумулированном виде это представлено в диссертациях.

В рамках изучения особенностей течения ЖКБ разрабатываются как фундаментальные, так и прикладные

аспекты решения этой социальной проблемы современного общества.

Так, А.Г. Рылло в кандидатской диссертации «Клинико-морфологические особенности холестероза желчного пузыря, его диагностика и лечение» показал необходимость дифференцированного подхода к лечению больных как калькулезным, так и бескаменным холециститом [21]. Продолжает изучаться проблема холедохолитиаза как основного осложнения ЖКБ. Поэтому несомненный интерес для клинической практики представляют диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук И.А. Нечая «Трудные для распознавания формы холедохолитиаза», В.Н. Галкина «Обоснование показаний к лапароскопическим операциям при хроническом калькулезном холецистите», С.Б. Шейко «Лечение резидуального холедохолитиаза при наружном дренировании желчных путей», А.С. Прядко «Результаты эндовидеохирургических вмешательств при желчнокаменной болезни, осложненной холедохолитиазом», Р.А. Чумака «Хирургическое лечение острого холецистита в сочетании с холедохолитиазом» [22–25]. В них отработаны нерешенные и дискуссионные вопросы первичной диагностики осложнения, выявления резидуального холедохолитиаза при возможностях традиционных и современных методов лучевой диагностики. Предложены варианты лечебной тактики при различных клинических ситуациях с выделением деталей диагностических и лечебных мероприятий. Достойным завершением классических подходов в разработке проблемы холедохолитиаза стала блестящая диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук В.В. Стукалова «Резидуальный холедохолитиаз», после которой в соавторстве с Н.А. Майстренко было написано великолепное руководство [26].

В дальнейшем одной из прорывных работ в следующее тысячелетие стала диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук А.Л. Андреева

«Эндовидеохирургия в лечении желчнокаменной болезни, осложненной нарушением проходимости желчных путей» [27]. Исследование явилось воплощением гармоничного подхода к решению проблемы, где сочетаются классические принципы желчной хирургии, заложенные С.П. Федоровым, и огромный потенциал эндовидеохирургии.

Разработки по ряду нерешенных вопросов ЖКБ продолжают. Из числа уже завершенных работ следует упомянуть кандидатские диссертации А.А. Феклюнина «Хирургическая тактика при хроническом калькулезном холецистите у пациентов пожилого и старческого возрастов» [28], Ф. Азимова «Обоснование хирургической тактики лечения больных острым холециститом в специализированном стационаре» [29], А.К. Алиева «Диагностика и лечение ятрогенных повреждений желчевыводящих протоков» [30]. В этих исследованиях на высоком научно-методическом уровне показаны и решены вопросы современной диагностики, хирургической тактики, реализации лечебно-диагностических программ при актуальной патологии. Остается и поныне главная трудность — адекватность восприятия этих подходов, обеспечивающих минимизацию показателей осложнений и летальности, но уже за пределами одного учреждения, в широкой клинической практике [30].

Таким образом, труды С.П. Федорова и его учеников открыли еще одну новую страницу в хирургии того времени: оперативное лечение больных, страдающих заболеваниями печени и желчевыводящих путей. После ухода из жизни Сергея Петровича в клинике факультетской хирургии имени С.П. Федорова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова за прошедшие годы было защищено 17 кандидатских и 5 докторских диссертаций, посвященных проблемам хирургии желчевыводящих путей, опубликовано более 200 статей, 4 монографии и руководства, сделано множество сообщений на научных форумах в нашей стране и за рубежом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Алиев А.К. Научная школа профессора С.П. Федорова. СПб.: Гуманистика, 2020.
2. Майстренко Н.А. Ромащенко П.Н., Курыгин А.А., Семенов В.В. Профессор Сергей Петрович Фёдоров (1869–1936) (к 150-летию со дня рождения) // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2019. Т. 178, № 1. С. 7–10. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-1-7-10
3. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Алиев А.К. Научная школа С.П. Фёдорова: история, настоящее, будущее // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019. № S1. С. 8–11.
4. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Алиев А.К. Научная школа С.П. Федорова: прошлое, настоящее, будущее // Известия Российской военно-медицинской академии. 2019. Т. 38, № 1. С. 50–53.
5. Иконников П.С. К вопросу о воспалительных заболеваниях желчного пузыря (холецистит) (клинико-экспериментальное наблюдение): дис. ... д-ра мед. СПб., 1906. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01003735011> Дата обращения: 14.09.21.
6. Федоров С.П. Желчные камни и хирургия желчных путей. Петроград: Риккер, 1918.
7. Федоров С.П. Отчет о деятельности госпитальной хирургической клиники. М.: Государственное медицинское издательство, 1929.
8. Александров В.В. Оценка операций соустьев желчного пузыря с желудочно-кишечным каналом по неустраняемой причине непроходимости общего желчного протока: дис. ... д-ра. мед. Петроград, 1921.
9. Кукуджанов Н.И. О так называемых холемиических кровотечениях или холемиическом геморрагическом диатезе // Новый хирургический архив. 1980. Т. 20. С. 216.
10. Добротворский В.И. К лечению непроходимости желчных протоков и желчных свищей // Новый хирургический архив. 1924. Т. 4. С. 469.

11. Федоров С.П. Некоторые путеводные стези в хирургии желчных путей // Новый хирургический архив. 1933. Т. 27. С. 507.
12. Трофимов В.М. Перитонеоскопия при заболеваниях желчных путей, печени и портальной гипертензии: дис. ... канд. мед. наук. Л., 1970. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01008417730> Дата обращения: 14.09.21.
13. Новиков К.В. Клиническая оценка манометрии и дебитометрии при операциях на желчной системе: дис. ... канд. мед. наук. Л., 1973. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01007189780> Дата обращения: 14.09.21.
14. Закревский В.А. Холецистолитиаз после ваготомии: дис. ... канд. мед. наук. Л., 1986. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_rc_622462/ Дата обращения: 14.09.21.
15. Лыткина С.И. Диагностическая ценность эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии в распознавании причин постхолецистэктомического синдрома: дис. ... канд. мед. наук. Л., 1988. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000022679> Дата обращения: 14.09.21.
16. Негрей В.А. Холедохотомия в неотложной хирургии желчных путей: дис. ... канд. мед. наук. Л., 1979. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_rc_2263340/ Дата обращения: 14.09.21.
17. Стукалов В.В. Наружное дренирование желчных протоков и неоперативное устранение оставленных в них камней: дис. ... канд. мед. наук. Л., 1983. Режим доступа: <https://e-catalog.nlb.by/Record/BY-NLB-rr31549560000> Дата обращения: 14.09.21.
18. Хатем Ф. Шовные нити как причина образования желчных камней: дис. ... канд. мед. наук. Л., 1983. Режим доступа: <https://e-catalog.nlb.by/Record/BY-NLB-rr17797540000> Дата обращения: 14.09.21.
19. Нечай А.И. Результаты хирургического лечения хронического холецистита и так называемый постхолецистэктомический синдром: дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1970. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01007184584> Дата обращения: 14.09.21.
20. Ситенко В.М., Нечай А.И. Постхолецистэктомический синдром и повторные операции на желчных путях. Л.: Медицина, 1972.
21. Рылло А.Г. Клинико-морфологические особенности холестероза желчного пузыря, его диагностика и лечение: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1994. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000040804> Дата обращения: 14.09.21.
22. Галкин В.Н. Обоснование показаний к лапароскопическим операциям при хроническом калькулезном холецистите: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1996. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000066186> Дата обращения: 14.09.21.
23. Нечай И.А. Трудные для распознавания формы холедохолитиаза: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1993. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000328347> Дата обращения: 14.09.21.
24. Прядко А.С. Результаты эндовидеохирургических вмешательств при желчнокаменной болезни, осложненной холедохолитиазом: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1999. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000220069> Дата обращения: 14.09.21.
25. Шейко С.Б. Лечение резидуального холедохолитиаза при наружном дренировании желчных путей: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1998. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_000213261/ Дата обращения: 14.09.21.
26. Майстренко Н.А., Стукалов В.В. Холедохолитиаз: руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ, 2000.
27. Андреев А.Л. Эндовидеохирургия в лечении желчнокаменной болезни, осложненной нарушением проходимости желчных путей: дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2000. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000291367> Дата обращения: 14.09.21.
28. Феклюнин А.А. Хирургическая тактика при хроническом калькулезном холецистите у пациентов пожилого и старческого возрастов: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004310846> Дата обращения: 14.09.21.
29. Азимов Ф.Х. Обоснование хирургической тактики лечения больных острым холециститом в специализированном стационаре: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2012. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005011235> Дата обращения: 14.09.21.
30. Алиев А.К. Диагностика и лечение ятрогенных повреждений желчевыводящих протоков: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2016. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01006651651> Дата обращения: 14.09.21.

REFERENCES

1. Majstrenko NA, Romashchenko PN, Aliev AK. *Nauchnaya shkola professora Fedorova SP*. Saint Petersburg: Gumanistika; 2020. (In Russ.).
2. Majstrenko NA, Romashchenko PN, Kurygin AA, Semenov VV. Professor Sergei Petrovich Fedorov (1869-1936) (On The 150th Anniversary of The Birthday). *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2019;178(1):7-10. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-1-7-10
3. Majstrenko NA, Romashchenko PN, Aliev AK. Nauchnaya shkola S.P. Fedorova: istoriya, nastoyashchee, budushchee. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*. 2019;(1S):8-11. (In Russ.).
4. Majstrenko NA, Romashchenko PN, Aliev AK. Scientific school of S.P. Fedorov: past, present, future. *Izvestia of the Russian Military Medical Academy*. 2019;38(1);50-53. (In Russ.).
5. Ikonnikov PS. *K voprosu o vospalitel'nyh zabolevaniyah zhelchnogo puzыrya (holecistit) (kliniko-eksperimental'noe nablyudenie)*: [dissertation]. Saint Petersburg; 1906. Available from: <https://search.rsl.ru/ru/record/01003735011> (In Russ.).
6. Fyodorov SP. *Zhelchnye kamni i hirurgiya zhelchnyh putej*. Petrograd: Rikker; 1918. (In Russ.).
7. Fyodorov SP. *Otchyot o deyatel'nosti gospi tal'noj hirurgicheskoy kliniki*. Moscow: Gosudarstvennoe medicinskoe izdatel'stvo; 1929. (In Russ.).
8. Aleksandrov VV. *Ocenka operacij soustij zhelchnogo puzыrya s zheludochno-kishechnym kanalom po neustranimoj prichine neprohodimosti obshchego zhelch-nogo protoka*: [dissertation] Petrograd; 1921. (In Russ.).
9. Kukudzhанov NI. O tak nazyvaemyh holemicheskikh krovotечeniyah ili holemicheskom gemorragichesom diateze. *Novyj hirurgicheskij arhiv*. 1980;20:216. (In Russ.).
10. Dobrovorskij VI. K lecheniyu neprohodimosti zhelchnyh protokov i zhelchnyh svishchej. *Novyj hirurgicheskij arhiv*. 1924;4:469. (In Russ.).
11. Fyodorov SP. Nekotorye putevodnye stезi v hirurgii zhelchnyh putej. *Novyj hirurgicheskij arhiv*. 1933;27:507. (In Russ.).

12. Trofimov VM. *Peritoneoskopiya pri zabolevaniyah zhelchnyh putej, pecheni i portal'noj gipertenzii*: [dissertation], Leningrad; 1970. Available from: <https://search.rsl.ru/ru/record/01008417730> (In Russ.).
13. Novikov KV. *Klinicheskaya ocenka manometrii i debitometrii pri operaciyah na zhelchnoj sisteme*: [dissertation], Leningrad; 1973. Available from: <https://search.rsl.ru/ru/record/01007189780> (In Russ.).
14. Zakrevskij VA. *Holecistolitiaz posle vagotomii*: [dissertation], Leningrad; 1986. Available from: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_rc_622462/ (In Russ.).
15. Lytkina SI. *Diagnostichestkaya cennost' endoskopicheskoy retrogradnoj holangiopankreatikografii v raspoznavanii prichin postholecistektomicheskogo sindroma*: [dissertation], Leningrad; 1988. Available from: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000022679> (In Russ.).
16. Negrej VA. *Holedohotomiya v neotlozhnoj hirurgii zhelchnyh putej*: [dissertation], Leningrad; 1979. Available from: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_rc_2263340/ (In Russ.).
17. Stukalov VV. *Naruzhnoe drenirovanie zhelchnyh protokov i neoperativnoe ustranenie ostavlenykh v nih kamnej*: [dissertation], Leningrad; 1983. Available from: <https://e-catalog.nlb.by/Record/BY-NLB-rr31549560000> (In Russ.).
18. Hatem F. *Shovnye niti kak prichina obrazovaniya zhelchnyh kamnej*: [dissertation], Leningrad; 1983. Available from: <https://e-catalog.nlb.by/Record/BY-NLB-rr17797540000> (In Russ.).
19. Nechaj AI. *Rezultaty hirurgicheskogo lecheniya hronicheskogo holecistita i tak nazyvaemyj postholecistektomicheskij sindrom*: [dissertation], Leningrad; 1970. Available from: <https://search.rsl.ru/ru/record/01007184584> (In Russ.).
20. Sitenko VM, Nechaj AI. *Postholecistektomicheskij sindrom i povtornye operacii na zhelchnyh putyah*. Leningrad: Medicina; 1972. (In Russ.).
21. Rylo AG. *Kliniko-morfologicheskie osobennosti holesterozha zhelchnogo puzыrya, ego diagnostika i lechenie*: [dissertation].

- Saint Petersburg; 1994. Available from: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000040804> (In Russ.).
22. Galkin VN. *Obosnovanie pokazanij k laparoskopicheskim operaciyam pri hronicheskom kal'kuleznom holecistite*: [dissertation], Saint Petersburg; 1996. Available from: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000066186> (In Russ.).
23. Nechaj IA. *Trudnye dlya raspoznavaniya formy holedoholitiaz*: [dissertation], Saint Petersburg; 1993. Available from: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000328347> (In Russ.).
24. Pryadko AS. *Rezultaty endovideohirurgicheskikh vmeshatel'stv pri zhelchnokamennoj bolezni, oslozhnennoj holedoholitiazom*: [dissertation], Saint Petersburg; 1999. Available from: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000220069> (In Russ.).
25. Shejko SB. *Lechenie rezidual'nogo holedoholitiaz pri naruzhnom drenirovanii zhelchnyh putej*: [dissertation]. Saint Petersburg; 1998. Available from: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_000213261/ (In Russ.).
26. Majstrenko NA, Stukalov VV. *Holedoholitiaz: rukovodstvo dlya vrachej*. Saint Petersburg: ELBI; 2000. (In Russ.).
27. Andreev AL. *Endovideohirurgiya v lechenii zhelchnokamennoj bolezni, oslozhnennoj narusheniem prohodimosti zhelchnyh putej*: [dissertation], Saint Petersburg; 2000. Available from: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000291367> (In Russ.).
28. Feklyunin AA. *Hirurgicheskaya taktika pri hronicheskom kal'kuleznom holecistite u pacientov pozhilogo i starchykh vozrastov*: [dissertation], Saint Petersburg; 2009. Available from: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004310846> (In Russ.).
29. Azimov FH. *Obosnovanie hirurgicheskoy taktiki lecheniya bol'nyh ostrym holecistitom v specializirovannom stacionare*: [dissertation]. Saint Petersburg; 2012. Available from: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005011235> (In Russ.).
30. Aliev AK. *Diagnostika i lechenie yatrogennykh povrezhdenij zhelchevyvodyashchih protokov*: [dissertation]. Saint Petersburg; 2016. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Арсен Камильевич Алиев**, кандидат медицинских наук; e-mail: arsik-0587@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5923-8804; SPIN-код: 1259-3231

Павел Николаевич Ромащенко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: romashchenko@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN-код: 3850-1792

Николай Анатольевич Майстренко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: nik.m.47@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1405-7660; SPIN-код: 2571-9603

Рустам Камильевич Алиев, клинический ординатор; e-mail: rustam-aliev-19951104@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0566-5066; SPIN-код: 9854-9010

AUTHORS INFO

***Arsen K. Aliev**, candidate of medical sciences; e-mail: arsik-0587@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5923-8804; SPIN code: 1259-3231

Pavel N. Romashchenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: romashchenko@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN code: 3850-1792

Nicolay A. Maistrenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: nik.m.47@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1405-7660; SPIN code: 2571-9603

Rustam K. Aliev, clinical resident; e-mail: rustam-aliev-19951104@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0566-5066; SPIN code: 9854-9010

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Хроника

УДК 612.014

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71592>

ПРОФЕССОР АЛЕКСАНДР СЕРГЕЕВИЧ МОЗЖУХИН (К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

В.Я. Апчел^{1,2}, В.Н. Голубев¹¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия² Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Александр Сергеевич Мозжухин родился 27 августа 1921 г. в г. Краснодаре в семье служащего. После окончания с отличием средней школы Александр Сергеевич Мозжухин становится слушателем Куйбышевской военно-медицинской академии и завершает с отличием медицинское образование на военном факультете 2-го Московского медицинского института. В 1943 г. А.С. Мозжухин приходит на кафедру нормальной физиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, с которой он связал более 30 лет своей жизни и в которой он прошел путь от адъюнкта до начальника кафедры, ученого секретаря ученого совета академии. Научная деятельность А.С. Мозжукина начиналась в животворной атмосфере, которая сформировалась на кафедре в период руководства ею академиком Л.А. Орбели и его ближайшим помощником А.В. Лебединским. Вся научная деятельность А.С. Мозжукина — органическое и естественное сочетание фундаментальных проблем, физиологии, психофизиологии, биологии человека и практических задач медицины. Основным научным направлением кафедры нормальной физиологии при руководстве ею А.С. Мозжукиным было изучение и исследование взаимодействия афферентных систем в условиях воздействия на организм экстремальных раздражителей, а также исследование функциональных резервов человека. Кроме того, кафедральный коллектив изучал и исследовал физиологическую стоимость педагогической деятельности в зависимости от возраста, стажа, психофизических особенностей преподавателей и вида учебных занятий. А.С. Мозжухин изучал и исследовал биологические эффекты ионизирующих излучений. Вместе с химиком Ф.Ю. Рачинским создал радиозащитный препарат РС-1 и стал ведущим советским радиобиологом. Александр Сергеевич создал уникальную научную физиологическую школу Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, научно доказал, что адаптационный процесс сопровождается формированием и совершенствованием специфической системы функциональных резервов адаптации организма, системообразующим фактором которой выступает результат деятельности (адаптации). А.С. Мозжухин, работая в институте физической культуры им. П.Ф. Лесгафта, доказал, что функциональные резервы представляют собой возможности изменения функциональной активности структурных элементов организма и их взаимодействие между собой, используемое для достижения результата деятельности, адаптации к физическим и психоэмоциональным нагрузкам, а также воздействию на организм различных факторов внешней среды. Светлая память об Александре Сергеевиче Мозжухине навсегда останется в сердцах его учеников и последователей.

Ключевые слова. А.С. Мозжухин; радиобиология; кафедра нормальной физиологии; афферентные системы; научные школы; институт физической культуры Лесгафта; теория функциональных резервов; физиологическая стоимость педагогической деятельности.

Как цитировать:

Апчел В.Я., Голубев В.Н. Профессор Александр Сергеевич Мозжухин (к 100-летию со дня рождения) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 247–252. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71592>

PROFESSOR ALEXANDER MOZZHUKHIN (BY THE 100TH ANNIVERSARY OF HIS BIRTH)

V.Ya. Apchel^{1, 2}, V.N. Golubev¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² A.I. Herzen Russian State Pedagogical University of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Alexander Sergeevich Mozzhukhin was born on August 27, 1921, in Krasnsodar in a family of an employee. After graduating with honors from high school, A.S. Mozzhukhin became a student at the Kuibyshev Military Medical Academy and completed his medical education with honors at the military faculty of the 2nd Moscow Medical Institute. In 1943, A.S. Mozzhukhin came to the Department of Normal Physiology of S.M. Kirov Military Medical Academy, with whom he connected more than 30 years of his life and in which he went from adjunct to head of the department, and scientific secretary of the academic council of the academy. The scientific activity of A.S. Mozzhukhin began in the life-giving atmosphere, which was formed at the department during the leadership of Academician L.A. Orbeli and his closest assistant A.V. Lebedinsky. All scientific activity of A.S. Mozzhukhin is an organic and natural combination of fundamental problems, physiology, psychophysiology, human biology, and practical medicine. The main scientific direction of the Department of Normal Physiology under the leadership of A.S. Mozzhukhin was on the study of the interaction of afferent systems under exposure to extreme stimuli as well as on the study of human functional reserves. In addition, a team examined the physiological cost of pedagogical activity depending on the age, seniority, psychophysical characteristics of teachers, and type of training sessions. A.S. Mozzhukhin investigated the biological effects of ionizing radiation. Together with chemist F.Yu. Rachinsky, he created a radio defense drug RS-1 and became a leading Soviet radiobiologist. A.S. Mozzhukhin created a unique scientific physiological school of the S.M. Kirov Military Medical Academy, which scientifically proved that the adaptation process was accompanied by the formation and improvement of a specific system of functional reserves for body adaptation, and the systemic factor was the result of the activity (adaptation). A.S. Mozzhukhin, while working at P.F. Lesgaft Institute of Physical Culture, proved that functional reserves have potentials in changing the functional activity of structural elements of the body and their interaction among themselves to achieve the target result, adapt to physical and psychoemotional loads, as well as the effect of various factors of the external environment on the body. The bright memory of Alexander Sergeyevich Mozzhukhin will forever remain in the hearts of his students and followers.

Keywords: A.S. Mozzhukhin; radiobiology; Department of Normal Physiology; afferent systems; scientific schools; the Institute of Physical Culture of Lesgaft; the theory of functional reserves; the physiological cost of pedagogical activity.

To cite this article:

Apchel VYa, Golubev VN. Professor Alexander Mozzhukhin (by the 100th anniversary of his birth). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):247–252. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71592>

Александр Сергеевич Мозжухин родился 27.08.1921 г. в Краснодаре в семье служащих. После окончания с отличием средней школы в 1938 г. поступил в Куйбышевскую военно-медицинскую академию, а завершил (с отличием) врачебное образование на военном факультете 2-го Московского медицинского института в 1943 г. Руководство вуза, обнаружив в А.С. Мозжухине выдающиеся способности, направило его в адъюнктуру Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА), несмотря на настойчивые просьбы самого выпускника об отправке его в действующую армию (на фронт). В 1943 г. А.С. Мозжухин был единственным адъюнктом ВМА. В адъюнктуре обучался на кафедре физиологии под руководством Л.А. Орбели и А.В. Лебединского. Принимал деятельное участие в реэвакуации кафедры из Самарканда в 1944 г. и налаживании работы в Ленинграде. В 1946 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Функциональное состояние коры головного мозга и органов чувств при проникающих ранениях черепа».

До 1950 г. Александр Сергеевич работал преподавателем кафедры физиологии, развивая биофизическое направление, затем был переведен в научно-исследовательскую лабораторию ВМА, занимавшуюся проблемой защиты от оружия массового поражения.

А.С. Мозжухин изучал и исследовал биологические эффекты ионизирующих излучений. Вместе с химиком Ф.Ю. Рачинским создал радиозащитный препарат РС-1 и стал ведущим советским радиобиологом, однако диссертацию на степень доктора биологических наук защитил в 1957 г. по прежней (кафедральной) биофизической тематике: «Значение нарушения углеводно-фосфорного обмена и микроструктуры ткани для генерации биотоков в скелетной мышце».

В 1964 г. командование ВМА возвратило А.С. Мозжукина на родную кафедру, которая уже называлась кафедрой нормальной физиологии с курсом физиологии военного труда и во многом утратила свой былой престиж. Новый начальник своим талантом и самоотверженным трудом возродил на кафедре традиции школы Л.А. Орбели и тем самым восстановил преемственность физиологических школ Медико-хирургической академии — ВМА, нарушенную долгим руководством кафедрой воспитанниками школы К.М. Быкова.

Ему удалось упорядочить учебный процесс, достичь гармонии в преподавании нормальной физиологии и физиологии военного труда, наладить лекционные демонстрации и лабораторные работы, поднять научный уровень всего учебного процесса, внедрить современные методики, включая микроэлектродную технику. Основой совершенствования учебного процесса стало широкое развертывание научных исследований с привлечением к ним слушателей академии. Основным научным направлением кафедры в то время было изучение и исследование взаимодействия афферентных систем в условиях



Александр Сергеевич Мозжухин — начальник кафедры нормальной физиологии с курсом физиологии военного труда (1964–1975)

Alexander Sergeevich Mozhukhin—Head of the Department of Normal Physiology with a course in the physiology of military labor (1964–1975)

воздействия на организм экстремальных раздражителей, а также исследование функциональных резервов человека. Кроме того, кафедральный коллектив изучал и исследовал физиологическую стоимость педагогической деятельности в зависимости от возраста, стажа, психофизических особенностей преподавателей и вида учебных занятий.

Профессор А.С. Мозжухин внес заметный вклад в разработку актуальных проблем теоретической и прикладной физиологии и медицины. За почти полувековую научно-педагогическую деятельность им опубликовано свыше 350 работ по различным вопросам физиологии, в том числе 10 монографий, свыше 20 учебников и учебных пособий. Он автор 6 изобретений. Под его научным руководством кандидатами наук стали свыше 30 его учеников. Он — научный консультант более 10 докторских диссертаций. Воспитанники Александра Сергеевича возглавляют научные учреждения, кафедры и лаборатории в нашей стране и за рубежом. На наш взгляд, профессор Мозжухин создал уникальную научную физиологическую школу.

Им были обозначены следующие атрибуты научной школы: «оригинальное научное направление (одно или несколько), оригинальная методика исследований, оригинальный метод систематизации экспериментального материала и свойственные только этой школе особенности внутришкольных взаимоотношений, в том числе и между учителем и учениками». Примерно так же определяли признаки научной школы и другие ученые.

Применив эту совокупность критериев к анализу трех физиологических школ, существовавших в ВМА на протяжении всей ее истории, Мозжухин А.С. пришел к выводу, что эталоном понятия научной школы может быть признана только физиологическая школа. Этим выводом он преподнес урок взыскательности и объективности

в оценке научных достижений. Ведь только такая оценка служит надежной защитой от девальвации святынь.

Отсутствие среди академических школ научной физиологической школы профессора А.С. Мозжухина конечно вызывает досаду своей несправедливостью и, что гораздо важнее, искажает историю физиологии. После почти полутора десятилетий неуклонного разрушения кафедры физиологии А.С. Мозжухин, став ее руководителем, сумел ее возродить, сделать лучшей в Ленинграде и одной из самых лучших в Советском Союзе. Он создал свою научную школу, которая и по тематике и по уровню работ продолжала традиции Л.А. Орбели. В те годы его учениками были В.И. Шостак, В.О. Самойлов, Е.В. Трифонов, Д.Н. Давиденко, В.Н. Голубев и др., ставшие докторами наук и профессорами.

Будучи председателем секции общей физиологии Ленинградского общества физиологов, биохимиков и фармакологов им. И.М. Сеченова, А.С. Мозжухин объединил всех физиологов высших учебных заведений города в совершенствовании учебного процесса, организовал систематический обмен опытом физиологических кафедр с посещением их и ознакомлением с учебно-материальной базой. При нем кафедра нормальной физиологии ВМА стала центром всех физиологических исследований, проводимых в академии. От нее отпочковался физиологический отдел лаборатории обитаемости, с которым у кафедры поддерживались самые тесные научные контакты, причем в них именно кафедра была лидером. Сотрудники кафедр физиологии подводного плавания и авиационной медицины постоянно консультировались у него и его учеников при решении прикладных проблем.

И если Александр Сергеевич Мозжухин никогда не говорил о своей научной школе, будучи скромным человеком, весьма самокритичным в сравнении ее со школами своих предшественников по кафедре, то ученики обязаны проанализировать его вклад в физиологическую науку, положив в основу анализа те критерии научной школы, которые он сам сформулировал. Школа оригинально развивала важнейшее для военной медицины научное направление — физиологию экстремальных состояний. Оригинальность этих исследований состояла в том, что проблема экстремальных состояний разрабатывалась на всех уровнях организации физиологических систем.

В первые же годы работы на кафедре физиологии ВМА А.С. Мозжухин приобрел солидное образование в области физики и химии, систематически посещая лекции профессоров Ленинградского государственного университета. Это предопределило возможность изучать биофизические и биохимические механизмы экстремальных состояний. Широкая биологическая эрудиция и добротное медицинское образование позволили ему плодотворно разрабатывать эту проблему в эволюционном плане (от низших позвоночных до человека)

с выходом на решение теоретических и практических задач военной медицины, труда и спорта.

Оригинальность его физиологической школы состоит также в том, что в решении актуальных задач физиологии экстремальных состояний он объединил столь разные, казалось бы, проблемы, как защита человека от атомного оружия (радиобиология), взаимодействие сенсорных систем организма (физиология сенсорных систем — традиционное направление кафедры физиологии АМА), мобилизация и использование функциональных резервов человека в условиях труда (физиология труда), при патологии (клиническая физиология) и в спортивной деятельности (физиология спорта).

Вторым критерием научной школы он определял оригинальную методику исследований. По нашему мнению, оригинальность методического обеспечения весьма многоплановых научных работ школы Мозжухина состояла в том, что он не позволял ученикам отходить ни от одного из трех атрибутов научного метода изучения природы — эксперимента, измерения и математического анализа результатов исследования. Александр Сергеевич всегда требовал строжайшего соблюдения принципов научной методологии в ту пору, когда они не считались обязательными во многих медико-биологических коллективах нашей страны, где это оправдывалось сложностью биологических объектов научного исследования.

После увольнения из Вооруженных сил в запас А.С. Мозжухин работал заведующим кафедрой физиологии Ленинградского государственного института физической культуры им. П.Ф. Лесгафта. Там он продолжал исследования физиологических резервов организма. В исследованиях А.С. Мозжухина и его учеников показано, что адаптационный процесс сопровождается формированием и совершенствованием специфической системы функциональных резервов адаптации организма, системообразующим фактором которой выступает результат деятельности (адаптации). Он отмечал, что если исходить из теории функциональных систем, то отдельное проявление скрытых возможностей организма человека не может быть оценено как резерв, и только отношение данного функционального проявления к результатам целостной деятельности (т. е. вопрос о том, является ли данное проявление необходимым, а их сумма — достаточной для достижения конкретного результата) позволяет говорить о собственно резервах адаптации. Из этого следует, что под функциональными резервами адаптации организма понимают такие изменения активности структурных элементов, которые вносят вклад в достижение приспособительного результата.

А.С. Мозжухин определял функциональные резервы как изменения функциональной активности структурных элементов организма, их возможности взаимодействия между собой, используемые организмом для достижения результата деятельности человека, для адаптации

к физическим и психоэмоциональным нагрузкам, а также воздействию на организм различных факторов внешней среды. Эти возможности, по его мнению, проявляются в изменении интенсивности и объема протекания энергетических и пластических процессов обмена на клеточном, тканевом, органном и системном уровнях, а также организма в целом, в повышении физических (сила, быстрота, выносливость) и улучшении психических (осознание цели, готовности бороться за ее достижение и т. д.) качеств, в способности к выработке новых и совершенствованию уже имеющихся двигательных и тактических навыков и т. д. По мнению А.С. Мозжухина, функциональные резервы организма включают в себя три относительно самостоятельных вида резервов: биохимические, физиологические и психические, интегрирующиеся в систему резервов адаптации организма.

Биохимические резервы — это возможности увеличения скорости протекания и объема биохимических процессов, связанных с экономичностью и интенсивностью энергетического и пластического обменов и их регуляцией. Физиологические резервы представляют собой возможности органов и систем органов изменять свою функциональную активность и взаимодействие между собой с целью достижения оптимального для конкретных условий функционирования организма. Психические резервы могут быть представлены как возможности психики, связанные с проявлением таких качеств, как память, внимание, мышление и определяющие его тактику поведения, особенности психологической и социальной адаптации.

Проведенные А.С. Мозжухиным и его школой исследования показали, что в процессе непосредственной деятельности, при воздействии на организм факторов внешней среды все виды функциональных резервов вовлекаются (мобилизуются) в системную адаптивную реакцию организма, специфические черты которой определяются уровнем и характером адаптированности организма, его половыми, возрастными и конституционными особенностями (внутренние факторы), а также спецификой деятельности и особенностями воздействия окружающей среды (внешние факторы). При этом отмечается, что адаптация организма может быть рассмотрена как двуединый процесс. С одной стороны, организм приспосабливается к удержанию жизненно важных констант внутренней среды, а с другой, поскольку часто предотвратить сдвиги гомеостаза все равно не удастся, организм приспосабливается к выполнению специализированной деятельности или к воздействию факторам в условиях измененного гомеостаза путем вовлечения резервов функциональной системы адаптации.

Рассматривая систему функциональных резервов адаптации организма, Александр Сергеевич отмечает, что она может быть представлена в виде сложной системы резервов, в которой фундаментом является

подсистема биохимических, а вершиной — система психических резервов, а ее центральным звеном может быть определена подсистема физиологических резервов, так как она объединяет в единое целое составляющие элементы системы за счет механизмов нейрогуморальной регуляции. В рамках подсистемы физиологических резервов А.С. Мозжухин считал целесообразным выделение четырех ее блоков: 1) блок сенсорных систем, воспринимающий и производящий первичную обработку пусковых и корректирующих сигналов; 2) блок управления движением; 3) блок регуляции гомеостаза; 4) блок реализации деятельности (мышечная система). Отдельные части формирующейся сложной системы функциональных резервов взаимодействуют между собой. Некоторые из них обуславливают взаимные положительные и отрицательные (т. е. стимулирующие и угнетающие) воздействия, а некоторые оказывают однонаправленные влияния.

А.С. Мозжухиным и его учениками проведена классификация физиологических резервов: 1) по соответствующим уровням организма; 2) по физическим качествам; 3) по характеру (мощности, длительности) выполняемой мышечной работы; 4) по очередности мобилизации; 5) по степени специфичности. Было также показано, что в процессе адаптации происходит расширение диапазона резервных возможностей организма и повышается способность к их мобилизации. Важной особенностью исследования функциональных резервов можно считать примененный рядом исследователей системный подход, позволивший охарактеризовать особенности интеграции функциональных резервов, обеспечивающих протекание адаптационного процесса. Так, для оценки функциональных резервов системы управления движениями были применены как электрофизиологические методы исследования деятельности центральной нервной системы, так и оценка их с позиций теории автоматического регулирования с привлечением кибернетического подхода и математического аппарата моделирования.

Большинство опубликованных данных по экспериментальному изучению функциональных резервов организма раскрыли некоторые закономерности мобилизации резервов центральной нервной системы в процессе непосредственного выполнения работы. В частности, функциональные резервы выявлены по данным изменения локальной и пространственной синхронизации корковой активности. На основании экспериментальных исследований было доказано, что адаптация системы кровообращения к нагрузкам характеризуется увеличением ее резервных возможностей, позволяющим полнее удовлетворить кислородную потребность тканей при работе.

В ряде исследований были охарактеризованы функциональные резервы двигательного аппарата (мышечной системы) главным образом путем анализа

физиологических факторов, обеспечивающих резервные возможности силы, скорости и выносливости. Была предпринята успешная попытка оценить функциональные резервы системы управления движением, при этом высказана гипотеза о существовании двух систем управления движением, одна из которых обеспечивает повседневную двигательную деятельность, другая берет на себя функции управления в экстремальных условиях на фоне мобилизации более высокого уровня «эшелона» соответствующих резервов адаптации.

А.С. Мозжухин много занимался общественной деятельностью, был ученым секретарем ученого совета ВМА, председателем секции общей физиологии Ленинградского общества физиологов, биохимиков и фармакологов им. И.М. Сеченова, членом бюро объединенного

научного совета «Физиология человека и животных» Академии наук Союза Советских Социалистических Республик (АН СССР), научного совета по проблеме «Радиобиология» АН СССР, редакционной коллегии «Физиологического журнала СССР им. И.М. Сеченова», нескольких диссертационных советов, достойно представлял отечественную науку на международных конгрессах и съездах физиологов в Голландии, Бельгии, Чехословакии, Соединенных Штатах Америки, Канаде, Индии. Награжден орденом Красной Звезды и 9 медалями Советского Союза.

Скончался Александр Сергеевич 8 апреля 2001 г., похоронен в колумбарии крематория Санкт-Петербурга. Светлая память об Александре Сергеевиче Мозжухине навсегда останется в сердцах его учеников и последователей.

ОБ АВТОРАХ

***Виктор Николаевич Голубев**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: gol.kor@mail.ru; SPIN-код: 7154-7832

Василий Яковлевич Апчел, доктор медицинских наук, профессор; ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; RESEARCHER: E-8190-2019; SCHOLAR: g9EKlssAAAAJ&hl; SPIN-код: 4978-0785

AUTHORS INFO

*** Viktor N. Golubev**, doctor of medical sciences, professor; e-mail: gol.kor@mail.ru; SPIN code: 7154-7832

Vasilii Ya. Apchel, doctor of medical sciences, professor; ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; RESEARCHER: E-8190-2019; SCHOLAR: g9EKlssAAAAJ&hl; SPIN code: 4978-0785

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Хроника
УДК 615.91

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma65206>

ВЫДАЮЩИЙСЯ ТОКСИКОЛОГ — ПРОФЕССОР НИКОЛАЙ ВАСИЛЬЕВИЧ САВАТЕЕВ (К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Г.А. Софронов, Т.П. Преображенская, М.А. Луцык, В.А. Башарин

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Рассматриваются основные этапы трудовой, научной, педагогической и общественной деятельности участника Великой Отечественной войны, лауреата Государственной премии Союза Советских Социалистических Республик, заслуженного работника высшей школы Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора, генерал-майора медицинской службы Николай Васильевича Саватеева. Также представлены биографические материалы, посвященные становлению Н.В. Саватеева как выдающегося ученого и педагога, основателя кафедры токсикологии и медицинской защиты в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Освещены основные направления научных исследований, выполняемые лично Николай Васильевичем, а также коллективами, которыми он руководил в течение многих лет. В сферу его интересов входили фундаментальные исследования роли ацетилхолина в функционировании высшей нервной деятельности, изучение механизмов токсического действия фосфорорганических соединений и других нейротоксикантов, изыскание средств антидотной терапии при отравлениях этими соединениями. В 1967 г. за разработку и создание антидотов фосфорорганических отравляющих веществ он был удостоен Государственной премии Союза Советских Социалистических Республик. Николай Васильевич внес существенный вклад в формирование и становление военной токсикологии и медицинской защиты как учебной дисциплины и отрасли военно-медицинской науки. Он одним из первых ученых в мире приступил к исследованию медико-биологических последствий химических аварий и изучению проблем экологической токсикологии. В последующие годы Николай Васильевич явился одним из инициаторов разработки проблемы медицины катастроф. Важнейшее место в деятельности Н.В. Саватеева занимала подготовка научно-педагогических кадров, его ученики продолжили дело своего учителя; многие из них стали известными токсикологами в нашей стране и за рубежом.

Ключевые слова: профессор Н.В. Саватеев; биография; Военно-медицинская академия; токсикология; медицинская защита; лечение отравлений; фосфорорганические соединения; антидот.

Как цитировать:

Софронов Г.А., Преображенская Т.П., Луцык М.А., Башарин В.А. Выдающийся токсиколог — профессор Николай Васильевич Саватеев (к 100-летию со дня рождения) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 253–258. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma65206>

Chronicle

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma65206>

OUTSTANDING TOXICOLOGIST: PROFESSOR NIKOLAY VASILYEVICH SAVATEEV (100TH BIRTH ANNIVERSARY)

G.A. Sofronov, T.N. Preobrazhenskaya, M.A. Lutsyk, V.A. Basharin

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The main stages of labor, scientific, pedagogical, and social activities of a participant in the Great Patriotic War, laureate of the State Prize of the Union of Soviet Socialist Republics, honored worker of the higher school of the Russian Federation, doctor of medical sciences, professor, major general of the medical service, Nikolai Vasilyevich Savateeva, are considered. Biographical materials are presented on the formation of N.V. Savateev as an outstanding scientist and teacher, founder of the Department of Toxicology and Medical Protection at the S.M. Kirov Military Medical Academy. Main areas of scientific research personally carried out by Nikolai Vasilyevich, as well as groups that he led for many years, are covered. His interests included fundamental studies of the role of acetylcholine in the higher nervous activity function, mechanisms of toxic action of organophosphorus compounds and other neurotoxins, and the search for antidote therapy for these compound poisoning. In 1967, he was awarded a State Prize of the Union of Soviet Socialist Republics for developing and creating antidotes for organophosphorus toxic substances. Nikolai Vasilyevich made a significant contribution to the military toxicology and medical protection formation as a training discipline and branch of military medical science. He was one of the first scientists worldwide to begin the study of biomedical consequences of chemical accidents and problems of environmental toxicology. In subsequent years, Nikolai Vasilyevich was one of the initiators to develop the disaster medicine problem. The most important place in the activities of N.V. Savateev was occupied by training scientific and pedagogical personnel, who continued the work of their teacher; many of them became well-known toxicologists in our country and abroad.

Keyword: professor N.V. Savateev; biography; Military Medical Academy; toxicology; medical protection; poisoning treatment; organophosphorus compounds; antidote.

To cite this article:

Sofronov GA, Preobrazhenskaya TN, Lutsyk MA, Basharin VA. Outstanding toxicologist — professor Nikolai Vasilyevich Savateev (100th birth anniversary). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):253–258. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma65206>

Received: 19.04.2021

Accepted: 13.06.2021

Published: 15.09.2021

В марте 2021 г. исполнилось 100 лет со дня рождения участника Великой отечественной войны, лауреата Государственной премии Союза Советских Социалистических Республик (СССР), заслуженного работника высшей школы Российской Федерации (РФ), доктора медицинских наук, профессора, генерал-майора медицинской службы Николай Васильевич Саватеев (рис. 1).

Николай Васильевич Саватеев родился 22 марта 1921 г. в Петрограде. В 1939 г., после окончания школы, поступил на военно-морской факультет при Первом Ленинградском медицинском институте им. академика И.П. Павлова. В июне 1940 г. стал курсантом Военно-морской медицинской академии (Ленинград, Киров), которую окончил в апреле 1944 г. После окончания академии был назначен командиром санитарного взвода медицинского батальона 260-й бригады морской пехоты, базировавшейся в Кронштадте. В июле 1944 г. стал врачом санитарной части в освобожденном Ленинграде. С декабря 1944 по октябрь 1945 г. был начальником маневренной группы оказания помощи пораженным отравляющими веществами медико-санитарного отряда Краснознаменного Балтийского флота. После формирования этой группы в г. Таллин она была переброслена в Хабаровск на Амурскую флотилию. Руководя этой группой, Н.В. Саватеев участвовал в боевых действиях на территории Манчжурии, дойдя до г. Харбина, имел ранения. Как участник Великой Отечественной войны и войны с Японией в составе Ленинградского фронта, Беломорской флотилии, Балтийского Флота и Амурской флотилии Н.В. Саватеев был награжден орденом Отечественной войны I степени, двумя орденами Красной Звезды, медалями «За боевые заслуги», «За оборону Ленинграда», «За победу над Германией» и «За победу над Японией» [1].

С октября 1945 по февраль 1947 г. проходил службу в должности врача-токсиколога Научно-исследовательского института Военно-морского флота. С этой должности поступил в адъюнктуру при кафедре токсикологии и санитарно-химической защиты Военно-морской медицинской академии (ВММА), в которой учился под руководством профессоров Владимира Матвеевича Рожкова и Михаила Яковлевича Михельсона. В 1949 г. защитил кандидатскую диссертацию и в апреле 1950 г. был назначен младшим преподавателем, а затем преподавателем кафедры токсикологии и санитарно-химической защиты ВММА.

После расформирования ВММА в сентябре 1956 г. Н.В. Саватеев был переведен в Научно-исследовательский институт Военно-морского флота. В этом институте он служил до февраля 1961 г. на должностях старшего научного сотрудника, заместителя начальника отдела и начальника отдела корабельной токсикологии. В 1960 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Разработка антидотов фосфорорганических отравляющих веществ, легко переносимых человеком (морсафены)».



Рис. 1. Николай Васильевич Саватеев
Fig. 1. Nikolai Vasilievich Savateev

Педагогическая и научная деятельность Н.В. Саватеева продолжилась на кафедре военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) в должности старшего преподавателя. В 1962 г. Н.В. Саватееву было присвоено ученое звание профессора по специальности «токсикология», а в 1964 г. он был назначен заместителем начальника кафедры военно-полевой терапии. С февраля 1969 по июль 1970 г. являлся профессором-консультантом ученого совета ВМА [2].

В 1970 г. Н.В. Саватеев был назначен начальником Научно-исследовательского института военной медицины Министерства обороны (МО) СССР, которым руководил до апреля 1973 г. С момента создания в 1972 г. и до февраля 1986 г. он возглавлял кафедру токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии, одновременно исполняя обязанности ученого секретаря ученого совета академии. После увольнения в запас с марта 1986 г. Николай Васильевич продолжал работать в должности профессора на кафедре военной токсикологии и медицинской защиты.

Участник испытаний химического оружия, член ученого совета академии (1972–1986), член бюро секции ученого совета Центрального военно-медицинского управления МО СССР (1970–1986) Николай Васильевич внес существенный вклад в формирование и становление военной токсикологии и медицинской защиты как учебной дисциплины и отрасли военно-медицинской науки, в развитие теории и практики медицинской противохимической защиты войск и населения.

С момента создания он являлся бессменным председателем научного общества токсикологов Санкт-Петербурга и членом правления Всероссийского научного общества токсикологов (рис. 2).



Рис. 2. Председатель и секретарь научного общества токсикологов Санкт-Петербурга: Николай Васильевич Саватеев и Любовь Владимировна Луковникова

Fig. 2. Chairman and Secretary of the Scientific Society of Toxicologists of St. Petersburg: Nikolai Vasilievich Savateev and Lyubov Vladimirovna Lukovnikova

На протяжении многих лет Н.В. Саватеев состоял членом диссертационных советов ВМА, Института токсикологии Министерства здравоохранения СССР, долгое время был членом экспертного совета Высшей аттестационной комиссии, соредактором раздела «Большой медицинской энциклопедии». Исключительно полезной и плодотворной была его международная научная деятельность в составе ведущих специалистов Восточной Европы в области военной токсикологии.

За выдающиеся заслуги в научно-исследовательской деятельности, воспитании и подготовке высококвалифицированных научно-педагогических кадров и крупные достижения в области токсикологии в 2001 г. Н.В. Саватееву присвоено почетное звание заслуженного работника высшей школы РФ. В том же году он был избран почетным доктором ВМА.

Высочайший профессионализм, верность долгу и медицинской науке были присущи Николаю Васильевичу Саватееву как ученому и педагогу. Лекции Н.В. Саватеева отличались стройностью и яркостью изложения, вызывали живой интерес у слушателей. Николай Васильевич щедро делился знаниями и богатым жизненным опытом с учениками, с удовольствием беседовал с курсантами родного для него четвертого факультета, иллюстрируя изучаемые вопросы образными примерами из практики военного токсиколога. Интеллигентность, доброжелательность и юмор Николая Васильевича создавали неповторимую атмосферу

в аудитории, на кафедре, на заседаниях и конференциях, где он председательствовал.

Талантливый педагог и любящий отец, Николай Васильевич передал интерес к токсикологии своей дочери Татьяне Николаевне Саватеевой — профессору, доктору медицинских наук, которая в течение многих лет заведовала лабораторией лекарственной токсикологии Института токсикологии Федерального медико-биологического агентства России.

Развитие военной токсикологии на протяжении длительного периода после окончания Великой Отечественной войны неразрывно связано с трудами Н.В. Саватеева и его школы. Основные направления его научных исследований были направлены на решение наиболее сложных проблем военной токсикологии и медицинской противохимической защиты. В сфере его интересов — фундаментальные исследования роли ацетилхолина в функционировании высшей нервной деятельности, изучение механизмов токсического действия фосфорорганических соединений и изыскание средств антидотной терапии при интоксикации этими соединениями. За разработку и создание антидотов фосфорорганических отравляющих веществ в 1967 г. он был удостоен Государственной премии СССР.

Николай Васильевич Саватеев одним из первых приступил к планомерному исследованию медико-биологических последствий химических аварий (катастроф) и изучению проблем экологической токсикологии. В последующие годы он стал одним из инициаторов разработки проблемы медицины катастроф, а также исторических аспектов развития токсикологии в нашей стране.

Н.В. Саватеев опубликовал более 200 научных работ и получил патенты на несколько изобретений по вопросам токсикологии и химической безопасности.

Среди основных трудов Николай Васильевича можно выделить монографию «Неантихолинэстеразные механизмы действия антихолинэстеразных средств», две редакции учебника «Военная токсикология, радиология и медицинская защита», целый ряд учебных пособий, руководств и указаний. Написанные им работы были настольными книгами для нескольких поколений токсикологов.

Высокий интеллект, профессионализм, широкая эрудиция, доброжелательность и многие другие замечательные качества лежали в основе авторитета Николая Васильевича как ученого у нас в стране и за рубежом. Удивительные человеческие и профессиональные качества позволяли ему создавать и поддерживать теплые, дружеские отношения со своими учениками и с ведущими учеными различных научных учреждений страны (рис. 3).

Значительное место в деятельности Н.В. Саватеева занимала подготовка научно-педагогических кадров.



Рис. 3. Николай Васильевич Саватеев с учениками и друзьями (в первом ряду слева направо: Сергей Алексеевич Куценко, Генрих Александрович Софронов, Леонид Андреевич Тиунов, Николай Васильевич Саватеев, Сергей Николаевич Голиков)

Fig. 3. Nikolai Vasilievich Savateev with mentees and friends (in the front row from left to right: Sergey Alekseevich Kutsenko, Heinrich Alexandrovich Sofronov, Leonid Andreevich Tiunov, Nikolai Vasilievich Savateev, Sergey Nikolaevich Golikov)

Под его руководством было защищено 30 диссертаций, в том числе 10 докторских. Многие из учеников его школы стали ведущими специалистами в области токсикологии и медицинской защиты, руководителями кафедр, лабораторий, военно-медицинских учреждений МО РФ.

Вспоминая Николая Васильевича, его ученики непременно улыбаются: представительный в генеральском

мундире и элегантный в гражданском костюме, подтянутый, энергичный, любитель волейбола, театра, последних книжных новинок, он всегда вызывал уважение и восхищение у коллег, учеников и многочисленных поклонниц.

Умер Н.В. Саватеев 3 октября 2007 г. Он прожил прекрасную жизнь и оставил о себе память как выдающийся ученый, прекрасный педагог и лучезарный человек.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Софронов Г.А., Куценко С.А., Гребенюк А.Н. Профессор Николай Васильевич Саватеев (к 85-летию со дня рождения) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2006. № 1 (15). С. 117–118.
2. Военно-медицинская академия (1798–2008) / под ред. Белевитина А.Б. СПб.: ВМА, 2008. 564 с.

REFERENCES

1. Sofronov GA, Kucenko SA, Grebenjuk AN. Professor Nikolai Vasil'evich Savateev (k 85-letiju so dnja rozhdenija). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2006;1(15):117–118. (In Russ.).
2. Belevitin AB. ed. *Voenno-meditsinskaja akademija (1798–2008)*. Saint Petersburg: VMA; 2008. 564 p. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

*Татьяна Николаевна Преображенская, кандидат биологических наук, доцент; e-mail: tanapp@yandex.ru;
AUTHOR: 414597

AUTHORS INFO

*Tatyana N. Preobrazhenskaya, candidate of biological sciences, associate professor; e-mail: tanapp@yandex.ru;
AUTHOR: 414597

Генрих Александрович Софронов, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: gasofronov@mail.ru; AUTHOR: 661051

Вадим Александрович Башарин, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: basharin1@mail.ru; AUTHOR: 270758

Михаил Анатольевич Луцык, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: Lma1965@ya.ru; AUTHOR: 371665

Henrikh A. Sofronov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: gasofronov@mail.ru; AUTHOR: 661051

Vadim A. Basharin, doctor of medical sciences, professor; e-mail: basharin1@mail.ru; AUTHOR: 270758

Mikhail A. Lutsyk, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: Lma1965@ya.ru; AUTHOR: 371665

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Хроника
УДК 615.9

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma72256>

К СТОЛЕТИЮ РАВИЛЯ ГАРИФОВИЧА ИМАНГУЛОВА

Е.В. Давыдова, А.В. Старков, А.Н. Гребенюк

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. 12 октября 2021 г. исполнилось 100 лет со дня рождения начальника кафедры медицинской защиты, начальника кафедры оружия массового поражения и защиты от него Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, ветерана Великой Отечественной войны, доктора медицинских наук, профессора, полковника медицинской службы Равиля Гарифовича Имангулова. В течение многих лет Р.Г. Имангулов плодотворно трудился в сфере военно-медицинской науки, пройдя все ступени становления ученого и педагога от адъюнкта до начальника кафедры и профессора-консультанта ученого совета Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. За время своей службы и работы в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова профессор Р.Г. Имангулов принимал активное участие в испытаниях оружия массового поражения и специальных полевых экспериментальных исследованиях в различных регионах страны, направленных на практическое внедрение новейших достижений в области медицинских и технических средств противохимической и противорадиационной защиты. На протяжении длительного времени под его руководством и при непосредственном участии проводились фундаментальные исследования основ медицинской защиты войск и населения от оружия массового поражения. Его достижения в области медицинской защиты от оружия массового поражения как учебной, так и научно-практической дисциплины имеют огромное значение для российской военной медицины. Итогом его многолетней плодотворной деятельности являются не только монографии, учебники, учебные пособия, научные отчеты и статьи, но и принятые официальные нормативные документы по защите личного состава войск от оружия массового поражения, разработанные при его участии технические и медицинские средства индивидуальной и коллективной защиты.

Ключевые слова: Равиль Гарифович Имангулов; Великая Отечественная война; санитарно-химическая защита; медицинская защита; оружие массового поражения; медицинские и технические средства индивидуальной защиты; Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова.

Как цитировать:

Давыдова Е.В., Старков А.В., Гребенюк А.Н. К столетию Равиля Гарифовича Имангулова // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 259–265. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma72256>

Chronicle

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma72256>

THE 100TH BIRTH ANNIVERSARY OF RAVIL GARIFOVICH IMANGULOV

E.V. Davydova, A.V. Starkov, A.N. Grebenyuk

Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: October 12, 2021, marks the 100th anniversary of the birth of the Head of the Department of Medical Protection, Head of the Department of Armed Defeat and Protection of the Medical Academy, the Great Patriotic War, Doctor of Medical Sciences, Professor, and Colonel of the Medical Service, Ravil Garifovich Imangulov. For many years, R.G. Imangulov fruitfully worked in the field of military medical science and gone through all formational stages of a scientist and a teacher from an adjunct to the head of the department and professor-consultant of the Academic Council of the Military Medical Academy. During his service at the Military Medical Academy, Professor R.G. Imangulov took an active part in testing weapons of mass destruction and special field experimental studies in various regions of the country, aimed at the practical implementation of the latest achievements in the field of medical and technical means of anti-chemical and anti-radiation protection. For a long time, under his leadership and with his direct participation, fundamental research was carried out on the fundamentals of medical protection of troops and population from mass destruction weapons. His achievements in the field of medical protection against mass destruction weapons, both educational and scientific and practical disciplines, are of great importance for Russian military medicine. His fruitful years of activity did not only result in monographs, textbooks, teaching aids, scientific reports, and articles, but also the adaptation of official normative documents for the military personnel protection from mass destruction weapons, technical and medical means of individual, and collective protection.

Keywords: Ravil Garifovich Imangulov; Great Patriotic War; sanitary and chemical protection; medical protection; mass destruction weapons; medical and technical means of individual protection; Military Medical Academy named after S.M. Kirov

To cite this article:

Davydova EV, Starkov AV, Grebenyuk AN. The 100th birth anniversary of Ravil Garifovich Imangulov. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):259–265. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma72256>

Received: 16.07.2021

Accepted: 10.08.2021

Published: 15.09.2021

В октябре 2021 г. исполняется сто лет со дня рождения видного российского ученого, одного из основоположников медицинской защиты от оружия массового поражения, Равиля Гарифовича Имангулова. За долгие годы работы в стенах Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (ВМА) он во многом определил формирование и становление военной токсикологии, радиобиологии и медицинской защиты как учебной дисциплины и отрасли военно-медицинской науки, внес существенный вклад в развитие теории и практики медицинской противохимической и противорадиационной защиты войск и населения. На протяжении длительного времени при его непосредственном участии проводилась разработка и испытания технических средств защиты, которые впоследствии были приняты на снабжение Вооруженных сил.

Р.Г. Имангулов родился 12 октября 1921 г. в Самаре. К моменту окончания средней школы он с громадным интересом прочитал статью А. Н. Гинсбурга в газете «Известия» об исследованиях, проводимых на стыке химической и биологической наук, которая «рисовала безбрежность возможных поисков...». Эта статья во многом определила судьбу Р.Г. Имангулова, а ее автор стал первым научным руководителем и требовательным учителем.

Еще одно судьбоносное событие произошло, когда в один из весенних дней 1939 г. в школу, где он учился, прибыли военные, объявившие о наборе слушателей в только что созданную в г. Куйбышеве Военно-медицинскую академию. Равиль выдержал конкурсные вступительные экзамены, что, по его признанию, было непростым испытанием для человека, девять лет прouchившегося в национальной татарской школе, и с 20 августа 1939 г. начал службу в Рабоче-крестьянской Красной армии в должности слушателя Куйбышевской Военно-медицинской академии. В годы учебы в академии произошло знакомство с Борисом Ивановичем Предтеченским, возглавлявшим кафедру санитарно-химической защиты, где молодой слушатель занимался в научном кружке [1, 2].

С 1942 г. он продолжил обучение на военном факультете при 2-м Московском медицинском институте, где в военно-научном обществе продолжил заниматься медицинскими аспектами защиты от химического оружия. В июне 1943 г. Р.Г. Имангулов в звании капитана медицинской службы завершил обучение и был направлен на фронт с назначением на должность врача парашютно-десантного полка 98-й Гвардейской стрелковой дивизии (в дальнейшем — 98-я Свирская Гвардейская Краснознаменная Ордена Кутузова Воздушно-десантная дивизия) 2-го Украинского Фронта. По воспоминаниям Равиля Гарифовича, первая боевая операция, в которой участвовала его бригада, состоялась в июне 1944 г. «Мы форсировали реку Свирь. Свирскую операцию теперь подробно изучают, о ней много написано. Моя роль, как военврача, была следующей — на лодке,

как истинный волжанин, я переплывал Свирь и собирал наших раненых на том берегу реки, буквально усеянном минами. Потом доставлял на наш берег» [3].

В дальнейшем он стал командиром приемно-сортировочного взвода, а затем исполняющим обязанности командира 176-го Гвардейского отдельного медико-санитарного батальона той же дивизии. Боевой путь прошел через Карельский, Белорусский, 3-й и 4-й Украинские фронты. В составе 3-го Украинского фронта участвовал в боевых действиях в Венгрии, Австрии, Чехословакии, в операции по освобождению Праги. В марте 1945 г., когда во время наступательной операции 3-го Украинского фронта по освобождению Вены в медико-санитарный батальон стало поступать большое количество раненых, Равиль Гарифович встал за хирургический стол и вместе с хирургами за сутки выполнил около 50 операций, а на следующий день принял командование всем медсанбатом и руководил приемом раненых и их эвакуацией в течение всей боевой операции. 20 марта 1945 г., во время одного из вражеских авианалетов на медико-санитарный батальон, которым он руководил, Равиль Гарифович был ранен и контужен, но продолжал выполнять свои обязанности, за что был представлен к боевой награде. «Рядом со мной разорвалась бомба, я получил ранение, был контужен. Но этот день я называю днем своего спасения. В этот день родилась моя мама, и в этот день я выжил» [3].

За мужество и героизм, проявленные в ходе боевых действий, Р.Г. Имангулов награжден орденами Отечественной войны I и II степени, орденом Красной Звезды, более чем 20 медалями, в том числе «За боевые заслуги», «За Победу над Германией», «За освобождение Чехословакии».

По воспоминаниям Равиля Гарифовича, на заключительном этапе войны, в частности во время боев у озера Балатон в Венгрии, ситуация, согласно разведанным, потребовала повышенной настороженности в плане возможного применения противником химического оружия и диверсионных ядов. К сожалению, в последний период Великой Отечественной войны наши войска несли ощутимые потери от употребления солдатами и офицерами неизвестных жидкостей и продуктов питания, оставляемых противником и населением. В начале 1945 г. вместе с токсикологами боевых дивизий 3-го Украинского фронта он прослушал лекции по патологии и терапии отравляющих веществ, а также отработал практические навыки индикации боевых отравляющих веществ и технических жидкостей в воде и продовольствии. По возвращению в свою часть им были организованы и проведены тренировочные занятия на местности по развертыванию, материально-техническому оснащению и организации работы дивизионного санитарно-дегазационного пункта, предназначенного для обработки личного состава

войск, подвергшихся заражению стойкими капельно-жидкими отравляющими веществами, а также занятия с личным составом по профилактике отравлений. Особое внимание обращалось на экспертизу воды и санитарно-химическую разведку водоисточников, трофейного продовольствия с целью предотвращения отравлений от преднамеренного заражения, а также профилактике поражений техническими жидкостями, в частности метиловым спиртом [3].

Весть о Победе в Великой Отечественной войне застала Р.Г. Имангулова в предгорьях австрийских Альп, вблизи Вены, а последняя точка была поставлена 12–13 мая 1945 г. под Прагой, куда срочно была переброшена его дивизия для помощи восставшим чехословацким патриотам и окончательного разгрома сопротивляющейся группировки немцев. 98-я Свирская Гвардейская Краснознаменная Ордена Кутузова Воздушно-десантная дивизия, в составе которой он пересек многие европейские страны, в конце мая 1945 г. временно дислоцировалась в Венгрию, а в начале 1946 г. была выведена на Родину.

В мае 1946 г. Равиль Гарифович поступил в Московскую военную академию химической защиты имени К.Е. Ворошилова на кафедру токсикологической химии и санитарно-химической защиты, где стал единственным адъюнктом-медиком. Руководил кафедрой тот самый профессор А.Н. Гинсбург, статья которого уже в школьные годы определила круг дальнейших научных изысканий Р.Г. Имангулова. С огромной жадностью фронтовика и счастливого человека, получившего возможность осуществить свою юношескую мечту, он принялся за учебу. Однако в результате сокращения численности адъюнктов с осени 1946 г. Имангулова перевели на новую должность — заведующего токсикологической лабораторией при кафедре, где он проводил экспериментальные и испытательные работы по изысканию нейтрализующей жидкости для индивидуального противохимического пакета. Впоследствии Равиль Гарифович подчеркивал, что деловое сотрудничество военных медиков и военных химиков должно быть принято за правило, ибо задачи, решаемые этими службами, направлены к единой конечной цели — сохранению боеспособности личного состава и в целом подразделений и частей войск и тыловых объектов [4].

Однако тяга к учебной и научной работе не угасала, и в 1949 г. он прошел конкурс и поступил в адъюнктуру при кафедре санитарно-химической защиты ВМА, где до 1952 г. проходил обучение под руководством Бориса Ивановича Предтеченского. Тематика его диссертационного исследования была связана с физиологией военного труда в условиях использования технических средств индивидуальной защиты. В связи с тем, что иностранными армиями были приняты на вооружение новые высокотоксичные отравляющие

вещества, существующие противогазы, особенно их клапанно-распределительная коробка, не обеспечивали требуемую защиту. Было необходимо увеличить сопротивление клапана выдоха противогаза, чтобы он быстрее «захлопывался», установить допустимую величину сопротивления на выдохе, сопоставить его соотношение с сопротивлением противогаза на вдохе. Эту проблему и решал в своем диссертационном исследовании адъюнкт Имангулов, используя методики пневмобарографии и механокардиографии, исследования динамики изменения межплеврального и внутрибрюшинного давления и их соотношения в зависимости от величины сопротивления дыханию на вдохе и на выдохе. Всегда с благодарностью и восхищением вспоминал Равиль Гарифович своего главного учителя — Бориса Ивановича Предтеченского, был принят в его семье и долгие годы сохранял теплые отношения с его детьми. По воспоминаниям Р.Г. Имангулова, на кафедре санитарно-химической защиты он всегда пользовался безотказной поддержкой своих старших товарищей и коллег — кандидатов медицинских наук доцентов А.С. Макеева, Г.В. Миловского, А.Н. Григорьева, Р.А. Надириянца, а также лаборантов Т.В. Плаксиной, З.И. Васциной, Т.Н. Лагункиной и других [4].

После защиты кандидатской диссертации в апреле 1953 г. Р.Г. Имангулов был назначен на должность младшего преподавателя кафедры санитарно-химической защиты Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. В 1955 году он стал преподавателем, проводил учебные занятия, занимался научно-исследовательской работой, был организатором науки в области защиты от оружия массового поражения, выполнял научные задания командования и общественные обязанности.

В 1956 г. кафедра санитарно-химической защиты была преобразована в кафедру медицинской защиты с привлечением коллектива расформированной кафедры № 6 — профильной кафедры по проблемам защиты от ядерного оружия. На этой вновь образованной кафедре Р.Г. Имангулов продолжил свою службу в качестве преподавателя. После скоропостижной смерти Б.И. Предтеченского в 1958 г. кафедру медицинской защиты возглавил доцент Л.И. Белянин, имевший значительный опыт натурных испытаний ядерного оружия. Кафедра постепенно начинала приобретать новый облик и новое качество, ее авторитет значительно возрос, без нее стала немыслимой полнота учебного плана подготовки курсантов и усовершенствования военных врачей, а научные исследования, проводимые в академии, не могли состояться без комплексного участия в них сотрудников кафедры — специалистов по медицинской защите. В 1959 г. Равиль Гарифович стал старшим преподавателем этой кафедры и получил ученое звание доцента. Заметим, что впервые в системе всесоюзной классификации ученых званий

и специальностей в 1959 г. именно Р.Г. Имангулову было присвоено первое ученое звание доцент по кафедре медицинской защиты [1, 2].

В 1962 г. Равиль Гарифович возглавил кафедру медицинской защиты, которая в 1966 г. получила новое наименование — кафедра оружия массового поражения и защиты от него, и руководил ею до 1972 г. В эти годы в ВМА интенсивно проводились комплексные экспедиционные исследования по вопросам военного труда в условиях Крайнего Севера и южных районах страны (Кушка, Ровно, Тикси и др.). Одной из проблем, которые решались в этих экспедициях, была защита от оружия массового поражения в разных климатогеографических зонах. Будучи участником этих экспедиций, Р.Г. Имангулов проводил исследования влияния индивидуальных средств защиты органов дыхания и кожи на трудо- и боеспособность военнослужащих, изучал особенности эксплуатации средств защиты в различных климатических условиях, накапливал материал для будущей докторской диссертации, которую защитил в 1971 г. «Исследование влияния фильтрующих противогазов на функциональное состояние организма и работоспособность военнослужащих» (так называлась докторская диссертация Р.Г. Имангулова) стало обобщением всех многолетних исследований по этой проблеме [5].

За то время, которое Равиль Гарифович возглавлял кафедру медицинской защиты, под его руководством был подготовлен учебник «Оружие массового поражения и защита от него» (1967), выполнено и защищено 9 диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата наук. Многие из его учеников стали крупными специалистами в области медицинской защиты, руководителями кафедр и лабораторий. Коллективом кафедры ежегодно велось около 20 научных тем-разработок, суммарно за 10 лет было выполнено 376 научных работ, не считая внеплановых заданий руководства академии и Центрального военно-медицинского управления. Среди его работ, изданных в то время, следует отметить учебные пособия «Защита сил и средств медицинской службы, действующих на местности, зараженной радиоактивными, отравляющими веществами и бактериальными средствами» (1963), «Разработка типовых методик, включающих этапы заводских, полигонных и войсковых испытаний средств индивидуальной защиты личного состава Вооруженных сил и формирований гражданской обороны» (1964), «Пособие к практическим занятиям по медицинской защите» (1964), «Патология, клиника и терапия при поражениях ОВ и РВ» (1964), «Организация мероприятий медицинской службы по защите от оружия массового поражения» (1965), «Разработка системы защиты раненых и больных от оружия массового поражения в подразделениях, частях и учреждениях медицинской службы, а также на путях эвакуации» (1970).

С полным основанием можно утверждать, что кафедра медицинской защиты ВМА в этот период являлась ведущим научно-методическим центром страны по медико-санитарным вопросам защиты от оружия массового поражения в учебном, научном и организационном отношении. Кафедра принимала участие во всех без исключения полевых занятиях, проводившихся в учебном центре академии в Красном Селе, слушатели командно-медицинского факультета и специалисты токсикологи-радиологи проходили полигонную практику на химическом полигоне в пос. Шиханы Саратовской области. Преподаватели кафедры привлекались для руководства стажировкой слушателей в войсках и на флоте, тем самым они обогащались войсковым опытом и знанием жизни войск. Равиль Гарифович с искренней благодарностью и словами признательности вспоминал своих товарищей — преподавателей, адъюнктов, научных сотрудников и лаборантов кафедры и с чувством гордости утверждал, что кафедра внесла значительный вклад в дело укрепления военно-медицинской службы.

В 1971 г. Равиль Гарифович был награжден Орденом Трудового Красного Знамени, в 1972 г. ему было присвоено ученое звание профессора, но возглавляемую им кафедру реорганизовали (на ее основе была создана кафедра токсикологии и медицинской защиты, которую возглавил выдающийся отечественный токсиколог, лауреат Государственной премии Союза Советских Социалистических Республик (СССР), доктор медицинских наук, профессор Н.В. Саватеев). В период с 1972 по 1982 г. он являлся профессором-консультантом ученого совета ВМА по вопросам защиты от оружия массового поражения. На протяжении всех этих лет уже на новой кафедре — токсикологии и медицинской защиты — он читал лекции слушателям командно-медицинского отделения и группам профилактического профиля — гигиенистам, эпидемиологам, а также токсикологам-радиологам. Большое внимание он уделял подготовке преподавателей военно-медицинских факультетов и военных кафедр медицинских институтов, всегда стараясь лично проводить с ними занятия в период, когда они приезжали в академию и учились на академических курсах. В 1981–1982 гг. исполнял обязанности начальника нештатного факультета повышения квалификации профессорско-преподавательского состава академии. В качестве ответственного исполнителя и научного руководителя работал над 3–4 плановыми темами научно-исследовательских работ ежегодно. Важнейшими темами, по словам Равиля Гарифовича, явились «Влияние фильтрующих противогазов на больных с травмами груди и живота», «Организация дозиметрического контроля радиоактивного облучения личного состава подразделений и частей медицинской службы, а также раненых и больных на этапах медицинской эвакуации»,

«Влияние фильтрующих противогазов на физиологические функции организма при некоторых видах боевой патологии», «Обоснование медико-технических требований к специальному медицинскому противогазу», «Тактико-техническое задание на разработку специального фильтрующего противогаза для защиты раненых и больных». В общей сложности за этот период Р.Г. Имангуловым было написано около 60 научных работ, из которых 25 были опубликованы в открытых источниках. Общий список его научных трудов насчитывает более 160 наименований, из которых в 70 научных статьях и отчетах Равиль Гарифович является единственным автором [6, 7].

В 1982 г. Р.Г. Имангулов вышел в отставку, однако до конца своей жизни не прерывал духовную связь с ВМА и активно интересовался ее многообразной жизнью. Участвовал в работе совета ветеранов академии, являлся постоянным автором газеты «Военный врач», «Военно-медицинского журнала», составителем, редактором и соавтором сборников научных трудов ВМА № 159, 167, 197, редактором-составителем «Альманаха — сборника воспоминаний ветеранов Военно-медицинской академии» в течение всего периода его издания. В этом альманахе было опубликовано более 10 статей Равиля Гарифовича.

В 1988 г. вышло написанное им учебное пособие «Медицинская служба и защита от оружия массового поражения в его подразделениях», которое стало широко использоваться при подготовке курсантов военных училищ и студентов медицинских вузов [8]. В книге была дана подробная характеристика видов и поражающих факторов ядерного, химического и бактериологического (биологического) оружия в арсеналах, имеющихся в армиях стран Северо-Атлантического блока, а также сформулированы научно-обоснованные мероприятия медицинской службы по защите частей и подразделений от оружия массового поражения.

Деятельность Р.Г. Имангулова по укреплению обороноспособности государства в мирное время отмечена особой наградой — Орденом Трудового Красного Знамени. Достижения Р.Г. Имангулова в области

медицинской защиты от оружия массового поражения имеют огромное значение для российской военной медицины. Они отражены в учебниках, учебных пособиях, научных трудах и отчетах, тематических военно-научных сборниках, монографиях, статьях в журналах, в принятых нормативно-правовых документах по защите от оружия массового поражения, в технических и медицинских средствах индивидуальной и коллективной защиты. В возрасте 90 лет он вместе с учениками подготовил статью в Военно-медицинский журнал, в которой был обобщен опыт медицинской службы Красной армии по защите от химического оружия в годы Великой Отечественной войны [9].

Равиль Гарифович умер 30 июля 2014 г. в возрасте 93 лет, похоронен на академической площадке Богословского кладбища в г. Санкт-Петербург.

На протяжении всей своей практической, научной и педагогической деятельности профессор Р.Г. Имангулов играл ведущую роль в формировании и становлении медицинской защиты как научно-практической и учебной дисциплины в системе военно-медицинской подготовки кадров и в практике медицинского обеспечения войск в мирное и военное время. Он лично участвовал в разработке медико-технических требований к средствам индивидуальной защиты органов дыхания и кожи, занимался оценкой их влияния на трудо- и боеспособность личного состава войск, руководил созданием организационных форм и способов медицинской защиты личного состава войск, раненых и больных, а также защиты частей и учреждений медицинской службы от оружия массового поражения. Развитие медицинской защиты как важного раздела военной медицины в течение более чем полувекового периода неразрывно связано с именем Равиля Гарифовича Имангулова. Итогом его многолетней плодотворной деятельности в ВМА являются не только монографии, учебники, учебные пособия, научные отчеты и статьи, но и принятые официальные нормативные документы по защите личного состава войск от оружия массового поражения, разработанные при его участии технические и медицинские средства индивидуальной и коллективной защиты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гребенюк А.Н., Рыбалко В.М. 85 лет Равилю Гарифовичу Имангулову // Военно-медицинский журнал. 2006. Т. 327, № 10. С. 86.
2. Гребенюк А.Н., Давыдова Е.В. Равилю Гарифовичу Имангулову — 90 лет // Военно-медицинский журнал. 2011. Т. 332, № 10. С. 91–92.
3. Имангулов Р.Г. Вспоминая ветеранов войны // Военно-медицинский журнал. 1995. Т. 316. № 6, С. 76–77.
4. Имангулов Р.Г. У истоков зарождения санитарно-химической защиты // Военно-медицинский журнал. 1992. Т. 313, № 8. С. 68–69.
5. Имангулов Р.Г. Критерии оценки боеспособности войск // Военно-медицинский журнал. 1982. Т. 303, № 10. С. 35–37.
6. Имангулов Р.Г. К вопросу о термине «медицинская защита» // Военно-медицинский журнал. 1988. Т. 309, № 4. С. 19–22.
7. Имангулов Р.Г. Вопросы боевой патологии и защиты от оружия массового поражения на страницах «Военно-медицинского журнала» // Военно-медицинский журнал. 1993. Т. 314, № 3. С. 66–68.
8. Имангулов Р.Г. *Медицинская служба и защита от оружия массового поражения в подразделениях*. М.: Воениздат, 1988. 160 с.

9. Имангулов Р.Г., Гребенюк А.Н., Рыбалко В.М., Носов А.В. Санитарно-химическая защита в годы Великой Отечествен-

ной войны // Военно-медицинский журнал. 2011. Т. 332, № 5. С. 82–84.

REFERENCES

1. Grebenyuk AN, Ribalko VM. 85 let Ravilyu Garifovichu Imangulovu. *Voenno-meditsinskoi jurnal*. 2006;327(10):86. (In Russ.).
2. Grebenyuk AN, Davidova EV. Ravilyu Garifovichu Imangulovu – 90 let. *Voenno-meditsinskii jurnal*. 2011;332(10):91–92. (In Russ.).
3. Imangulov RG. Vspominaya veteranov voini. *Voenno-meditsinskii jurnal*. 1995;316(6):76–77. (In Russ.).
4. Imangulov RG. U istokov zarozhdeniya sanitarno-himicheskoi zashchiti. *Voenno-meditsinskii jurnal*. 1992;313(8):68–69. (In Russ.).
5. Imangulov RG. Kriterii ocenki boespособnosti voisk. *Voenno-meditsinskii jurnal*. 1982;303(10):35–37. (In Russ.).
6. Imangulov RG. K voprosu o termine "Medicinskaya zashchita". *Voenno-meditsinskii jurnal*. 1988;309(4):19–22. (In Russ.).
7. Imangulov RG. Voprosi boevoi patologii i zashchiti ot oruziya massovogo porajeniya na stranichah "Voenno-meditsinskogo jurnala". *Voenno-meditsinskii jurnal*. 1993;314(3):66–68. (In Russ.).
8. Imangulov RG. *Medicinskaya sluzhba i zashchita ot oruziya massovogo porajeniya v podrazdeleniyah*. Moscow: Voenizdat; 1988. 160 P. (In Russ.).
9. Imangulov RG, Grebenyuk AN, Ribalko VM, Nosov AV. Sanitary and chemical protection during the great patriotic war. *Voenno-meditsinskii jurnal*. 2011;332(5):82–84. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Елена Владимировна Давыдова**, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: davilena@yandex.ru;
ORCID: 0000-0002-8201-1859; SPIN-код: 2870-6295

Александр Васильевич Старков, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: stark-4@mail.ru

Александр Николаевич Гребенюк, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: grebenyk_an@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-9381-194x; SPIN-код: 6021-1970;
SCOPUS: 7003916780; RESEARCHER: r-8689-2016

AUTHORS INFO

***Elena V. Davydova**, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: davilena@yandex.ru;
ORCID: 0000-0002-8201-1859; SPIN code: 2870-6295

Alexander V. Starkov, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: stark-4@mail.ru

Alexander N. Grebenyuk, doctor of medical sciences, professor; e-mail: grebenyk_an@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9381-194x;
SPIN code: 6021-1970; SCOPUS: 7003916780;
RESEARCHER: r-8689-2016

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Хроника

УДК 614.2:355.511.51-057.4 (092)

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma76442>

ПРОФЕССОР ИВАН ДИОМИДОВИЧ КУДРИН (К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

В.В. Юсупов, В.П. Ганапольский, Б.В. Овчинников, Т.В. Самбукова

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Освещаются этапы профессиональной деятельности выдающегося отечественного военного ученого-физиолога Ивана Диомидовича Кудрина в ходе решения научных проблем обитаемости и медико-психологического сопровождения в Вооруженных силах Российской Федерации. Иван Диомидович руководил ведущим научным подразделением, являющимся научно-методическим центром в Вооруженных силах Союза Советских Социалистических Республик по проблемам обитаемости и профессионального отбора. Благодаря экспериментально-практической деятельности руководимого им подразделения и при непосредственном участии И.Д. Кудрина были теоретически, экспериментально и практически обоснованы концепции нормирования факторов обитаемости и медико-психологического сопровождения личного состава на различных этапах военной службы в качестве отдельных комплексных направлений военной профилактической медицины и психологии. Под его руководством был разработан ряд нормативно-технических документов, регламентирующих проведение мероприятий по повышению военно-профессиональной работоспособности в Вооруженных силах Советского Союза. Созданная И.Д. Кудриным и его научной школой идеология обитаемости и медико-психологического сопровождения сегодня составляет основу успешной работы двух научных отделов научно-исследовательского центра.

Ключевые слова: ученый-физиолог; военно-профессиональная работоспособность; факторы обитаемости; образцы вооружения военной и специальной техники; медико-психологическое сопровождение; нормативно-технические документы; профилактическая медицина.

Как цитировать:

Юсупов В.В., Ганапольский В.П., Овчинников Б.В., Самбукова Т.В. Профессор Иван Диомидович Кудрин (к 100-летию со дня рождения) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 267–272. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma76442>

Chronicle

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma76442>

PROFESSOR IVAN DIOMIDOVICH KUDRIN (100TH BIRTH ANNIVERSARY)

V.V. Yusupov, V.V. Ganapolsky, B.V. Ovchinnikov, T.V. Sambukova

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: This article highlights the stages of professional activity of the outstanding Russian military scientist-physiologist, Ivan Diomidovich Kudrin, in the course of solving scientific problems of habitability and medical and psychological support in the Armed Forces of the Russian Federation. Ivan Diomidovich headed the leading scientific division, which is a scientific and methodological center in the Union of Soviet Socialist Republics Armed Forces on habitability and professional selection problems. Thanks to the experimental and practical activities of the unit led by him and his direct participation, concepts of habitability factor rationalization and medical and psychological support of personnel at various stages of military service were theoretically, experimentally, and practically justified as separate complex areas of military preventive medicine and psychology. Under the leadership of Ivan Diomidovich, normative and technical documents were developed to regulate the implementation of military improvement and professional performance in the Armed Forces of the Soviet Union. The ideology of habitability and medical and psychological support created by I.D. Kudrin and his scientific school formed the basis for today's successful work of two scientific research center departments.

Keywords: scientist-physiologist; military-professional performance; habitability factors; samples of military and special equipment weapons; medical and psychological support; regulatory and technical documents; preventive medicine.

To cite this article:

Yusupov VV, Ganapolsky VV, Ovchinnikov BV, Sambukova TV. Professor Ivan Diomidovich Kudrin (100th anniversary). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):267–272. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma76442>

Received: 24.07.2021

Accepted: 14.08.2021

Published: 18.09.2021

Кудрин Иван Диомидович — полковник медицинской службы, доктор медицинских наук, профессор, почетный член Международной академии наук экологии, безопасности человека и природы, участник Великой Отечественной войны. Награжден орденом Отечественной войны II степени и тремя орденами Красной Звезды.

И.Д. Кудрин — первый начальник Центральной научно-исследовательской лаборатории обитаемости (ЦНИЛ-5), созданной на базе академии в 1966 г. Создание лаборатории и назначение на должность начальника осуществлялись в соответствии с директивами Генерального Штаба Вооруженных сил Союза Советских Социалистических Республик (ГШ ВС СССР) (№ орг./12/110704 от 08. 04.1966) и Штаба Тыла ВС СССР (№ шт./3/1 16352 от 05.05.1966). И.Д. Кудрин руководил этим подразделением до 1985 г., когда вышел в отставку. Все эти годы Иван Диомидович являлся заместителем председателя Координационного совета Министерства обороны (МО) СССР по обитаемости и руководителем научного направления обитаемость и профессиональный отбор.

Иван Диомидович родился 27 августа 1921 г. в деревне Семеново Вельского уезда Архангельской губернии в семье крестьянина. В 1939 г. поступил в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова, где учились и его два старших брата: Александр Диомидович и Николай Диомидович. Окончение второго курса совпало с началом Великой Отечественной войны. В это время Иван Диомидович участвовал в составе вузовской бригады в обороне Ленинграда. В 1944 г., после окончания академии, служил на должности старшего врача артиллерийского полка на Забайкальском фронте. За время службы участвовал в боевых действиях по разгрому Квантунской армии. с 1947 г. по 1958 г. служил в альма-матер, сначала в учебном отделе академии в должностях офицера, старшего офицера, начальника программно-методического отделения, затем поступил в адъюнктуру на кафедре патологической физиологии, где под руководством академика Академии медицинских наук (АМН) СССР Иоакима Романовича Петрова начал осваивать научно-исследовательскую работу. В 1958 г защитил диссертационную работу на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. По окончании адъюнктуры с 1958 г. работал в лаборатории физиологии военного труда академии. Затем проходил службу в Государственном научно-исследовательском испытательном институте авиационной и космической медицины МО СССР в лаборатории искусственной атмосферы (г. Москва). В 1963 г. защитил диссертационную работу на соискание ученой степени доктора медицинских наук [1].

Однако жизненные пути снова привели И.Д. Кудрина в родную академию. В 1966 г. Иван Диомидович принял руководство вновь созданным научным подразделением академии — ЦНИЛ-5, которая неоднократно меняла название: НИЛ (обитаемости) № 5 (НИЛ-5,



1975 г.), НИЛ обитаемости и профессионального отбора (НИЛ-7, 1981 г.).

Лаборатория была специально предназначена для целенаправленного решения важной и сложной военно-медицинской проблемы ВС СССР: обеспечения успешной военно-профессиональной деятельности личного состава в обитаемых образцах вооружения, военной и специальной техники (ВВСТ). Решение проблемы основывалось на возможностях научно обоснованной оптимизации условий жизни, быта, сохранения здоровья и деятельности личного состава ВС. Для достижения цели создания подобного подразделения необходимо было решить задачи по разработке методического арсенала оценки и контроля факторов обитаемости, разработки соответствующих норм и стандартов. Заместителем начальника лаборатории был назначен доктор медицинских наук подполковник медицинской службы Всеволод Иванович Медведев, впоследствии член-корреспондент Российской академии наук (РАН) и Российской академии медицинских наук (РАМН). Иван Диомидович создал работоспособный высокопрофессиональный научный коллектив. Под его руководством в разные годы в лаборатории работали многие известные ученые: В.П. Загрядский, А.А. Смирнов, А.Ф. Панин, Ф.В. Судзиловский, З.К. Сулимо-Самуйлло, Н.А. Смирнов, Р.Н. Коробов, В.И. Ромашкин-Тиманов, Б.В. Кулагин, М.М. Решетников, А.А. Боченков, С.В. Чермянин, Б.В. Овчинников, А.Л. Зюбан и многие другие. Отличительной чертой руководимого Иваном Диомидовичем научного коллектива, помимо высокой квалификации, была увлеченность идеями развития нового для профилактической медицины направления: учения об обитаемости объектов военной техники и вооружения [2].

В состав ЦНИЛ-5 входили четыре научно-исследовательских отдела: исследования и нормирования физических факторов среды; исследования

и нормирования химических факторов среды; физиологического обоснования и разработки методов и нормативов для отбора специальных контингентов военнослужащих в различные виды ВС; измерительной аппаратуры и моделирования, а также два отделения (биохимическое и морфологическое). В дальнейшем структура лаборатории усложнялась: вводились новые научные подразделения, позволяющие существенно расширить и углубить уровень знаний о механизмах, лежащих в основе деятельности военнослужащих в условиях военной службы. Последовательно появлялись группы по гигиене водоснабжения (1968 г.) и по стандартизации нормативных требований по обитаемости (1969 г.); отдел военной психофармакологии (1973 г.); отделение обитаемости специальных фортификационных сооружений (1979 г.); отделы психофизиологического отбора и социально-психологического отбора, а также научно-исследовательское отделение автоматизации средств профессионального отбора (1981 г.). Вследствие введения в структуру НИЛ-5 двух отделов по отбору она получила наименование «Научно-исследовательская лаборатория обитаемости и профессионального отбора» (НИЛ-7) (Директива ГШ ВС СССР от 02.06.1981 № 314/10/03777). Следует отметить, что эти отделы были образованы с целью создания методологии профессионального психологического отбора в масштабах ВС СССР. В лаборатории сформировалось обоснованное убеждение, что повышения профессиональной работоспособности в ВС можно достичь только комплексно, с позиций как решения вопросов обитаемости, так и профессионального отбора.

В ЦНИЛ-5 первые работы по отбору военных специалистов в войсках и вузах Сухопутных войск МО СССР были начаты еще в 1967 г. В этих работах большое внимание уделялось рациональному распределению военнослужащих по группам сходных специальностей на основе учета психофизиологических качеств. Одним из первых методических документов, разработанных в лаборатории, было пособие «Психофизиологический отбор военных специалистов» под общей ред. И.Д. Кудрина [3], которое регламентировало отбор военных специалистов операторского профиля. Оно было создано под руководством профессоров И.Д. Кудрина и В.И. Медведева авторами В.А. Бодровым, Г.М. Захаровским, Р.Н. Коробовым, В.И. Ромашкиным-Тимановым. С этого времени подразделение становилось головным учреждением ВС по разработке методик, организационно-методических документов, учебно-методических пособий по профотбору, подготовке высококвалифицированных кадров для системы профотбора в ВС страны. Особая роль ЦНИЛ-5 в разработке мероприятий профессионального психологического отбора заключалась в том, что с ее образованием исследования в данном направлении стали проводиться планомерно и на систематической основе.

В 1983–1984 гг. были внедрены в практику медицинской службы принципы и теоретические положения профотбора. В 1986 г. была сформирована единая система комплектования ВС с учетом психологических особенностей и психофизиологических характеристик человека, созданы штатные группы профессионального психологического отбора в центральных органах управления МО, военных учебных заведениях и воинских частях, а также нештатные группы отбора в военных комиссариатах. Это было решением весьма значимой оборонной задачи предварительной диагностики и оценки предпосылок к формированию профессиональной пригодности, раннего прогнозирования психических нарушений и отклоняющегося поведения у будущих военнослужащих рядового, сержантского и офицерского состава.

По мере накопления научных данных и практического опыта в ходе выполнения научно-исследовательских работ научными подразделениями НИЛ-7 постепенно формировалась новая для профилактического направления военной медицины и психологии идея медико-психологического сопровождения военнослужащих на различных этапах военной службы. Она возникла из понимания невозможности эффективного обеспечения деятельности ВС (армии, авиации и флота) имеющимися методами. Первым шагом был профессиональный отбор, основывающийся на психофизиологических качествах человека. Однако методы отбора не смогли полностью обеспечивать полноценное функционирование военнослужащих, и тогда был сделан следующий шаг — понимание необходимости сопровождения военнослужащего в процессе профессиональной деятельности. Заметим, что уже с самого начала научной деятельности ЦНИЛ-5 в исследовании проблем обитаемости Иван Диомидович немаловажное значение придавал вопросам приспособления человека к технике.

Для Ивана Диомидовича назначение на столь видную должность означало как высокое доверие командования, так и не менее большую личную ответственность. Руководить предстояло комплексным научным коллективом, которому только и по силам было решать подобные масштабные задачи. Руководитель научного подразделения такого типа должен был обладать не только неординарными организаторскими способностями, глубокими знаниями в различных областях науки, широкой эрудицией и научной интуицией. Он должен был обладать умением находить конструктивные решения разнообразных служебных, личных, научных и иных вопросов, а также позитивными человеческими качествами. И Ивану Диомидовичу удалось создать высокопрофессиональный, работоспособный, творческий коллектив единомышленников.

В 1981 г. на базе руководимого им научного подразделения профессор И.Д. Кудрин основал научную

школу «Обитаемость и профессиональный отбор». Большая заслуга Ивана Диомидовича в развитии науки об обитаемости состоит в том, что «в теории обитаемости он применил основные положения отечественной школы патофизиологов о норме и патологии, учения о здоровье и болезни. При нормировании факторов обитаемости использовали системный комплексный подход, включающий оценку характерных патогенетических признаков, интегральных показателей состояния здоровья, военно-профессиональной работоспособности военнослужащих» [4]. Этот подход с успехом использовался при разработке методов коррекции состояний организма, не соответствующих требованиям военно-профессиональной деятельности военнослужащих. Главным же достижением школы Иван Диомидович считал «созданные и реализуемые единые методологические и методические основы для изучения роли человека в современных военно-технических системах. Сущность этих основ заключалась в оценке состояния человека в его реальной жизни и реальной учебно-боевой деятельности. Показателями или критериями состояния человека были: работоспособность, личность, функциональное состояние» [5].

Под руководством Ивана Диомидовича было подготовлено 17 докторов наук и 38 кандидатов наук. Далее руководство школой приняли его соратники и ученики Виктор Иванович Шостак, Валерий Владимирович Скорняков, Александр Анатольевич Боченков, Сергей Викторович Чермянин, сыгравшие большую роль в развитии научных идей и их практической реализации. Очень многие отечественные ученые в области обитаемости и профессионального отбора являются учениками И.Д. Кудрина, а если и не прямыми его учениками, то учениками по сути, для которых деятельность Ивана Диомидовича является незабываемым примером руководителя и ученого. Докторами медицинских, психологических и биологических наук и профессорами стали В.Н. Александров, Б.М. Борисов, А.А. Боченков, П.О. Вязицкий, М.М. Дьяконов, Е.К. Завьялова, А.Л. Зюбан, А.И. Карпищенко, Д.И. Комаренко, Г.Н. Клинецвич, В.А. Корзунин, Р.Н. Коробов, В.И. Мазур, А.Г. Маклаков, В.П. Наталенко, Б.В. Овчинников, С.Т. Посохова, М.М. Решетников, В.В. Скорняков, В.К. Товкань, С.В. Чермянин, Е.Б. Шустов, В.В. Юсупов и многие другие.

После выхода Ивана Диомидовича в отставку в 1985 г. он продолжил трудиться в своем коллективе. Этот период научной деятельности был посвящен обобщению неординарного опыта работы по изучению роли человека в успешности военного труда в коллективных монографиях [6–9].

Большим успехом научно-практической деятельности Ивана Диомидовича как мудрого руководителя и блистательного ученого стало решение многих проблем военно-профессиональной работоспособности в ВС страны [10]. Была разработана классификация обитаемых образцов ВВСТ. Научно обоснована трехпараметрическая теория нормирования обитаемости в образцах ВВСТ, введено их физиолого-гигиеническое нормирование. Введена единая система медико-технических требований к рабочей среде изделий для большинства видов ВС и родов войск. Обоснованы критерии нормирования и комплексной оценки качества обитаемости различных изделий. Разработано более 50 ГОСТов по нормированию факторов обитаемости в образцах ВВСТ. Обоснована и разработана единая система требований к образцам ВВСТ, включающая нормативы и методы оценки микроклиматических, механоакустических, электромагнитных факторов; химических показателей воздушной среды в опытных образцах изделий; биологических факторов обитаемости; физиолого-гигиенических требований к оборудованию рабочих мест операторов; военно-бытовых факторов. Решены проблемы защиты личного состава от средств поражения вероятного противника и научно обоснованы предельно допустимые уровни поражающих факторов. Научно обоснованы пути решения проблемы военно-профессиональной патологии в ВС СССР. Получена Государственная премия СССР за серию исследований по психофармакологической коррекции функционального состояния военнослужащих в экстремальных условиях боевой деятельности (лауреатами премии стали доктора медицинских наук А.Л. Зюбан и Б.В. Овчинников, 1980 г.). Сформирована единая система профессионального психологического отбора в ВС РФ, ставшая основой проведения профессионального психологического отбора в других силовых ведомствах РФ. Сформирована система медико-психологического сопровождения в ВС РФ.

Сегодня благодаря основам и принципам научно-практического изучения проблем обитаемости, заложенным коллективом под руководством Ивана Диомидовича, значительное количество современных образцов ВВСТ разрабатываются, создаются и эксплуатируются в соответствии с требованиями нормативно-технических документов. Благодаря разработке методологического подхода к формированию военных коллективов и сопровождению военнослужащих на различных этапах военной деятельности реализуется задача повышения и сохранения военно-профессиональной работоспособности в ВС РФ.

Иван Диомидович скончался на 93 году жизни 17 января 2013 г. Похоронен в г. Санкт-Петербурге на кладбище «Памяти жертв 9 января».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чермянин С.В., Корзунин В.А., Кудрин А.И., и др. Профессионально-биографические справки о руководителях, ученых и специалистах военного медико-профилактического дела // История Российской военной профилактической медицины. Изд. 2-е, перераб. и дополн. Раздел V: Кудрин Иван Диомидович. М.: Пангея, 2009. С. 751–753.
2. Семененко Н.Н., Жернавков В.Ф. 30 лет НИЛ обитаемости и профессионального отбора // Военный врач. 1996. № 11 (1335) С. 1–3.
3. Психофизиологический отбор военных специалистов / под. общ. ред. И.Д. Кудрина. М.: Воениздат, 1973. 206 с.
4. Борисов Б.М. Достижения школы патофизиологов В.В. Пашутина — И.Р. Петрова — И.Д. Кудрина в решении проблем обитаемости ОВТ // Всеармейская научно-практическая конференция, посвященная 30-летию научно-исследовательской лаборатории обитаемости и профессионального отбора и 75-летию основателя лаборатории профессора Кудрина И.Д.: тезисы докладов. Ч. 1. СПб.: Североморск, 1996. С. 11–12.
5. Довгуша В.В. Карпищенко А.И., Дьяконов М.М. Теоретические и прикладные вопросы обитаемости и профессионального

- отбора // Всеармейская научно-практическая конференция, посвященная 30-летию научно-исследовательской лаборатории обитаемости и профессионального отбора и 75-летию основателя лаборатории профессора Кудрина И.Д.: тезисы докладов. Ч. 2. СПб.: Североморск, 1996. С. 102–117.
6. Вязицкий П.О., Дьяконов М.М., Ендальцев Б.В., и др. Адаптация молодого воина к условиям военной службы и профилактика дизадаптационных расстройств: метод. руководство. М.: Воениздат, 1990. 28 с.
7. Вязицкий В.В., Довгуша В.В., Кудрин И.Д. Очерки военной экологии. Л.: МО СССР, ЦВМУ МО СССР, 1989. 388 с.
8. Довгуша В.В., Кудрин И.Д., Тихонов М.Н. Введение в военную экологию. СПб.: Воениздат, 1995. 496 с.
9. Довгуша В.В., Кудрин И.Д., Кудрин А.И., и др. Преморбидные состояния в экстремальной медицине и экстремальной психологии. СПб.: Полиграф-Ателье, 2003. 281 с.
10. Лизунов Ю.В., Терентьев Л.П. История гигиены в Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии. СПб.: Знание, 2007. 308 с.

REFERENCES

1. Chermnyanin SV, Korzunin VA, Kudrin AI, et al. *Professional'no-biograficheskie spravki o rukovodityah, uchenykh i specialistah voennogo mediko-profilakticheskogo dela. Istoriya Rossijskoj voennoj profilakticheskoy mediciny*. Izd. 2-e, pererab. i dopoln. Razdel V: Kudrin Ivan Diomidovich. Moscow: Pangeya; 2009:751–753. (In Russ.).
2. Semenenko NN, ZHernavkov VF. 30 let NIL obitaemosti i professional'nogo otbora. *Voennij. Vrach*. 1996;11(1335):1–3. (In Russ.).
3. Psihofiziologicheskij otbor voennykh specialistov. Pod. obshchej red. Kudrina ID. Moscow: Voenizdat; 1973. 206 p. (In Russ.).
4. Borisov BM. Dostizheniya shkoly patofiziologov V.V. Pashutina, I.R. Petrova, I.D. Kudrina v reshenii problem obitaemosti OVT. *Vsearmejskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya, posvyashchennaya 30-letiyu nauchno-issledovatel'skoj laboratorii obitaemosti i professional'nogo otbora i 75-letiyu osnovatelya laboratorii professora Kudrina ID.*: tezisy dokladov. Ch. 1. Saint Petersburg; Severomorsk; 1996:11–12. (In Russ.).
5. Dvogusha VV, Karpishchenko AI, D'yakonov MM. Teoreticheskie i prikladnye voprosy obitaemosti i professional'nogo otbora.

- Vsearmejskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya, posvyashchennaya 30-letiyu nauchno-issledovatel'skoj laboratorii obitaemosti i professional'nogo otbora i 75-letiyu osnovatelya laboratorii professora Kudrina ID.*: tezisy dokladov. CH. 2. Saint Petersburg; Severomorsk; 1996:102–117. (In Russ.).
6. Vyazickij PO, D'yakonov MM, Endal'cev BV, et al. *Adaptatsiya mladogo voina k usloviyam voinskoj sluzhby i profilaktika dizadaptatsionnykh rasstrojstv: metod. rukovodstvo*. Moscow: Voenizdat; 1990. 28 p. (In Russ.).
7. Vyazickij VV, Dvogusha VV, Kudrin ID. *Ocherki voennoj ekologii*. Leningrad: MO SSSR, CVMU MO SSSR; 1989. 388 p. (In Russ.).
8. Dvogusha VV, Kudrin ID, Tihonov MN. *Vvedenie v voennuyu ekologiyu*. Saint Petersburg: Voenizdat; 1995. 496 p. (In Russ.).
9. Dvogusha VV, Kudrin ID, Kudrin AI, et al. *Premorbidnye sostoyaniya v ekstremal'noj medicine i ekstremal'noj psihologii*. Saint Petersburg: Poligraf-Atel'e; 2003. 281 p. (In Russ.).
10. Lizunov YuV, Terent'ev LP. *Istoriya gigieny v Voенно-медицинской (Mediko-hirurgicheskoy) akademii*. Saint Petersburg: Znanie; 2007. 308 p. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Татьяна Валентиновна Самбукова**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник; e-mail: tvs0510@yandex.ru; SCOPUS: i:05101948 S

Владислав Викторович Юсупов, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: elizavetayusupova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5236-8419; SPIN-код: 9042-3320

Вячеслав Павлович Ганапольский, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: Ganvp@mail.ru; SPIN-код: 9872-8841

Борис Владимирович Овчинников, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: bobon47@yandex.ru; SCOPUS: 35832200300; RESEARCHER: S-6807-2016; SPIN-код: 5086-8427

AUTHORS INFO

***Tatyana V. Sambukova**, candidate of biological sciences, senior researcher of the research; e-mail: tvs0510@yandex.ru; SCOPUS: i:05101948 S

Vladislav V. Yusupov, doctor of medical sciences, professor e-mail: elizavetayusupova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5236-8419; SPIN code: 9042-3320

Vyacheslav P. Ganapolsky, doctor of medical sciences, professor; e-mail: Ganvp@mail.ru; SPIN code: 9872-8841

Boris V. Ovchinnikov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: bobon47@yandex.ru; SCOPUS: 35832200300; RESEARCHER: S-6807-2016; SPIN code: 5086-8427

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author